

Aus der HELIOS Klinik für Rheumatologie Vogelsang-Gommern GmbH

Direktor: Professor Dr. med. habil. J. Kekow

Retrospektive Datenanalyse von 32 Patienten mit Myositis

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Stylianos Tomaras

geboren am 22.10.1980 in Thessaloniki, Griechenland

Magdeburg, 2019

Bibliografische Beschreibung

Tomaras, Stylianos

Retrospektive Datenanalyse von 32 Patienten mit Myositis. - 2019. – 83 Bl., 40 Abb., 13 Tab.

Kurzreferat

Eine Myositis ist selten. Daher orientiert sich die klinische Praxis an den verfügbaren Daten von Patientenregistern, publizierten Fallserien und Expertenmeinungen. Ziel dieser Arbeit war eine detaillierte retrospektive Auswertung aller Patienten mit Myositis einer Fachklinik für Rheumatologie. In der hier vorgestellten retrospektiven Studie wurden 32 Patienten eingeschlossen, 6 mit Polymyositis, 6 mit Dermatomyositis, 11 mit Overlap-Myositis, 6 mit Antisynthetase-Syndrom, 1 mit autoimmun-nekrotisierender Myopathie, 1 mit juveniler Dermatomyositis und 1 mit juvenilem Antisynthetase-Syndrom. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation betrug 49 Jahre (weiblich: männlich 3,5:1). Die Zeitspanne zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung betrug 5 Monate und die Beobachtungszeit 23 Monate. 90 % der Patienten hatten eine manifeste Muskelbeteiligung im Sinne von Myalgien mit oder ohne Muskelschwäche. Zu den extramuskulären Organmanifestationen gehörten die Lungen- (56 %), Gelenk- (56 %), Haut- (50 %) und Herzbeteiligung (28 %) sowie Dysphagie (31 %) und Raynaud-Phänomen (46 %). Am häufigsten fand sich eine Lungenfibrose in der Patientengruppe mit Antisynthetase-Syndrom ($n = 5$; $p = 0,03$). Bei Patienten mit Overlap-Myositis war das Auftreten von ANAs ($n = 11$; $p = 0,003$), einem Raynaud-Phänomen ($n = 10$; $p = 0,001$), einer reduzierten Kapillardichte in der Kapillarmikroskopie ($n = 10$; $p = 0,03$) und einer Polyarthrit der Hand- und Fingergelenke ($n = 6$, $p = 0,04$) signifikant häufiger als bei anderen Myositiden. Patienten mit Overlap-Myositis wiesen eine bessere Funktionskapazität als Patienten mit Antisynthetase-Syndrom (FFbH %: $83,3 \pm 13$ vs. $59,2 \pm 12,6$; $p = 0,02$) und Patienten mit Dermatomyositis ($83,3 \pm 13$ vs. $62 \pm 16,1$; $p = 0,008$) auf. Patienten mit Dermatomyositis hatten zu Beginn einen signifikant höheren Steroidbedarf als Patienten mit Antisynthetase-Syndrom (100 vs. 13,75 mg/d; $p = 0,01$) und Overlap-Myositis (100 vs. 40 mg/d; $p = 0,03$). Die am häufigsten verabreichten Medikamente waren Cyclophosphamid (53 %), Methotrexat (34 %) und Rituximab (28 %) und konnten die Kreatinkinase (unter MTX von 18,1 auf 2,6 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,009$, unter CYC von 24,9 auf 4,1 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,005$, unter RTX von 8,5 auf 1,4 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,04$) und die Tagesdosis von Prednisolon (unter MTX von 27,5 auf

1,25 mg/d; $p = 0,005$, unter CYC von 50 auf 10 mg/d; $p = 0,001$, unter RTX von 17,5 auf 6,2 mg/d; $p = 0,04$) signifikant senken. Diese Studie bestätigt die Heterogenität der verschiedenen Diagnosegruppen bei Myositis und die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Ansätze.

Schlüsselwörter:

Myositis, Polymyositis, Dermatomyositis, Antisynthetase-Syndrom, Overlap-Myositis

Teile der hier vorgestellten Arbeit wurden beim jährlichen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Posterpräsentation eingereicht.

Retrospektive Datenanalyse von 32 Patienten mit Myositis

S. Tomaras, J. Kekow

47. Kongress der DGRh in Dresden 4. – 7. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Bibliografische Beschreibung	I
Kurzreferat	I
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XII
1. Einführung.....	1
1.1 Definition und Einteilung.....	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Klinische Bilder.....	3
1.4 Prognose	6
1.5 Diagnosestellung	6
1.6 Therapie.....	8
1.7 Myositis Register und andere Initiativen.....	11
1.8. Zielsetzung.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1 Patienten und Datenerfassung.....	14
2.2 Messung der Krankheitsaktivität.....	18
2.3 Messung der Organschädigung	19
2.4 Einschätzung des Therapieansprechens.....	19
2.5 Messung der Funktionskapazität.....	20
2.6 Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien	20
2.7 Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Beschreibung der Daten der untersuchten Patienten	23

3.2	Labor	25
3.3	Diagnosesicherung.....	32
3.4	Klinischer Status bei Erstdiagnose	36
3.5	Beschreibung des klinischen Verlaufs	46
3.6	Therapie.....	47
3.7	Organschädigung.....	58
3.8	Korrelation zwischen der Steroiddosis und dem Damage Score MYODAM	62
3.9	Vergleich zu dem Euromyositis Register.....	64
4.	Diskussion.....	71
4.1	Diskussion der untersuchten Patienten	71
4.2	Diskussion der Therapie	72
4.3	Limitationen der neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien	74
5.	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	XII
	Danksagung	XIX
	Ehrenerklärung	XX
	Darstellung des Bildungsweges	XXI

Abkürzungsverzeichnis

5NT1A	cytosolic 5'-Nucleotidase 1A
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
AENEAS	American and European Network of Antisynthetase Syndrome
Ak	Antikörper
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANM	autoimmun-nekrotisierende Myopathie
ASS	Antisynthetase-Syndrom
AZA	Azathioprin
BAFF	B-Zell-Aktivierungsfaktor
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide
CicA	CiclosporinA
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-Myokardtyp (muscle/brain)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYC	Cyclophosphamid
DLCO	Diffusionskapazitäts-Test (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide CO)
DM	Dermatomyositis

ds-DNS	Doppelstrang-DNA
EJ-Ak	anti-glycyl tRNA synthetase
EMA panel	extended myositis antibody
EMG	Elektromyographie
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GI	gastrointestinal
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HCQ	Hydroxychloroquin
HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase
IBM	inclusion body myositis (Einschlusskörpermyositis)
ICD-10 Klassifikation	International classification of Diseases, 10. Revision
IIM	inflammatorische idiopathische Myopathien
ILD	Interstitial Lung Disease
IMACS	International Myositis Assessment & Clinical Studies Group
IQR	Interquartilabstand
IVIG	intravenöse Immunglobuline
jASS	Juveniles Antisynthetase-Syndrom
jDM	Juvenile Dermatomyositis
Jo-1	der Name geht auf den ersten Patienten „John P.“ zurück, bei dem dieser Antikörper nachgewiesen wurde
LEF	Leflunomid
M.	Musculus
MDA-5	anti-Melanoma Differentiation-Associated gene-5

Mi-2	Antikörper gegen nukleäre Helikase
MMF	Mycophenolat mofetil
MMT8	Manual Muscle Test-8
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MYOACT	Myositis Activity Score
MYODAM	Myositis Damage Score
NTproBNP	N-terminales Brain Natriuretic Peptide
Off-Label	außerhalb des zugelassenen Gebrauchs
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
Overlap	Mischform bei Mischkollagenosen
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
pAVK	periphere Arterienverschlusskrankheit
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PM	Polymyositis
PM-Scl	Polymyositis-Scleroderma
PROs	Patient Reported Outcomes
RA	rheumatoide Arthritis
RCI	Repository Corticotropin Injection
RF	Rheumafaktor
RIM	Rituximab In Myositis-Studie
rimmed vacuoles	umrandete Vakuolen
RNP	Ribonucleoprotein

RTX	Rituximab
SD	Standarddeviation
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
Sm-Ak	Smith Antikörper
SpA	Spontanaktivität
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRP-Ak	Signal Recognition Particle
TIF-1 γ	transcriptional intermediary factor 1 gamma
TNF	tumor necrosis factor
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TVT	tiefe Venenthrombose
U/l	Units pro Liter
VAS	Visuelle Analogskala
VC	Vitalkapazität
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Alte und neue Einteilung der idiopathischen inflammatorischen Myopathien.

Abbildung 2. Hautveränderungen bei Myositis.

Abbildung 3. Myositis-spezifische und -assoziierte Antikörper.

Abbildung 4. Expertenmeinung zur Therapie der Myositis.

Abbildung 5. Euromyositis Register.

Abbildung 6. Berechnung des MYOACT-Scores

Abbildung 7. Berechnung des MYODAM-Scores

Abbildung 8. Onlinerechner zur neuen Klassifikation.

Abbildung 9. Verteilung der 32 Myositis Patienten nach Diagnosegruppen.

Abbildung 10. Die Verteilung des CK-Wertes nach Gruppen bei Erstdiagnose.

Abbildung 11. Die Verteilung des Myoglobin-Wertes nach Gruppen bei Erstdiagnose.

Abbildung 12. Die Verteilung des Aldolase-Wertes nach Gruppen bei Erstdiagnose.

Abbildung 13. Die Verteilung des CRP-Wertes nach Gruppen bei Erstdiagnose.

Abbildung 14. Die histologischen Ergebnisse der Muskelbiopsie verteilt nach Diagnosegruppen.

Abbildung 15. Die Verteilung der EMG-Ergebnisse nach Diagnosegruppen.

Abbildung 16. Die Verteilung der Ergebnisse der Kapillarmikroskopie nach Diagnosegruppen.

Abbildung 17. Anzahl der Patienten mit Raynaud-Phänomen getrennt nach Diagnosegruppen.

Abbildung 18. Funktionskapazität FFbH in % in den Diagnosegruppen.

Abbildung 19. Anzahl der Patienten mit FFbH als kategoriale Variable in den Diagnosegruppen.

Abbildung 20. Verteilung der Allgemeinsymptome nach Diagnosegruppen.

Abbildung 21. Verteilung der Muskelschwäche nach Diagnosegruppen.

Abbildung 22. Verteilung der pulmonalen Symptome nach Diagnosegruppen.

Abbildung 23. Verteilung der Hautsymptome in den Diagnosegruppen.

Abbildung 24. Verteilung der Herzbeteiligung nach Diagnosegruppen.

Abbildung 25. Anzahl der Patienten mit Gelenkmanifestationen getrennt nach Diagnosegruppen.

Abbildung 26. Verteilung der gastrointestinalen Störungen nach Diagnosegruppen.

Abbildung 27. Anzahl der Schübe über die gesamte Beobachtungszeit im Mittel von 23 Monaten.

Abbildung 28. Die Prednisolon-Anfangsdosis in den Diagnosegruppen.

Abbildung 29. 30/32 Patienten erhielten bei Erstdiagnose Prednisolon. Die Grafik stellt die Anfangsdosis in mg; median (IQR) in den verschiedenen Diagnosegruppen dar.

Abbildung 30. Die kumulative Prednisolon-Dosis in den Diagnosegruppen in den ersten 18 Monaten nach Diagnosestellung.

Abbildung 31. Verlauf der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der MTX-Therapie.

Abbildung 32. Verlauf der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der CYC-Therapie.

Abbildung 33. Verlauf der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der RTX-Therapie.

Abbildung 34. Die Verteilung der pulmonalen Folgeschäden nach Diagnosegruppen.

Abbildung 35. Der Myositis Damage Score MYODAM (0 – 110 cm).

Abbildung 36. Korrelation zwischen der kumulativen Prednisolondosis und dem damage Score MYODAM.

Abbildung 37. Korrelation zwischen der Prednisolondosis am Anfang bei Erstdiagnose und dem Ausmaß der Folgeschäden.

Abbildung 38. Re-Klassifikation nach den neuen Kriterien.

Abbildung 39. Aktuelle Diagnoseverteilung der 32 Patienten dieser Studie zum Vergleich mit der Abbildung 40.

Abbildung 40. Die Grafik zeigt, wie die Diagnoseverteilung in dieser Arbeit aussehen würde, wären die neuen Klassifikationskriterien verwendet worden.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Ambulante Fachärzte, die von den 32 Myositis-Patienten zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung zuvor konsultiert wurden.

Tabelle 2. Blutbild bei Erstdiagnose.

Tabelle 3. CK-MB, ALAT und Kreatinin bei Erstdiagnose.

Tabelle 4. Komplementfaktoren bei Erstdiagnose.

Tabelle 5. TSH und Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Erstdiagnose.

Tabelle 6. NT-proBNP und ANAs bei Erstdiagnose.

Tabelle 7. Antikörperserologie in den Diagnosegruppen. Werte nach Häufigkeit.

Tabelle 8. Anzahl der Basistherapeutika über die gesamte Beobachtungszeit im Mittel von 23 Monaten.

Tabelle 9. Prednisolon-Tagesdosis in den Diagnosegruppen im Verlauf.

Tabelle 10. Kumulative Prednisolondosis in den Diagnosegruppen im Verlauf.

Tabelle 11. Numerische Darstellung der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der Therapie einzelner Fälle.

Tabelle 12. Vergleich der Organmanifestation in dieser Arbeit zu dem Euromyositis-Register.

Tabelle 13. Vergleich der Therapieauswahl.

1. Einführung

1.1 Definition und Einteilung

Die Myositis ist eine seltene, heterogene Autoimmunerkrankung, die eine Vielzahl von Organen befallen und einen variablen Krankheitsverlauf aufweisen kann ¹. Leitsymptom dieser Erkrankung ist die Muskelschwäche, die zu einer progredienten Bewegungseinschränkung führen und die Mortalität erhöhen kann ². Die aktuelle EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology)-Klassifikation basiert auf charakteristischen klinischen Symptomen, Myositis-spezifischen Antikörpern und histologischen Merkmalen und wird als Weiterentwicklung der im Jahr 1975 publizierten Kriterien nach Bohan und Peter verstanden ³⁻⁵. Aufgrund der Heterogenität der Systemerkrankung und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist der Oberbegriff „Myositis“ nicht immer passend und wird langsam durch „inflammatorische idiopathische Myopathien“ (IIM) ersetzt. Zu den IIM zählen die Dermatomyositis (DM), die Polymyositis (PM), die autoimmun-nekrotisierende Myopathie (ANM) und die Einschlusskörpermyositis. Die Myositis im Rahmen einer Kollagenose, „Overlap-Myositis“, stellt eine Sonderform dar und gewinnt immer mehr an Bedeutung in der Rheumatologie ⁶. In dieser Arbeit wird zusätzlich das Antisynthetase-Syndrom (ASS), wie im EuroMyositis-Register, als eigenständige Entität und Unterform der Myositis betrachtet (Abbildung 1) ⁷.

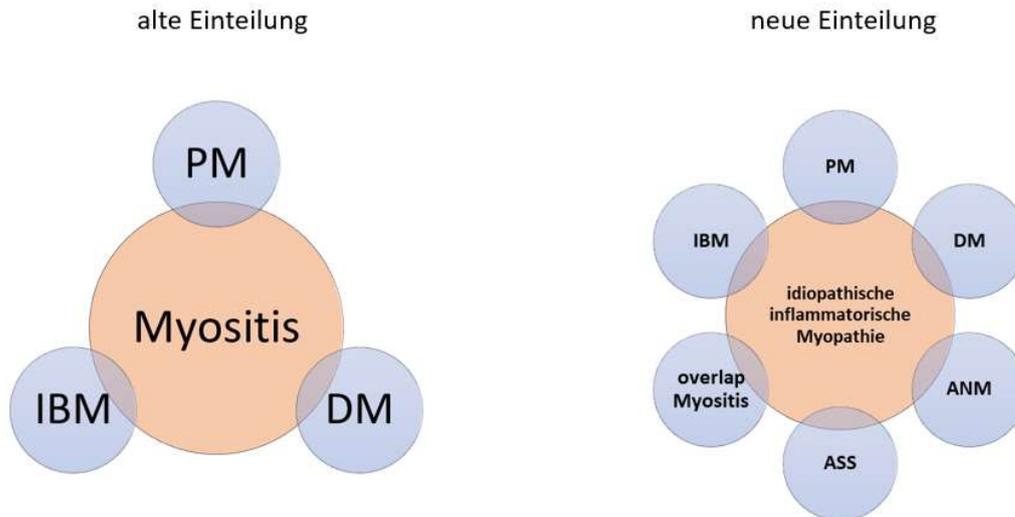


Abbildung 1. Alte und neue Einteilung der idiopathischen inflammatorischen Myopathien. PM = Polymyositis, DM = Dermatomyositis, IBM = inclusion body myositis (Einschlusskörpermyositis), ANM = autoimmun-nekrotisierende Myopathie, ASS = Antisynthetase-Syndrom, Overlap-Myositis = Myositis im Rahmen einer Kollagenose.

1.2 Epidemiologie

IIM sind seltene Erkrankungen. Die Prävalenz wird in den USA auf 4 bis 5 Fälle pro 100.000 Patientenjahre geschätzt ⁸. In Schweden lag 2017 die kalkulierte Inzidenz bei 11 pro 1 Million und die Prävalenz wurde auf 14/100.000 geschätzt ⁹. In Quebec lag die Prävalenz von DM und PM bei 21,5 Fälle pro 100.000 Einwohner ¹⁰. In Spanien wird die Inzidenz der Einschlusskörpermyositis zwischen 4,5 und 9,5 Fälle pro 1 Million Einwohner angegeben und kann auf 35/1 Million für Menschen über 50 Jahre steigen ¹¹.

Die Overlap-Myositis ist die häufigste Form, gefolgt von DM, Einschlusskörpermyositis und ANM ¹². Im Euromyositis-Register (N = 3057) ist die DM mit 31 % die häufigste Diagnose ⁷. Frauen sind etwa doppelt bis dreifach so häufig betroffen (einzige Ausnahme ist die Einschlusskörpermyositis), meist im Alter zwischen dem 45. und dem 60. Lebensjahr ^{1,7}. Die Durchführbarkeit qualitativ hochwertiger epidemiologischer Studien ist bei IIM aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen erschwert.

1.3 Klinische Bilder

Deratomyositis (DM)

Eine DM kann jede Altersklasse treffen, Kinder meistens im Alter von 5 bis 15 Jahren und Erwachsene zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr¹³. Dalakas et al. beschreiben den Allgemeinzustand von Kindern mit DM mit dem Wort „elend“¹⁴; die durch systemische Inflammation entstandene Erschöpfung, in Kombination mit der Schwierigkeit Treppen zu steigen und mit den sichtbaren Hautveränderungen, führen diese Kinder zur sozialen Isolation¹. Zu den Frühsymptomen gehören die akute/subakute proximale Muskelschwäche zusammen mit charakteristischen Hautveränderungen (Abbildung 2)¹⁵. Die Hautmanifestationen können der DM sowohl vorangehen als auch nach dem Abklingen der Muskelschwäche erscheinen¹⁴. Bei der Sonderform „amyopathische DM“ treten Gottron-Papeln und andere für die DM typische Hautmerkmale ohne klinisch oder laborchemisch erkennbare Myositis auf¹⁶. Trotzdem weist diese Untergruppe einen aggressiven Charakter mit pulmonaler Beteiligung auf und benötigt entsprechend einer aggressiven Behandlung¹⁷. Bei der juvenilen Form der DM beobachtet man oft eine Calcinosis cutis, die gegenüber der medikamentösen Therapie sehr oft resistent ist¹⁸. Bei der Myopathie liegt in der Regel eine klinisch signifikante Erhöhung der Muskelenzyme bis auf das 10 - 50-fache vor¹. Zu beachten ist, dass die Transaminasen sich in größerer Menge auch in der Muskultur finden und während der akuten Myositis auch erhöht sein können. Unnötige hepatologische Untersuchungen, vor allem Leberbiopsien, sollen deshalb vermieden werden. Ebenso sind hepatotoxische Basistherapeutika bei Patienten mit Myositis nicht automatisch kontraindiziert. Bei Erwachsenen ist die DM mit Malignomen vergesellschaftet; 3 bis 5 Jahre nach Erstdiagnose steigt das Risiko auf 9 % bis 32 % an¹⁹. Die bekanntesten Antikörper bei DM sind die Mi-2-Ak und werden bei bis zu 20 % der Patienten nachgewiesen²⁰. Die MDA-5-Ak (anti-Melanoma differentiation-associated gene-5) wurden 2009 entdeckt und deuten auf eine amyopathische DM hin²¹. TIF-1 Ak und NXP-Ak kommen bei bis zu einem Drittel der Patienten mit DM vor und sind mit Malignomen assoziiert^{22,23}. In der Muskelbiopsie sind bei DM vorrangig perivaskuläre und/oder perimysiale entzündliche Infiltrate mit perifaszikulärer Atrophie zu sehen¹.



Abbildung 2. Hautveränderungen bei Myositis. a. Photoerythem (V-Zeichen) bei Dermatomyositis, b. Mechanikerhände bei Antisynthetase-Syndrom, c. Gottron-Papeln, d. periunguale Rötung ²⁴ (Foto mit freundlicher Genehmigung vom Springer Verlag über „Rightlinks“).

Polymyositis (PM)

Die PM ist selten und macht ungefähr 5 % aller IIM aus ¹⁴. Die meisten Fälle sind dabei Fehldiagnosen und lassen sich im Krankheitsverlauf durch andere Myositis-Unterformen besser definieren ²⁵. Die Patienten berichten über eine subakut aufgetretene proximale Muskelschwäche und weisen erhöhte Muskelenzyme auf. Histologisch zeigen sich bei PM endomyosiale Infiltrate mit oder ohne Invasion der Muskelfasern, ein unspezifischer Befund, der sehr oft bei der Einschlusskörpermyositis präsent ist ²⁶. PM-spezifische Antikörper sind nicht bekannt.

Autoimmun-nekrotisierende Myopathie (ANM)

Die proximale Muskelschwäche bei ANM zeichnet sich durch einen im Vergleich zu DM und PM aggressiveren Verlauf aus. Die Muskelenzyme sind auf das 20- bis 50-fache erhöht und die lebensbedrohliche Dysphagie ist nicht selten ²⁷. In 10 % bis 20 % der Fälle sind die SRP-Ak (signal recognition particle) präsent und bis 60 % der Patienten weisen anti-HMGCR-Ak (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase) auf ^{28,29}. Die Letzteren sind mit der Einnahme von

Statinen assoziiert, jedoch schreitet die ANM nach Abbruch der Statintherapie weiterhin voran³⁰. Histologisch finden sich keine Infiltrate, sondern eine ausgedehnte Muskelfasernekrose¹.

Einschlusskörpermyositis

Die Einschlusskörpermyositis ist eine chronisch progrediente, therapieresistente Muskelerkrankung und die einzige IIM, bei der die Männer dreimal so häufig betroffen sind wie Frauen³¹. Meist tritt die Erkrankung bei Personen über 50 auf und die CK-Erhöhung ist im Vergleich zu anderen IIM weniger ausgeprägt³². Das Befallsmuster ist bei Erstdiagnose meist asymmetrisch und betroffen sind sowohl die proximale als auch die distale Muskulatur. Die Dysphagie stellt ein häufiges Problem dar und führt zu Aspirationspneumonien mit fatalen Folgen³³. Die 5NT1A-Ak (cytosolic 5'-nucleotidase 1A) kommen bis zu 30 % - 60 % der Fälle vor und es ist umstritten, ob sie mit der Krankheitsaktivität korrelieren³⁴. In der Muskelbiopsie werden eine Invasion der Muskelfasern und „rimmed vacuoles“ gesehen. Die Sensitivität und Spezifität der „rimmed vacuoles“ zur Diagnosestellung einer Einschlusskörpermyositis werden momentan neu evaluiert, ähnliche Befunde werden nämlich auch bei der DM gesehen³⁵.

Overlap-Myositis

Die Overlap-Myositis ist die häufigste Form einer inflammatorischen idiopathischen Myopathie¹². Dabei können unterschiedliche Symptome einer Mischung von Myositis, systemischem Lupus erythematodes (SLE), systemischer Sklerose, Sjögren-Syndrom und rheumatoider Arthritis auftreten. Proximale Muskelschwäche in Kombination mit laborchemischem Nachweis einer entzündlichen Myopathie sind meistens präsent. Erforderlich für die Diagnosestellung der Overlap-Myositis sind Myositis-assoziierte und -spezifische Antikörper. In 12 % der Fälle sind PM-Scl-Ak (Polymyositis-Scleroderma) nachzuweisen, in 3 % - 8 % RNP-Ak (Ribonucleoprotein) im Rahmen einer Mischkollagenose³⁶, in bis zu 19 % anti-Ku-Ak in Kombination mit einem SLE oder einer systemischen Sklerose und in bis zu 25 % anti-SSA/SSB/Ro52-Ak bei Sjögren-Syndrom und SLE³⁷. Patienten mit positiven PM-Scl-Ak sprechen auf die Therapie schlechter an³⁶.

Antisynthetase-Syndrom (ASS)

Das ASS wird heutzutage als eigenständige Entität betrachtet³⁸, Arthritis, interstitielle Lungenerkrankung, Raynaud-Phänomen, Mechanikerhände und Myositis ergeben das klinische Mischbild. In ungefähr 30 % der Fälle sind Jo-1-Ak nachweisbar³⁷. PL-7 und PL-12-Ak kommen in 3 % - 4 % aller Patienten mit ASS seltener vor und sind mit erhöhter Mortalität assoziiert³⁹. Eine Patientin mit ASS in dieser Datenanalyse trägt den seltenen (< 2 % aller Fälle) EJ-Antikörper. Es soll an dieser Stelle noch angemerkt werden, dass trotz der aktuellen Registerdaten (N = 813) von AENEAS (American and European Network of Antisynthetase-Syndrom)⁴⁰ die genauere Klassifikation des ASS bei Myositis noch nicht geklärt ist.

1.4 Prognose

Die Prognose ist unter den Diagnosegruppen sehr unterschiedlich und hängt vom Schweregrad der Muskelschwäche, vom Alter und von der pulmonalen Beteiligung ab. Durch eine Kohortenstudie mit 716 Patienten mit Myositis in Schweden wurde gezeigt, dass sich die Mortalität im ersten Jahr nach Diagnose um das 9-fache erhöhte⁴¹. Eine retrospektive Datenanalyse mit 467 Patienten in Spanien ergab 5-Jahres-Überlebensraten von 86,7 %⁴². Die 5-Jahres-Überlebensraten speziell für DM und PM werden zwischen 70 % und 89 % geschätzt⁴³. Liegt eine pulmonale Beteiligung vor, verdoppelt sich die Mortalität⁴⁴. Werden Patienten mit Myositis intensivpflichtig, steigt die Mortalität auf 79,4 %⁴⁵. Population-basierte Studien deuten darauf hin, dass bei DM ein vierfaches und bei PM ein zweifaches Risiko für Malignome besteht⁴⁶. Die häufigsten Malignome sind Ovarialkarzinom, Lungenkarzinom, Pankreas-, Magen-, Kolonkarzinom und das Non Hodgkin Lymphom¹⁹.

1.5 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung basiert auf der klinischen Progredienz und vor allem auf dem Charakter der Muskelschwäche. Der akute/subakute Beginn spricht für eine DM oder ANM, der schleichende Beginn auf der anderen Seite für eine Einschlusskörpermyositis. Sind distale Muskeln betroffen, muss an eine Einschlusskörpermyositis gedacht werden.

Der laborchemische Nachweis von erhöhten Muskelenzymen unterstützt die klinische Verdachtsdiagnose. Die CK-Erhöhung weist eine hohe Spezifität und Sensitivität bei Erstdiagnose einer inflammatorischen Myopathie auf⁴⁷. Die Evaluation der Muskelenzyme sollte sich nicht nur auf die CK beschränken, sondern auch Myoglobin und Aldolase einschließen⁴⁸. Die Aldolase ist vor allem bei Mitbeteiligung der Faszien erhöht¹.

Eine wichtige Hilfestellung leisten die Myositis-spezifischen und -assoziierten Antikörper ³⁶ (Abbildung 3).

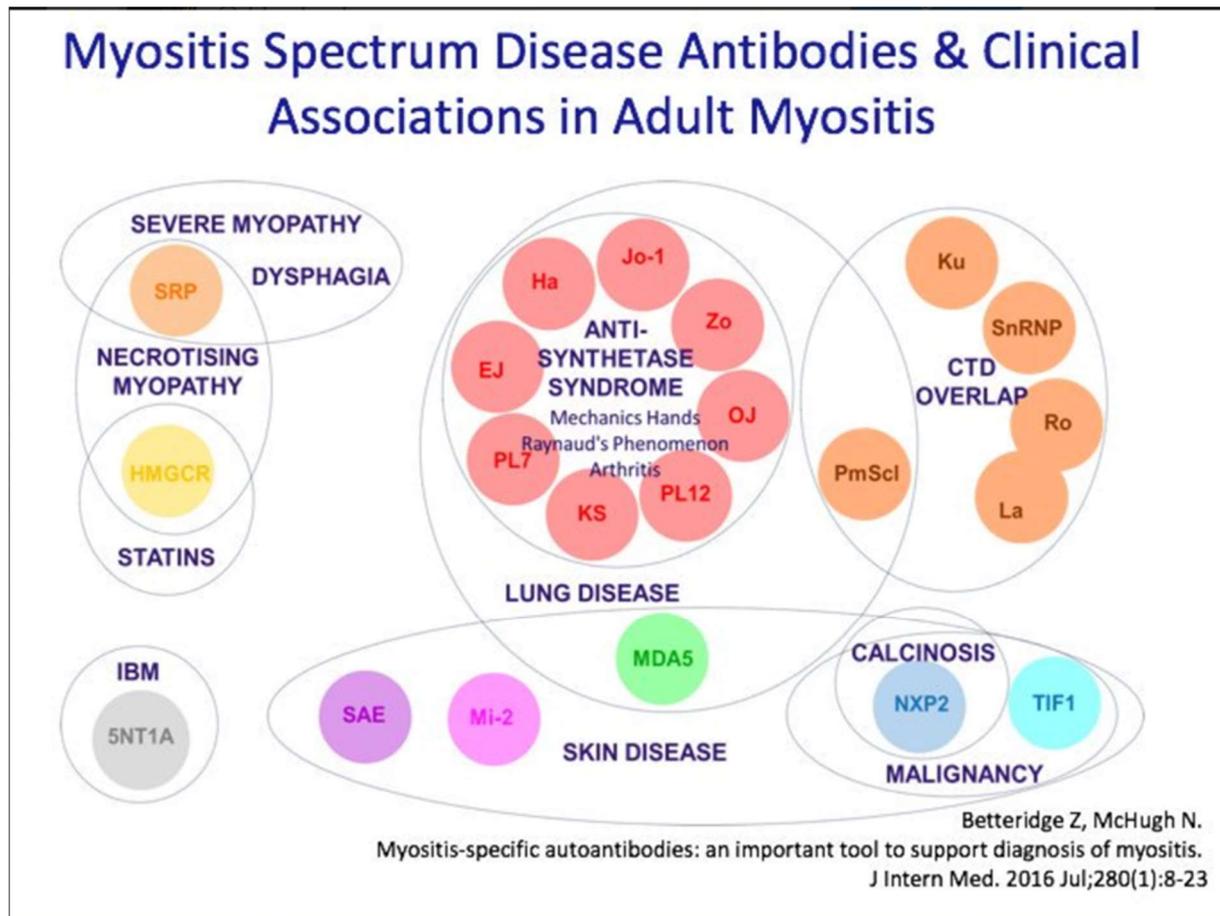


Abbildung 3. Myositis-spezifische und -assoziierte Antikörper ³⁶ (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Betteridge, Universitätsklinik für Pharmakologie in Bath, Großbritannien).

Mit dem EMA panel (extended myositis antibody) kann man im klinischen Alltag 24 Myositis-Antikörper gleichzeitig testen. Basierend auf einer Studie mit 497 Patienten mit Myositis aus China zeigten sich positive Myositis-Ak in 65,4% der Fälle ⁴⁹. Die Daten aus dem britischen Register für Myositis präsentieren eine Prävalenz dieser Antikörper in 61,5 % der Patienten ⁵⁰. Zu erwähnen ist, dass die aktuellen Testverfahren für die ASS-Antikörper eine geringe Spezifität aufweisen, so Myositis-Experten aus Karolinska, Schweden. Nur 17 % der Patienten mit positiven ASS-Antikörpern weisen die typischen Symptome für dieses Syndrom auf ⁵¹.

An dieser Stelle muss man betonen, dass aufgrund der Heterogenität der Myositis die serologische Untersuchung zur Diagnosestellung nicht ausreichend ist ⁵². Die Zusammenarbeit

zwischen Rheumatologen und Neurologen ist bei Erstdiagnose zum Ausschluss neurodegenerativer Myopathien und zur Differenzialdiagnostik der Muskelschwäche obligatorisch ¹. Elektrophysiologische Untersuchungen mittels EMG (Elektromyografie) liefern wichtige Informationen und können die für die Myositis spezifische Spontanaktivität (verkürzte Dauer mit niedriger Amplitude) nachweisen ¹.

Die Muskelbiopsie dient zur Diagnosesicherung, zum Ausschluss degenerativer oder metabolischer Myopathien, und gilt somit als diagnostischer Goldstandard. Die Biopsie sollte möglichst vor der Einleitung einer Steroidtherapie durchgeführt werden. Vor der Biopsie kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur besseren Identifikation entzündlicher Areale erfolgen, somit ist die histologische Analyse präziser. Bei der MRT präsentieren sich Ödem-Areale, Infiltrate oder im Fall einer Einschlusskörpermyositis eine Muskelatrophie ⁵³. Vielversprechend sind die aktuellen Daten für die Ganzkörper-MRT bei Myositis ⁵⁴.

Bei Verdacht auf eine pulmonale Beteiligung, vor allem bei Patienten mit ASS, ist eine sorgfältige Lungenfunktionsdiagnostik inklusive Thorax-CT (Computertomografie) notwendig ⁵⁵. Liegt eine Raynaud-Symptomatik vor, sollte eine Kapillarmikroskopie durchgeführt werden.

1.6 Therapie

Einheitliche Therapieleitlinien für die IIM existieren nicht. Trotz immenser Fortschritte hinsichtlich der medikamentösen Behandlung wird der akute Entzündungsschub einer Myositis (Ausnahme ist die Einschlusskörpermyositis) nach wie vor mit Steroiden behandelt. Empfohlen wird, unter Berücksichtigung des Schweregrads der Myopathie und der extramuskulären Manifestationen, eine Startdosis von Prednisolon zwischen 0,5 bis 1 mg/kgKG. Im Fall einer pulmonalen Manifestation oder bei Patienten mit Muskelparesen kann eine 3-tägige intravenöse Pulstherapie mit je 1.000 mg durchgeführt werden ⁵⁶.

Ältere retrospektive Studien belegen den positiven Effekt von Methotrexat (MTX) in einer wöchentlichen Dosis von max. 25 mg zum Einsparen von Steroiden ^{57,58}. Eine im Jahr 2016 publizierte open-label, randomisierte und Plazebo-kontrollierte multizentrische Studie bei juveniler DM konnte zeigen, dass die Kombination mit MTX und Prednisolon gegenüber der Prednisolon-Monotherapie überlegen ist ⁵⁹. Dabei wurde zusätzlich erkannt, dass die Kombination von MTX mit Ciclosporin-A eine therapeutische Option darstellt. Im Gegenteil haben

die 31 Patienten der prospektiven Prometheus Studie zur MTX-Therapie vs. Prednisolon-Monotherapie den primären Endpunkt nicht erreicht ⁶⁰.

Ist MTX kontraindiziert oder muss wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden, stellt Azathioprin in einer Dosis von 2 bis 3 mg/kgKG eine mögliche Alternative dar ⁶¹. Die Kombinationstherapie aus Azathioprin mit MTX soll der MTX-Monotherapie überlegen sein ⁶².

Kleine Fallserien zeigen die Wirksamkeit von Mycophenolat mofetil (MMF) in einer Tagesdosis von 2 bis 3 g ^{63,64}. Eine open-label Studie mit MMF in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) belegt den Therapieerfolg dieser Behandlung bei therapieresistenter PM und DM ⁶⁵.

Einige Studien zum Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren geben Hinweise für die Wirksamkeit von Ciclosporin-A und Tacrolimus bei Myositis ^{66,67}. Diese Präparate rückten aber aufgrund ihrer Toxizität in den Hintergrund.

Der Evidenzstand der Studien zur Wirksamkeit von Cyclophosphamid (CYC) sind heterogen ^{68,69}. Aufgrund der Toxizität wird CYC hauptsächlich bei therapieresistenten Patienten oder bei pulmonaler Beteiligung eingesetzt ^{70,71}.

Biologische Präparate stellen eine vielversprechende Therapiemöglichkeit dar. Neben der bekannten Wirkung bei rheumatoider Arthritis schneidet Rituximab (RTX) auch sehr gut bei der Myositis ab ^{72,73}. Die RIM Studie (Rituximab In Myositis) ist die bisher bekannteste randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit 195 Teilnehmern (75 PM, 72 DM, 48 jDM). Der primäre Endpunkt der Studie, nämlich eine zeitnahe klinische Besserung, wurde allerdings nicht erreicht ⁷⁴. Dabei kritisieren Experten das Studiendesign und verweisen darauf, dass 83 % der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt (im Durchschnitt 20 Wochen) nach RTX-Gabe doch profitiert haben. Patienten mit SRP-positiver ANM, jDM und Jo-1 Träger profitieren von RTX am meisten ^{74,75}. Liegen speziell pulmonale Manifestationen oder eine Gelenkbeteiligung vor, sollte RTX als Therapieoption in Betracht gezogen werden ⁷⁶. Eine Metaanalyse aller publizierter Fälle zu Rituximab bei Myositis (> 450 Patienten bis 2017) ergab ein gutes Therapieansprechen bei 78,3% der Patienten ⁷⁷.

Die Studien zur anti-TNF (tumor necrosis factor) Therapie bei Myositis lieferten sehr kontroverse Ergebnisse. Etanercept ^{78,79} und Infliximab ⁸⁰⁻⁸² wurden getestet, ohne überzeugen zu können.

Einzelne Berichte und Fallserien zeigen die Wirksamkeit von Tocilizumab^{83,84}. Aktuell wird eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie durchgeführt⁸⁵.

Eine im Jahr 2017 durchgeführte randomisierte Phase IIb Studie mit 20 Patienten zeigte eine gute Wirksamkeit von Abatacept bei Myositis⁸⁶. Damit hat sich Abatacept für eine Phase III Studie qualifiziert⁸⁷.

Der Einsatz von Anakinra kann, laut Ergebnisse einer kleinen Studie mit 15 Teilnehmern, die Muskelfunktion bei therapieresistenter Myositis verbessern⁸⁸.

Ein Fallbericht aus Münster präsentiert 2018 einen positiven Effekt von Tofacitinib bei einem Patienten mit Lungenfibrose-führender, MDA-5-Ak positiver DM. Der Patient hatte bereits im Vorfeld hoch dosierte Steroide, CYC, RTX, IVIG, Ciclosporin-A, MMF ohne Erfolg erhalten⁸⁹.

Der Stellenwert von intravenösen Immunglobulinen bei Myositis konnte in älteren Studien belegt werden⁹⁰. Aufgrund der hohen Therapiekosten werden IVIG nur bei lebensbedrohlichen Verläufen eingesetzt. An die IVIG-Gabe sollte auch bei therapierefraktärer Dysphagie gedacht werden⁹¹.

Aktuell wird eine Phase II Studie zur Wirksamkeit von Belimumab bei therapierefraktärer Myositis durchgeführt⁹². Hintergrund dieser Studie ist die im Serum von Patienten nachgewiesene erhöhte Expression von BAFF (B-Zell-Aktivierungsfaktor)⁹³.

Abbildung 4 fasst eine aktuelle 2018 Expertenmeinung zur Therapie der Myositis zusammen⁵⁶.

From: Treatment in myositis

First-line therapy:	Glucocorticoids	and	Methotrexate or azathioprine	and/or	IVIG
Second-line therapy:	Glucocorticoids	and	MMF, tacrolimus or ciclosporin or combination therapy of methotrexate and azathioprine	and/or	IVIG
Third-line therapy:	Glucocorticoids	and	Rituximab, cyclophosphamide, RCI or other biologic agents	and/or	IVIG

Nature Reviews | Rheumatology

Abbildung 4. Expertenmeinung ⁵⁶ zur Therapie der Myositis (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Aggarwal). MMF = Mycophenolat-Mofetil, IVIG = intravenöse Immunglobuline, RCI = repository corticotropin injection.

1.7 Myositis-Register und andere Initiativen

Das wissenschaftliche Interesse an der Myositis ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Das in Manchester, England, von Professor Dr. H. Chinoy koordinierte EuroMyositis-Register (Abbildung 5) existiert seit 2015 und vereint Experten auf internationaler Ebene mit dem Ziel der Erforschung der IIM ⁹⁴. Aktuell sind über 3.000 Patienten eingeschlossen und die ersten Ergebnisse wurden 2017 veröffentlicht ⁷. Mit dem EuroMyositis-Register zusammen arbeitet eine EULAR-Arbeitsgruppe für Myositis, Leitung Frau Professor Dr. Lundberg, mit dem Ziel, die Diagnostik und Therapie (sowohl die medikamentöse als auch die physikalische Therapie) weiter zu entwickeln ⁹⁵. Diese Forschungsgruppe kooperiert mit Kollegen aus den USA und hat die neuen EULAR/ACR- Klassifikationskriterien entwickelt ³. Die internationale Arbeitsgruppe IMACS (International Myositis Assessment & Clinical Studies Group), Leitung Dr. Rider, Dr. Isenberg und Dr. Miller, entwickelt Messinstrumente zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, Organschädigung und Therapieansprechen, um einheitliche Studiendaten generieren zu können ⁹⁶. Zur Entwicklung von PROs (Patient Reported Outcomes) wurde eine Delphi-Studie von OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) durchgeführt ⁹⁷. Auf nationaler Ebene arbeiten Neurologen im 2015 gegründeten Myositis-Netz, eine gemeinsame Initiative der Unikliniken in Göttingen und Berlin ⁹⁸ mit dem Ziel, die Forschung im Bereich der IIM zu fördern.

International collaboration research and treatment database for myositis specialists.

The world map of euromyositis.

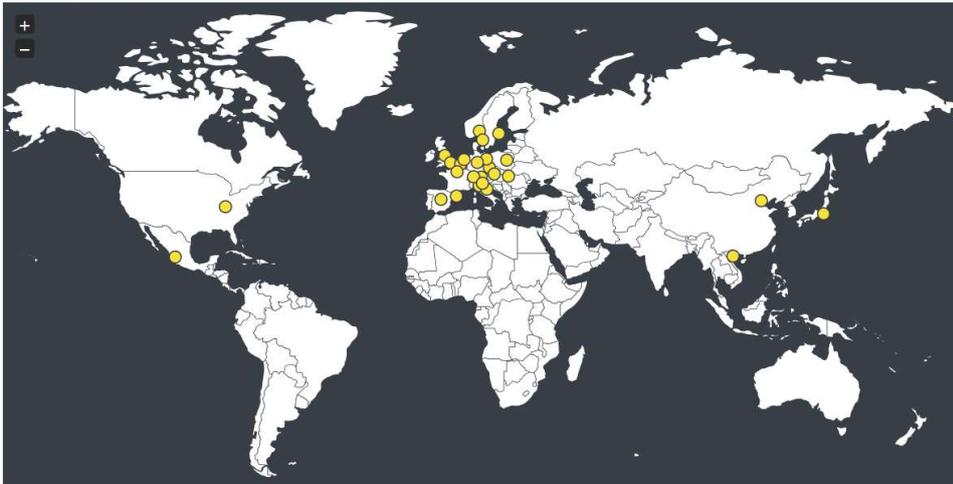


Abbildung 5. Euromyositis Register. In Gelb sind alle Teilnehmerländer markiert. Quelle: www.euromyositis.eu

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Umfangreiche Studiendaten zur Myositis sind aufgrund der geringen Anzahl Betroffener selten. Die klinische Praxis orientiert sich an den verfügbaren Daten von Patientenregistern, publizierten Fallserien und Expertenmeinungen. Ziel dieser Arbeit ist eine detaillierte retrospektive Auswertung aller Patienten mit Myositis in der HELIOS Klinik für Rheumatologie Vogelsang-Gommern GmbH im Zeitraum 2006-2018. Die Daten bieten die Möglichkeit, verschiedene Diagnosegruppen miteinander zu vergleichen und Langzeitverläufe zu analysieren. Ein besonderes Augenmerk sollte hierbei auf den Therapieerfolg der medikamentösen Behandlung gelegt werden. Ein weiteres Ziel ist es, die Aufteilung des Patientenkollektivs nach den neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien zu beschreiben und über mögliche Umsetzungsschwierigkeiten im klinischen Alltag zu berichten.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Datenerfassung

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse, durchgeführt in der Fachklinik für Rheumatologie mit 77 Betten in Vogelsang-Gommern bei Magdeburg in Sachsen-Anhalt. In der Klinik werden die gesammelten Daten in ein digitales medizinisches Dokumentationssystem (ALBIS® und Cerner medico®) überführt. Die Diagnosen werden zunächst im Klartext erfasst und anschließend nach der ICD-10 Klassifikation (International Classification of Diseases, 10. Revision) kodiert. Durch diese Klassifikation (M33.1, M33.2, M33.9, M60.1, M60.8, M60.9) wurden für diese Arbeit 51 Patienten identifiziert, bei denen zwischen Juli 2006 und Januar 2018 die Diagnose „Myositis“ kodiert worden war. Patienten mit endokrinologischen, neurodegenerativen, metabolischen und infektiösen Myositiden, sowie Patienten mit eosinophiler Fasziitis und Fehldiagnosen wurden ausgeschlossen. Patienten mit Einschlusskörpermyositis wurden wegen der Komplexität dieser Erkrankung und des fehlenden Ansprechens auf Steroide ausgeschlossen. Zur weiteren Auswertung konnte dann auf ein Kollektiv von 32 Patienten zurückgegriffen werden. Ein in der Abteilung für Neuropathologie der Otto-von-Guericke-Universität geführtes Muskelbiopsie-Register unter der Leitung von Prof. Dr. med. Mawrin ermöglichte den Zugriff auf das erhobene Muskelbiopsieergebnis. Alle Daten wurden pseudonymisiert aus dem digitalen Patientenarchiv, aus Patientenakten und Ambulanzkarten gewonnen und ins SPSS (Statistical Package for Social Sciences) eingetragen. Folgende Daten wurden erhoben:

Beschreibung des Patientenkollektivs

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Körpergröße
- Gewicht
- BMI (Body-Mass-Index)

Diagnosestellung

- Klinische Diagnose und Klassifikation der Myositis bei Erstdiagnose
- Dauer bis zur Diagnosestellung
- Anzahl und Fachrichtung der ambulanten Fachärzte, die vor Diagnosestellung konsultiert wurden
- Diagnoseeinteilung nach den neuen Klassifikationskriterien von 2017

Anamnese und Aktivität der Myositis

- Tumoranamnese
- Raucheranamnese
- Raynaud-Symptomatik
- Allgemeinsymptome: Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust
- Hautbeteiligung: Gottron-Zeichen/Papeln, heliotropes Exanthem, Alopezie, periunguale Nagelfalzveränderung, kutane Ulzerationen, Calcinosis cutis, erythematöses Exanthem, Erythrodermie, Mechanikerhände
- Gelenkbeteiligung: Oligoarthritis, Polyarthritis, Arthralgien
- Gastrointestinale Beteiligung: Bauchschmerzen, Schluckstörung, Dysphagie
- Lungenbeteiligung: Dysphonie, Dyspnoe, ILD (interstitial lung disease)
- Herzbeteiligung: Perikarditis, Myokarditis, VHF (Vorhofflimmern), Sinustachykardie, erhöhtes Troponin, NT-proBNP (N-terminales Brain Natriuretic Peptide)
- Muskelbeteiligung: Lokalisation der Muskelschwäche (Beine, Arme, Nacken)
- FFbH (Funktionsfragebogen Hannover)
- MYOACT-Score (extramuskulär und global)
- Muskelkraft MMT8 (manual muscle test)
- Neurologisches Konsil

- Schübe in den ersten 12 Monaten nach Erstdiagnose
- Schübe über die gesamte Beobachtungszeit

Labor

- CK
- Myoglobin
- Aldolase
- CRP (C-reaktive Proteine) und BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit)
- ALAT (Alanin-Aminotransferase)
- Kreatinin
- Komplementfaktoren C3, C4 und CH50
- Myositis-spezifische und -assoziierte Antikörper
- ANAs (Antinukleäre Antikörper)
- CCP-Ak (Cyclic Citrullinated Peptide)
- TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon)
- Blutbild
- Immunglobulinsubklassen bei Patienten unter RTX

Apparative Diagnostik

- EMG
- Kapillarmikroskopie
- Thorax-CT
- MRT der betroffenen Muskeln

Biopsie

- Biopsie-Merkmale und histologische Diagnose

Verlaufparameter

- VC (Vitalkapazität) und DLCO/VA (Diffusionskapazitäts-Test)
- CK vor und nach der Basistherapie
- Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der Behandlung

Therapie

- Steroide, Basistherapie
- Tagesdosis, kumulative Dosis, Therapiedauer
- Mono-, Kombinationstherapie
- Anzahl der Basistherapeutika, first-, second-, third- oder fourthline Therapie
- Therapieansprechen

Organschädigung

- Gastrointestinale Schädigung: Dysphagie, Darminfarkt, Darmresektion, Steatose
- Lungenschädigung: Lungenfibrose, Dysphonie, respiratorische Insuffizienz, PAH (pulmonale arterielle Hypertonie)
- Herzschädigung: Kardiomyopathie, neu entdeckte arterielle Hypertonie, VHF neu, Myokardinfarkt neu
- Gefäßschädigung: TVT (tiefe Venenthrombose), Apoplex, pAVK (periphere Arterienverschlusskrankheit)
- Muskelschädigung: Muskelatrophie, Muskelschwäche ohne Atrophie, erniedrigtes Kreatinin
- Knochenschädigung: Gelenkkontrakturen, Osteoporose neu, osteoporotische Frakturen, Knochenosteonekrose
- Hautschädigung: Calcinosis cutis, Alopezie, Hautatrophie, Poikiloderma
- Endokrinologische Schädigung: Diabetes mellitus neu, Hyperlipidämie neu
- Augenschädigung: Katarakt, Glaukom, Sehverlust

- Infektanfälligkeit
- Malignom
- Tod
- MYODAM Damage-Score

2.2 Messung der Krankheitsaktivität

Zur Messung der Muskelkraft wird der MMT-8 Test (Manual Muscle Testing-8) genutzt ⁹⁹. Mit diesem Test beurteilt der Untersucher die Kraft auf einer Skala von 0 (keine Muskelkraft) bis 10 (normale Muskelkraft) von 8 Muskeln (Nacken-Flexoren, M. deltoideus, M. biceps brachii, M. gluteus maximus, M. gluteus medius, M. quadriceps femoris, Extensoren des Handgelenks, Dorsalflexoren des Sprunggelenks), mit denen ein Patient eine Bewegung gegen Widerstand ausführen kann. Der Score ergibt sich durch die Summe und hat einen Wert zwischen 0 (kleinster Wert) bis 80 (günstigster Wert).

Die Krankheitsaktivität wird durch den MYOACT-Score (Myositis Activity) erfasst. Er wurde von der Arbeitsgruppe IMACS (International Myositis Assessment & Clinical Studies Group) entwickelt ⁹⁶ und fasst sowohl die Muskelbeteiligung als auch die extramuskulären Manifestationen zusammen. Mit diesem Test werden organspezifische Symptome auf einer Skala von 0 (keine Organbeteiligung) bis 10 (schwere Organbeteiligung) erfasst. Der Score ergibt sich durch die Summe und hat einen Wert von 0 (keine Aktivität) bis 60 (starke Aktivität) für die extramuskuläre Beteiligung und 0 bis 70 für die globale Aktivität der Myositis (Abbildung 6). Die organspezifischen Symptome werden unter „Datenerfassung“ beschrieben.

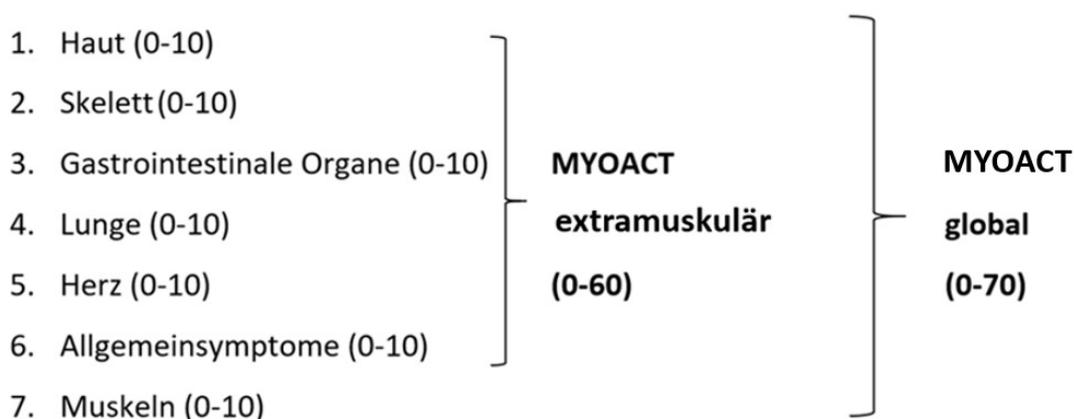


Abbildung 6. Berechnung des MYOACT-Scores

2.3 Messung der Organschädigung

Die Organschädigung wird anhand des MYODAM-Scores (Myositis damage) ermittelt ⁹⁶. In diesem Test wird eine Reihe von organspezifischen Schäden aufgeführt, anhand deren sich eine Summe von 0 (kein Schaden) bis 110 (multiple Schäden) gut berechnen lässt (Abb. 7). Auch hier ist 0 der günstigste und 10 der schlechteste Wert; unter „Datenerfassung“ werden ausführlich alle erhobenen Symptome zur Einschätzung der 11 Organschäden beschrieben.

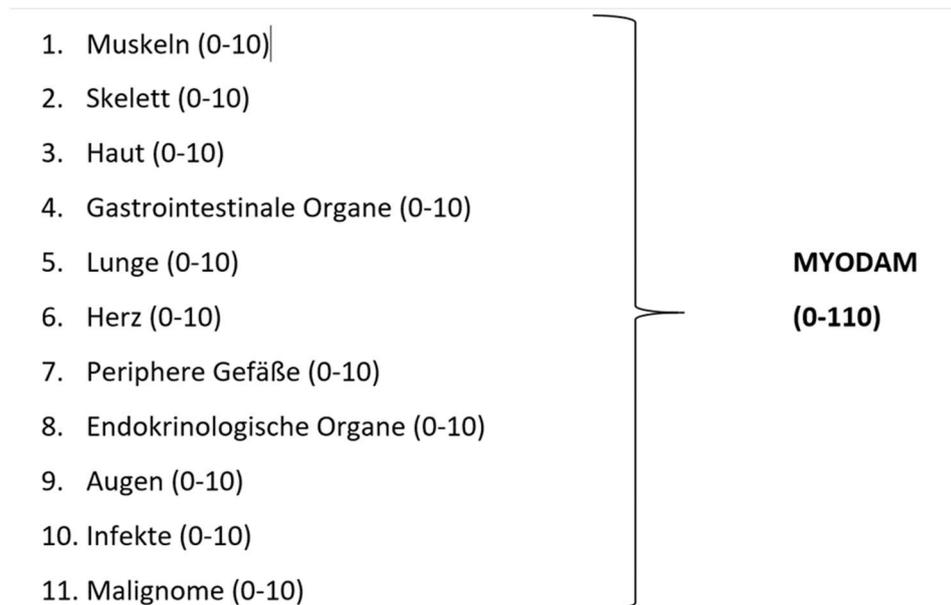


Abbildung 7. Berechnung des MYODAM-Scores

2.4 Einschätzung des Therapieansprechens

Zur Erfassung von einheitlichen Ergebnissen bezüglich des Therapieansprechens hat IMACS 2016 ein standardisiertes Instrument entwickelt ¹⁰⁰, welches eine Erhebung von verschiedenen Aspekten des Therapieerfolges ermöglicht: VAS (Visuelle Analogskala) Arzt, VAS Patient, MMT-8 Test, HAQ (Health Assessment Questionnaire), Muskelenzyme und extramuskuläre Aktivität.

Unter klinischen Alltagsbedingungen, insbesondere im ambulanten Bereich, ist eine angemessene Therapieevaluation sehr zeitaufwendig und nicht immer durchführbar. Diese Parameter waren in den ausgewerteten Daten aus den Patientenakten unzureichend aufgezeichnet, deshalb musste der Therapieerfolg für diese Arbeit neu definiert werden. Die medika-

mentöse Therapie galt als erfolgreich, wenn die Muskelenzyme und die Tagesdosis von Prednisolon signifikant gesenkt werden konnten. Abschließend soll die Definition eines Schubes erläutert werden: Unter „Schub“ wird eine Erhöhung der Muskelenzyme und/oder des Steroidbedarfs verstanden.

2.5 Messung der Funktionskapazität

Zur Einschätzung der subjektiven Funktionskapazität wird der FFbH (Funktionsfragebogen Hannover) genutzt ¹⁰¹. Dabei werden einfache alltägliche körperliche Funktionen erfasst, z. B. Strümpfe an- und ausziehen oder einen schweren Gegenstand vom Boden auf den Tisch stellen.

2.6 Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien

Zur Entwicklung wurden 976 Patienten mit IIM untersucht (74,5 % Erwachsene, 25,5 % Kinder). Die neuen Klassifikationskriterien sollen mit einer Sensitivität von 93 % und Spezifität von 88 % (mit Biopsie) eine bessere Basis für die klinische Praxis liefern ³. Sie beruhen auf 12 Parameter, die nach einem Punktesystem gewichtet werden: Alter, Geschlecht, Befallsmuster der Muskelschwäche, Hautveränderungen, Muskelenzyme, Jo-1 Antikörper-Positivität und vier histologische Merkmale. Die höchste Wertigkeit unter diesen Parametern haben die Hautveränderungen, Jo-1 und die pathologischen Merkmale der Muskelbiopsie erhalten. Mithilfe eines Onlinerechners kann der Score kalkuliert werden (Abbildung 8) ³.

<http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>.

		Yes	No
Age of onset of first symptom	0 - 17	<input type="checkbox"/>	
	18 - 39	<input type="checkbox"/>	
	40+	<input type="checkbox"/>	
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heliotrope rash		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron's papules		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron's sign		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysphagia or esophageal dysmotility		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-Jo-1 (anti-Histidyl-tRNA synthetase) autoantibody positivity		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elevated serum levels of creatine kinase (CK) or lactate dehydrogenase (LDH) or aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT) or alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibers		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perifascicular atrophy		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rimmed vacuoles		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 8. Onlinerechner zur neuen Klassifikation³.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25.0 für Windows. Zunächst wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft, ob die metrisch skalierten Werte normalverteilt sind. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Die nicht normalverteilten Werte wurden als Median mit Interquartilabstand (IQR) beschrieben. Kategoriale Daten ließen sich mithilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammenfassen. Boxplots, Balken- und Kreisdiagramme wurden zur Veranschaulichung erstellt. Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurden die nicht-normalverteilten Daten mithilfe von Rangmittelwerten verglichen. Mittelwerte von normalverteilten Parametern von > 2 Gruppen wurden mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA verglichen. Im Falle von Paarvergleichen wurde mithilfe des Bonferroni Post-Hoc-Tests für eine Alphafehler-Kumulierung kontrolliert. Um bei kategorialen Variablen auf einen statistisch signifikanten Unterschied zu testen, wurde bei kleiner Stichprobe mit erwarteten Zelhäufigkeiten < 5 der exakte Test von Fischer durchgeführt. Der konnte bei allen Variablen einseitig interpretiert werden. Der Fischer-Test kann leider nicht besagen, zwischen welchen Diagnosegruppen der Myositis-Patienten genau der Unterschied signifikant ist. Die Messwerte zweier abhängiger Stichproben wurden mit dem Wilcoxon-Test (nicht normalverteilte Werte) und mit dem t-test für verbundene Stichproben (normalverteilte Werte) analysiert. Zusammenhänge zwischen kategorialen und metrischen Variablen wurden mittels Eta-Quadrat berechnet. Mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten wurden Zusammenhänge zwischen metrischen Parametern gemessen. Zur Vermeidung einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse wurden die Einzelfälle mit nekrotisierender Myositis, juvenilem Antisynthetase-Syndrom und juveniler Dermatomyositis von der vergleichenden Statistik ausgeschlossen. Eine statistische Signifikanz liegt vor, wenn der p-Wert < 0,05 ist.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Daten der untersuchten Patienten

Das im Rahmen dieser retrospektiven Analyse erfasste Patientenkollektiv bestand aus 32 Myositis-Patienten, 25 waren weiblichen und 7 männlichen Geschlechts. Das Kreisdiagramm zeigt die Verteilung der Patienten nach Diagnosegruppen (Abbildung 9).

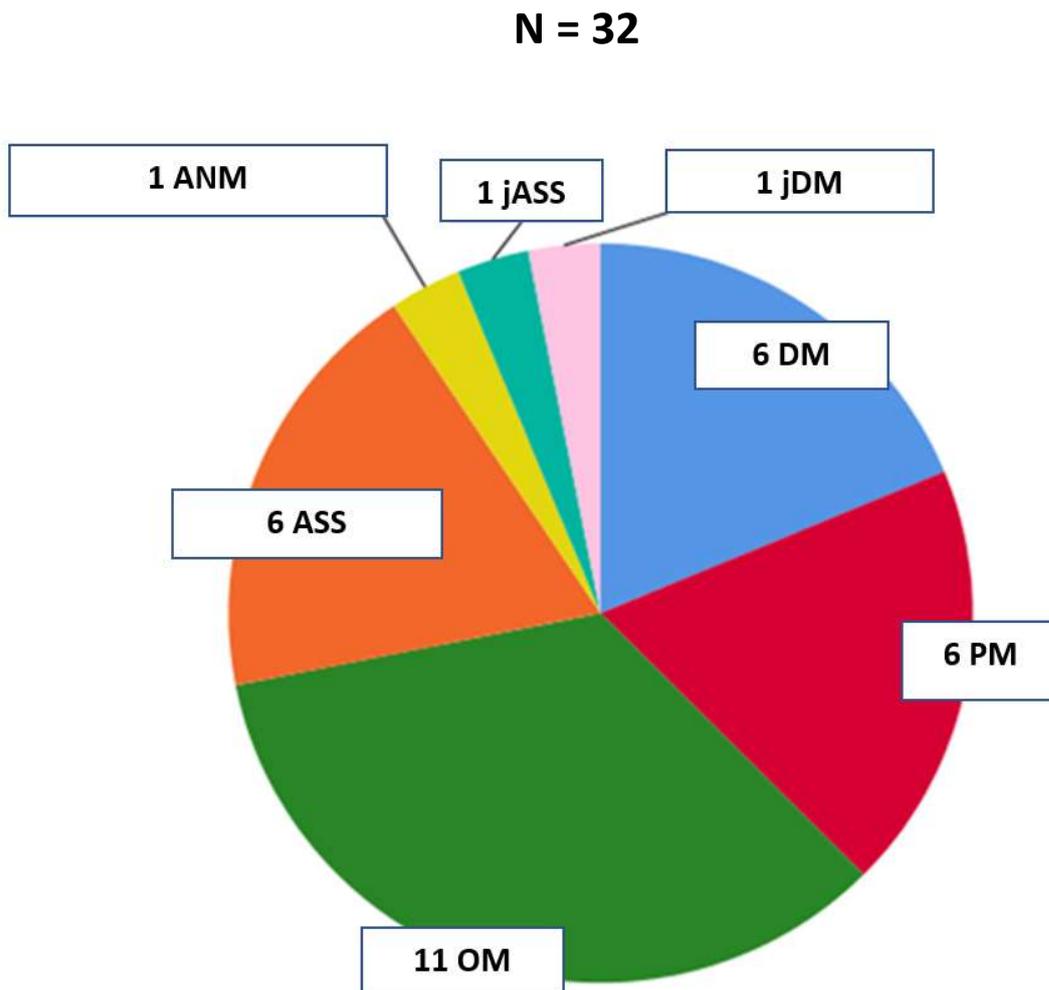


Abbildung 9. Verteilung der 32 Myositis Patienten nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile DM, jASS = juveniles ASS, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myopathie.

31/32 Patienten waren kaukasischer Abstammung und eine Patientin kam aus Somalia. Von den 11 Patienten mit Overlap-Myositis hatten sieben eine systemische Sklerose, zwei ein

Sjögren-Syndrom, eine zeigte einen SLE und eine weitere Patientin eine rheumatoide Arthritis (RA).

Alter

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose reichte von 14 bis 80 Jahren mit einem Median von 49 (40 - 67) Jahren; IQR (25 – 75 Perzentile). Ein 14-jähriges Mädchen hatte ein juveniles Antisynthetase-Syndrom (Jo-1-Ak positiv) und ein 80-jähriger Patient eine Polymyositis. Die Patienten mit Overlap-Myositis waren mit 50 (38 - 63) Jahren jünger als die Patienten mit Polymyositis 55 (45,5 - 66,50), Dermatomyositis 57 (39,25 - 72,50) und ASS 57,50 (38,50 - 70,25). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,66$). Die Patientin mit der autoimmun-nekrotisierender Myositis war 71 Jahre alt und die junge Frau mit der juvenilen Dermatomyositis 17 Jahre.

Körpergröße/Gewicht/BMI

Der Mittelwert \pm SD der Körpergröße betrug $167,5 \pm 10,5$ cm, des Gewichts $71,9 \pm 14,5$ kg und des BMI $25,6 \pm 5,2$ kg/m².

Zeit bis zur Diagnosestellung

Die Zeitspanne von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung hatte einen Median von 5 (2 - 12) Monaten; IQR (25-75 Perzentile). Am längsten dauerte es dabei bei der Overlap-Myositis mit 12 (3 - 15) Monaten, gefolgt von der Dermatomyositis mit 5 (2,5 - 7,25), der Polymyositis mit 4 (1,75 - 11,25) und dem ASS mit 3,5 (1,5 - 12). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,18$). In dieser Zeit wurden im Durchschnitt zwei Fachärzte besucht, ohne dass diese eine klare Diagnose stellen konnten. Tabelle 1 präsentiert, welche ambulanten Fachärzte zuvor konsultiert wurden.

Tabelle 1. Ambulante Fachärzte, die von den 32 Myositis Patienten zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung zuvor konsultiert wurden.

	DM	PM	OM	ASS	ANM	jASS	jDM
Internist	4	2	1	3	0	0	0
Orthopäde	0	1	1	0	1	0	0
Dermatologe	2	2	5	0	0	0	0
Pneumologe	0	0	2	3	0	0	0
Rheumatologe	0	1	7	2	0	1	0
Kardiologe	0	1	1	1	1	0	0
Geriatler	0	0	0	0	1	0	0
Neurologe	0	2	2	0	0	0	0
Angiologe	0	1	3	0	0	0	0
Onkologe	0	1	1	1	0	0	0

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Beobachtungszeit

Die mediane Beobachtungszeitdauer dieser Studie betrug 23 (9 - 44,75) Monate; IQR (25-75 Perzentile), und variierte von 0 bis zu 230 Monaten.

Nikotin

21/32 Patienten waren Nicht-Raucher, vier waren Ex-, und sieben aktive Raucher.

Tumoranamnese

Bei 3/32 Patienten war bereits im Vorfeld eine Tumorerkrankung bekannt. Eine 67-jährige Patientin mit Antisynthetase-Syndrom (Jo-1 positiv) hatte 6 Jahre vor der Erstdiagnose Myositis ein Mammakarzinom. Eine 58-jährige Patientin mit Mischkollagenose (Myositis mit Sjögren-Syndrom) hatte 15 Jahre vor der Erstdiagnose Myositis ein Zervixkarzinom und eine 62-jährige Patientin war 3 Jahre vor der Erstdiagnose Myositis an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Alle drei Patienten galten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Myositis“ als tumorfrei und geheilt.

3.2 Labor

Kreatinkinase

29/32 Patienten wiesen bei Erstdiagnose eine erhöhte Kreatinkinase (CK) auf. Der Median betrug 25,2 (12,5 - 61,4) $\mu\text{mol/l}$ s; IQR (25-75 Perzentile). Abbildung 10 enthält weitere Informationen über die Höhe der CK nach Diagnosegruppen. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,82$). Die 3 Patienten ohne CK-Erhöhung bei Erstdiagnose hatten eine amyopathische DM ($n = 1$), eine PM ($n = 1$) und ein ASS mit Jo-1 Antikörper Positivität ($n = 1$).

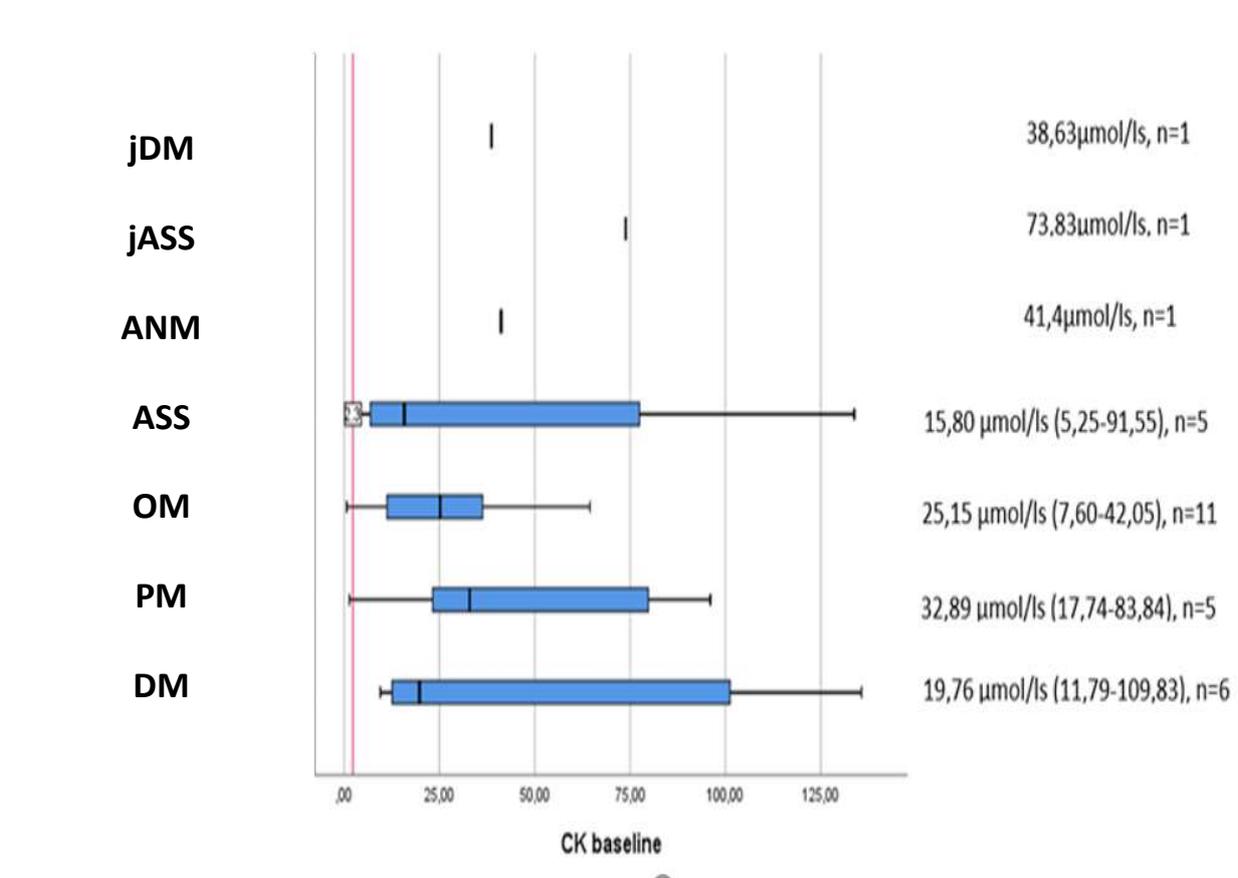


Abbildung 10. Die Verteilung des CK-Wertes nach Diagnosegruppen bei Erstdiagnose. Die rote Linie entspricht der Referenzgrenze (bis 2,3 - 2,8 $\mu\text{mol/l}$ s). CK = Kreatinkinase, DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Myoglobin

Bei 21 Patienten lag eine Messung des Myoglobins vor. Der Median betrug 606 (361,5 - 1715,5) $\mu\text{g/l}$; IQR (25-75 Perzentile). Der Referenzbereich lag bei $< 70 - 100 \mu\text{g/l}$. Abbildung 11 fasst die Myoglobinwerte verteilt nach Diagnosegruppen zusammen. Die numerischen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,55$). Bei den Patienten mit autoimmun-nekrotisierender Myositis, juvenilem ASS und juveniler Dermatomyositis lagen keine Ergebnisse vor.

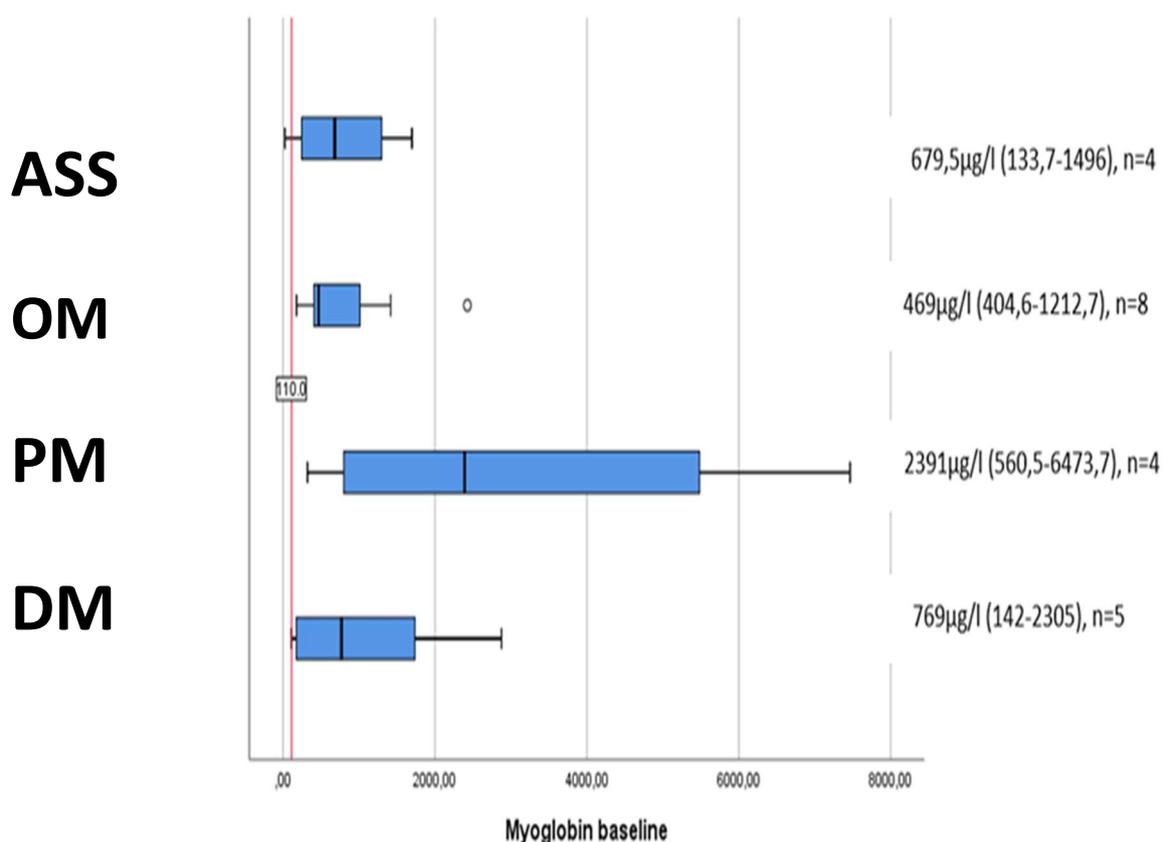


Abbildung 11. Die Verteilung des Myoglobinwertes nach Gruppen bei Erstdiagnose. Die rote Linie entspricht der Referenzgrenze (bis $110 \mu\text{g/l}$). DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis.

Aldolase

In 24/32 der Patienten erfolgte bei Diagnosestellung die Laborbestimmung von Aldolase mit einem Median von 29,5 (14,3 - 43,1) U/l; IQR (25-75 Perzentile). Diese Unterschiede waren statistisch untereinander nicht signifikant ($p = 0,97$). Abbildung 12 präsentiert die Werte verteilt nach Diagnosegruppen.

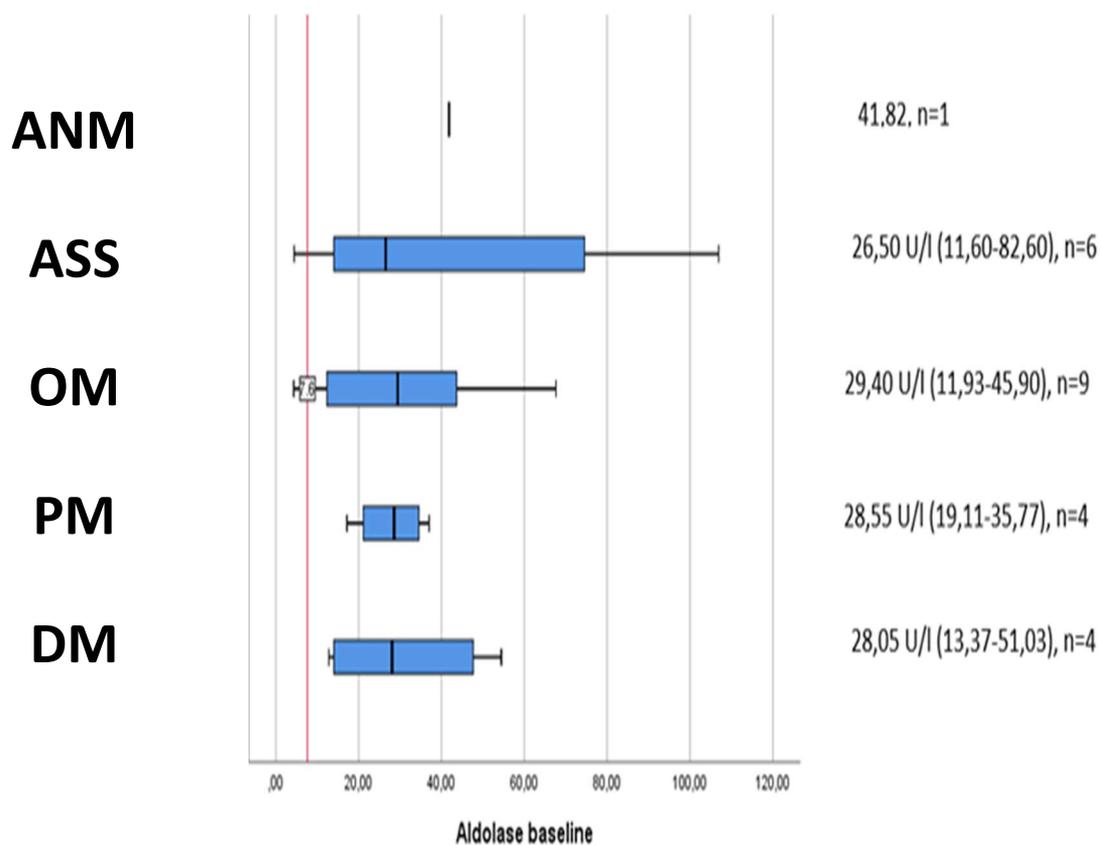


Abbildung 12. Die Verteilung des Aldolasewertes nach Gruppen bei Erstdiagnose. Die rote Linie entspricht der Referenzgrenze (bis 7,6 U/l). DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis.

CRP

Alle Patienten der Studie (n = 32) hatten einen CRP-Wert bei Erstdiagnose vorzuweisen. Der Median betrug 5,5 mg/l (0 - 19); IQR (25-75 Perzentile). Ein Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht abzugrenzen (p = 0,19). Abbildung 13 zeigt das CRP in den Diagnosegruppen.

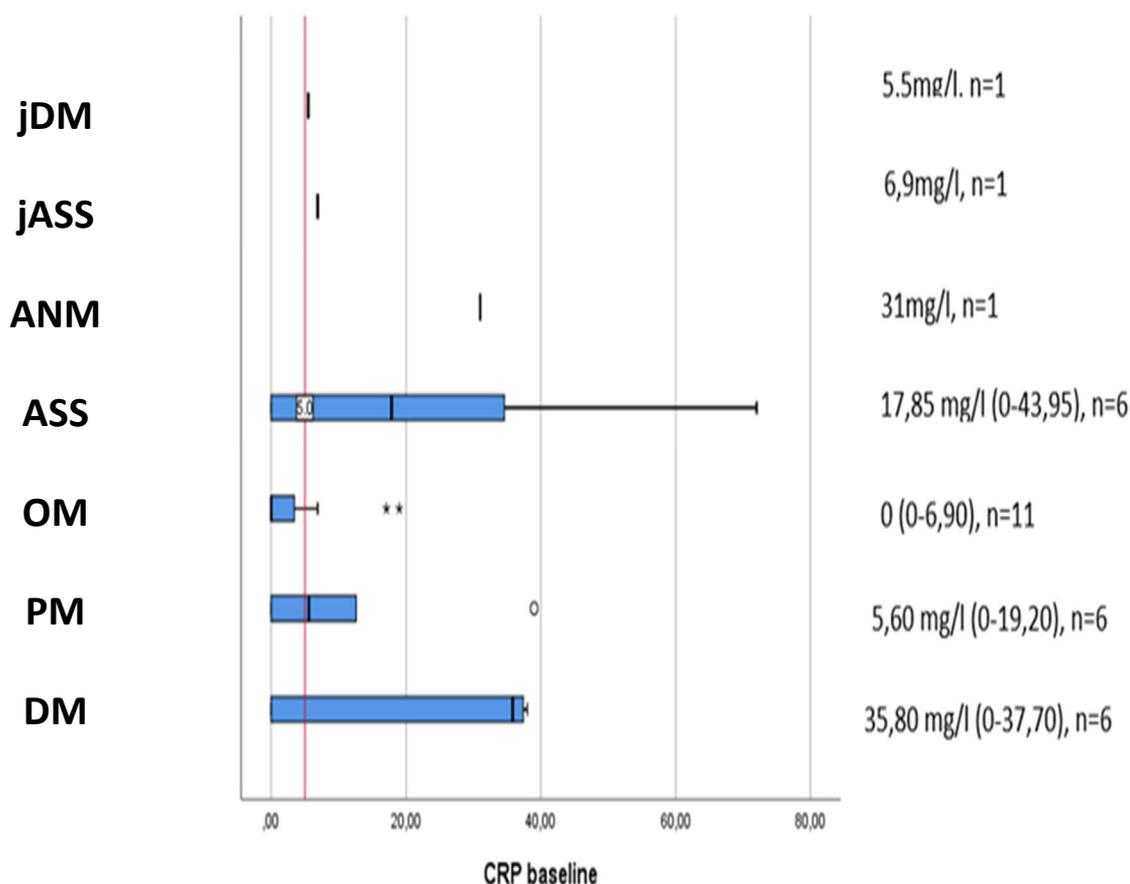


Abbildung 13. Die Verteilung des CRP-Wertes nach Gruppen bei Erstdiagnose. Die rote Linie entspricht der Referenzgrenze (bis 5 mg/l). DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Übrige Laborparameter

In den Tabellen 2 bis 6 werden die übrigen baseline-Laborparameter dargestellt. Die Thrombozyten waren bei Patienten mit ASS signifikant höher als bei den anderen Diagnosegruppen

(n = 32; p = 0,004). Bei Overlap-Myositis war das Auftreten von Autoantikörpern signifikant häufiger als bei anderen Myositiden (n = 30; p = 0,003).

Tabelle 2. Blutbild bei Erstdiagnose.

	Hb n = 31	Thrombozyten n = 32	Leukozyten n = 32
	IQR 50% (Perzentile 25 -75)	Mittelwert (min.max)	Mittelwert (min-max)
DM n=6	8,6 (7,6-9,2)	256 (182-329)	9,5 (4,45-15,5)
PM n=6	8,8 (6,6-9,0)	223 (95-302)	8,1 (4,6-14,5)
OM n=11	8,4 (7,4-8,6)	262 (149-340)	6,6 (3,6-9,5)
ASS n=6	7,9 (7,1-10,4)	357 (304-435) p = 0,004	8,7 (6,2-12,6)
ANM n=1	8,7	221	5,4
jASS n=1	11,4	390	7,6
jDM n=1	7,7	206	3,9

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis, Hb=Hämoglobin mit Referenzbereich 7,1-9,9 mmol/l, Thrombozyten mit Referenzbereich 176-391 Gpt/l, Leukozyten mit Referenzbereich 3,8-10,4 Gpt/l.

Tabelle 3. CK-MB, ALAT und Kreatinin bei Erstdiagnose.

	CK-MB n = 28	ALAT n = 31	Kreatinin n = 31
	Mittelwert (min-max)	IQR 50% (Perzentile 25 -75)	IQR 50% (Perzentile 25 -75)
DM n=6	2,0 (0,2-3,8)	2,5 (0,6-3,7)	53,3 (43,2-71,9)
PM n=6	1,8 (0,3-3,3)	1,6 (0,6-2,7)	49,5 (46,8-106,8)
OM n=11	3,3 (0,44-7,4)	0,9 (0,4-1,7)	52,7 (45,7-65,3)
ASS n=6	2,1 (0,4-5,0)	0,9 (0,5-4,4)	54,9 (38,5-66,7)
ANM n=1	4,9	2,6	45
jASS n=1	n.b.	n.b.	n.b.
jDM n=1	0,8	1,5	33,9

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis, CK-MB=Kreatinkinase muscle/brain mit Referenzbereich 0-0,27 $\mu\text{mol/l}$, ALAT mit Referenzbereich <0,60 $\mu\text{mol/l}$, Kreatinin mit Referenzbereich 49-92 $\mu\text{mol/l}$, n.b. = nicht bekannt.

Tabelle 4. Komplementfaktoren bei Erstdiagnose.

	C3 n =26	C4 n = 26	CH50 n = 25
	Mittelwert (min-max)	Mittelwert (min-max)	IQR 50% (Perzentile 25 -75)
DM n=6	1,14 (0,90-1,24)	0,25 (0,13-0,41)	52,8 (41,1-60,2)
PM n=6	1,07 (0,63-1,31)	0,24 (0,15-0,37)	50,8 (41,5-57,0)
OM n=11	1,12 (0,60-1,61)	0,16 (0,09-0,25)	55,2 (37,8-60,4)
ASS n=6	1,19 (1,04-1,37)	0,22 (0,16-0,28)	59,3 (52,8-62,0)
ANM n=1	n.b.	n.b.	n.b.
jASS n=1	n.b.	n.b.	n.b.
jDM n=1	1,23	0,31	55,4

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis, C3 mit Referenzbereich 0,9-1,8 g/l, C4 mit Referenzbereich 0,10-0,40 g/l, CH50 31,6-57,6 U/ml, n.b. = nicht bekannt.

Tabelle 5. TSH und Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Erstdiagnose.

	TSH n = 29	BSG 1. Stunde n = 29	BSG 2. Stunde n = 29
	IQR 50% (Perzentile 25 -75)	Mittelwert (min-max)	Mittelwert (min-max)
DM n=6	2,3 (1,0-6,0)	30 (2-90)	42 (4-100)
PM n=6	0,6 (0,4-3,4)	23 (3-40)	38 (13-62)
OM n=11	2,4 (1,3-3,8)	34 (6-90)	52 (14-100)
ASS n=6	1,3 (0,5-5,0)	51 (17-100)	74 (32-105)
ANM n=1	2,5	28	60
jASS n=1	n.b.	n.b.	n.b.
jDM n=1	2,9	30	48

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis, TSH mit Referenzbereich 0,454-4,68 mU/l, BSG in mm in 1. und 2. Stunde, n.b. = nicht bekannt.

Tabelle 6. NT-proBNP und ANAs bei Erstdiagnose.

	NT-proBNP n = 8	ANAs n = 30
		Median (min-max)
DM n=6		1:320 (1:80-1:2560)
PM n=6		1:80 (0-1:640)
OM n=11	1x positiv 3x negativ	1:2560 (1:160-1:2560) p = 0,003
ASS n=6	1x positiv 2x negativ	1:160 (1:80-1:640)
ANM n=1	1x positiv	1:160
jASS n=1		1:80
jDM n=1		1:160

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis, n.b. = nicht bekannt.

Antikörper

Die Autoimmunserologie war bei 25/32 Patienten positiv. Eine Übersicht über alle Antikörper in den Diagnosegruppen gibt Tabelle 7.

Tabelle 7. Antikörperserologie in den Diagnosegruppen. Werte nach Häufigkeit.

	DM n = 6	PM n = 6	OM n = 11	ASS n = 6	ANM n = 1	jASS n = 1	jDM n = 1	Gesamt
Jo-1	-	-	-	5	-	1	-	6
PM-Scl	-	-	5	-	-	-	-	5
SRP	-	-	-	-	1	-	-	1
RF	-	-	8	1	-	-	-	9
CCP	-	-	1	1	-	-	-	2
ANAs	3	2	11	1	-	-	-	17
Sm	-	-	3	-	-	-	-	3
Mi-2	1	-	-	-	-	-	-	1
SS-A	-	-	3	2	-	-	-	5
MDA-5	-	-	1	-	-	-	-	1
RNP/Sm	-	-	2	-	-	-	-	2
SS-B	-	-	1	-	-	-	-	1
EJ	-	-	-	1	-	-	-	1
Ro52	-	-	-	1	-	-	-	1
ds-DNS	-	-	1	-	-	-	-	1
TIF-1γ	1	-	-	-	-	-	-	1

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis. Ak = Antikörper, Jo-1 = der Name geht auf den ersten Patienten „John P.“ zurück, bei dem dieser Ak nachgewiesen wurde. PM-Scl-Ak = Polymyositis-Scleroderma-Ak, SRP = signal recognition particle, RF = Rheumafaktor, CCP-Ak = cyclische Citrullin Peptid-Ak, ANAs = antinukleäre Ak, Sm = Ak gegen Smith-Antigene, Mi-2 = Ak gegen nukleäre Helikase, SS-A-Ak = anti-Ro-Ak, MDA-5 = melanoma differentiation associated gene 5, RNP/Sm = Ribonukleoproteinkomplex mit Smith Polypeptiden, SS-B-Ak = Ak gegen La, EJ = anti-glycyl tRNA synthetase, Ro52 = Ak aus der Gruppen von ANAs gegen Antigene der RNP-Komplexe, ds-DNS = Doppelstrang-DNA, TIF-1γ = transcriptional intermediary factor 1 gamma.

3.3 Diagnosesicherung

Biopsie

Eine Muskelbiopsie wurde bei 24/32 Patienten durchgeführt. Histologisch gesehen hatten 7 Patienten eine DM, 9 Patienten eine PM, 7 einen unklaren Befund und eine Patientin eine unauffällige Biopsie. Die Patientin mit dem unauffälligen Befund hatte eine klinisch gesicherte Myositis mit einem CK-Ausgangswert von 135,7 $\mu\text{mol/l}$ s (Referenzbereich bis 2,3 - 2,8) und sprach auf Steroide rasch an. Vermutlich wurde kein repräsentativer Biopsieort ausgewählt. Bei den Fällen mit unklarem Ergebnis waren 5 Patienten mit Overlap-Myositis dabei, die vor der Biopsie bereits mit Steroiden vorbehandelt wurden. Unter den 7 unklaren Fällen gab es außerdem eine Patientin mit fehlerhaftem Probentransport und dadurch artefaktreichem Muskelgewebe. 9/24 Muskelbiopsate wiesen eine perifaszikuläre Atrophie auf, 10/24 endomysiale Infiltrate, 8 perimysiale und/oder perivaskuläre Infiltrate und 1 „rimmed vacuoles“. Eine Faszitiitis wurde nicht dokumentiert. Die Ergebnisse werden zusammenfassend in Grafik 14 dargestellt. Patienten mit DM hatten öfter eine perifaszikuläre Atrophie ($p = 0,002$) und Patienten mit PM öfter endomysiale Infiltrate ($p = 0,002$).

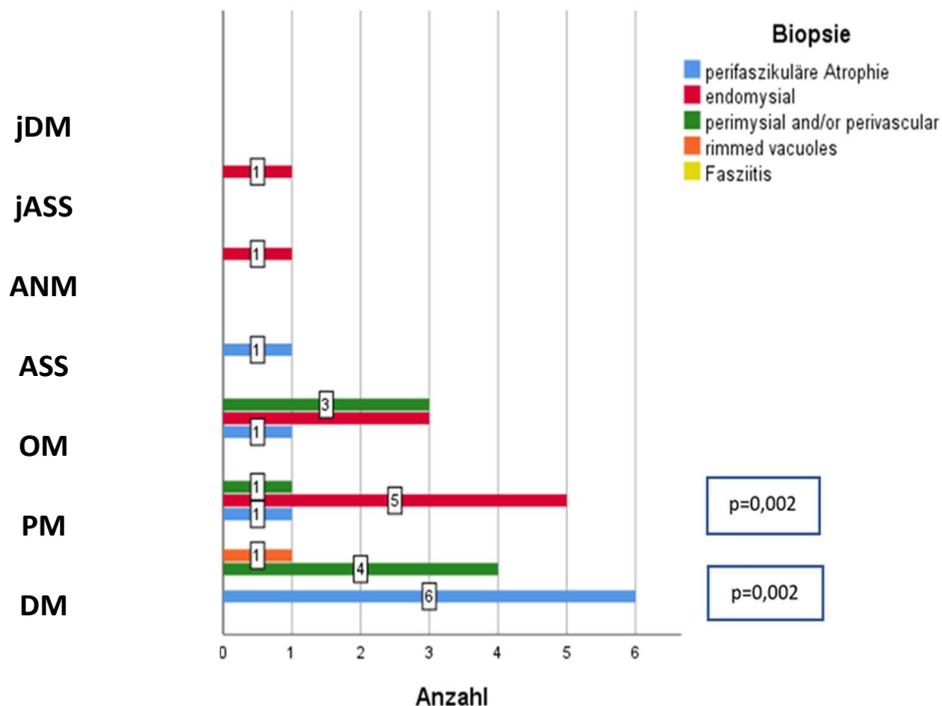


Abbildung 14. Die histologischen Ergebnisse der Muskelbiopsie verteilt nach Diagnosegruppen. ASS = Antisynthetase-Syndrom, DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

EMG

In 16/32 der Fälle wurde die Elektrophysiologie der Muskeln mittels EMG untersucht. Bei allen Patienten (16/16) waren bei der Messung myogene Veränderungen ersichtlich, bei 2/16 Fällen wurden neurogene Veränderungen beschrieben und 13/16 der Patienten hatten eine Spontanaktivität vorzuweisen. Unauffällige EMG-Messungen gab es bei den Patienten nicht. Eine Myotonie wurde bei keinem Patienten diagnostiziert. Die Verteilung der Messergebnisse nach Diagnosegruppen sieht man in der Grafik 15. Signifikante Unterschiede ließen sich nicht feststellen.

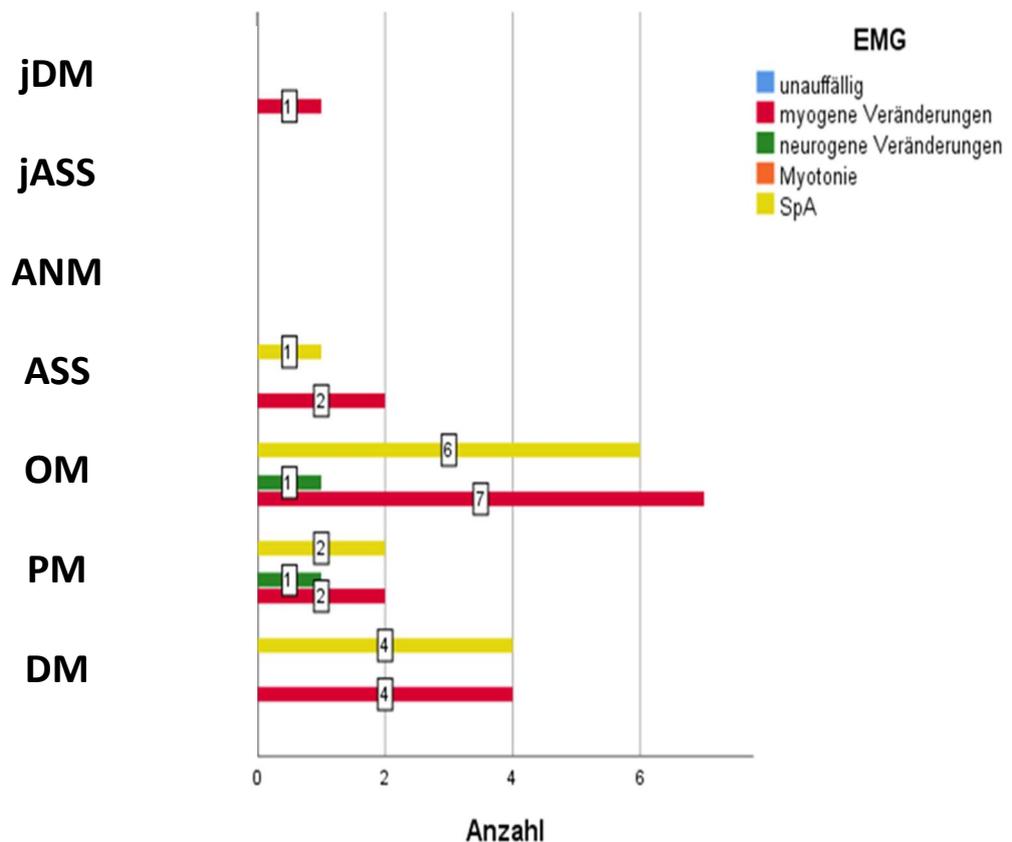


Abbildung 15. Die Verteilung der EMG-Ergebnisse nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Kapillarmikroskopie

Die Kapillarmikroskopie erfolgte bei 19/32 der Patienten innerhalb der Kohorte. Eine reduzierte Kapillardichte wurde bei 13/19 beschrieben, Megakapillaren bei 6/19, Kapillarblutungen bei 4/19, unauffälliges Kapillarbild bei 4/19 und eine Patientin hatte einen unklaren Befund. Abbildung 16 fasst alle Ergebnisse der verschiedenen Gruppen zusammen.

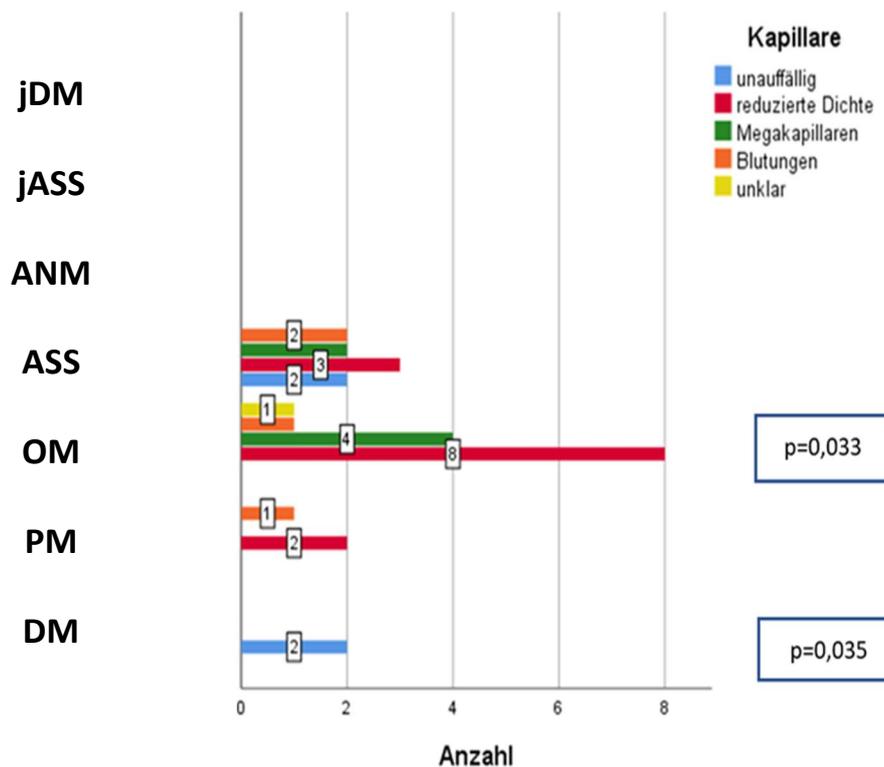


Abbildung 16. Die Verteilung der Ergebnisse der Kapillarmikroskopie nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so lässt sich eine signifikante Häufung von pathologischen Befunden bei den Patienten mit Overlap-Myositis ($n = 10$; $p = 0,03$) feststellen. 2/6 Patienten mit Dermatomyositis wurden kapillarmikroskopisch untersucht, beide mit unauffälligem Ergebnis ($p = 0,03$).

MRT

Eine MR-tomografische Untersuchung der Muskulatur wurde bei 10/32 Patienten durchgeführt. Bei 7/10 wurde ein Muskelödem beschrieben, 2/10 (eine Patientin mit DM und eine Patientin mit Overlap-Myositis) hatten einen unklaren Befund erhalten und bei einer Patientin mit Antisynthetase-Syndrom (EJ-Ak positiv) war das MRT unauffällig.

Neurologisches Konsil

Bei 19/32 der Patienten erfolgte die ambulante Vorstellung beim Neurologen. Bei 14/19 konnte eine Myositis festgestellt werden und bei 5/19 gab es dafür keine eindeutige Symptomatik. Bei den unklaren Fällen handelte es sich um eine Overlap-Myositis (n = 2), ein ASS (n = 2) und eine Polymyositis (n = 1).

3.4 Klinischer Status bei Erstdiagnose

Raynaud-Syndrom

15/32 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Raynaud-Syndrom. Am häufigsten waren die Patienten mit Overlap-Myositis betroffen (n = 10; p = 0,001). Alle Patienten mit DM haben eine Raynaud-Symptomatik verneint (n = 6; p = 0,006). Die Grafik 17 präsentiert die Verteilung nach Diagnosegruppen.

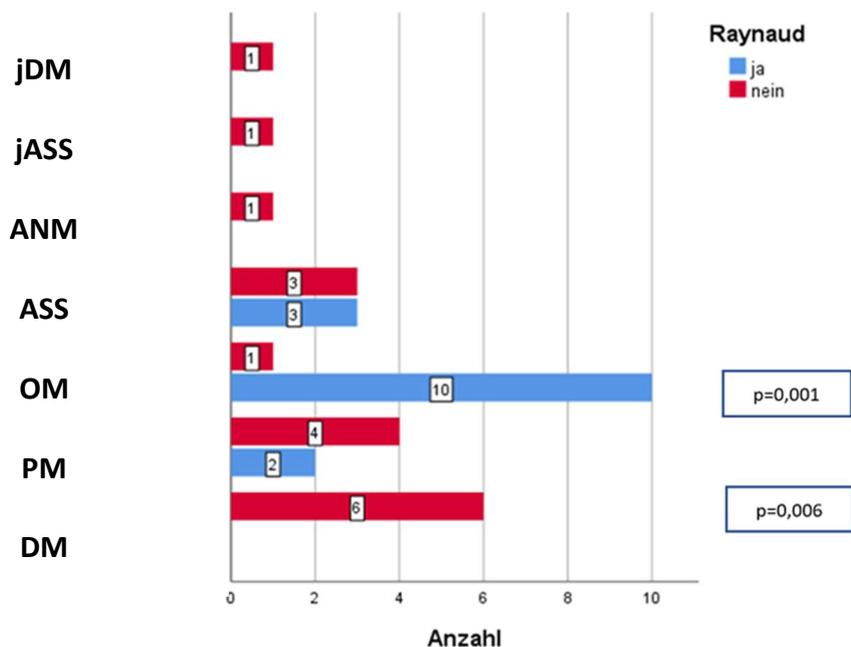


Abbildung 17. Anzahl der Patienten mit Raynaud Syndrom getrennt nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-

Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

FFbH

Die Funktionskapazität betrug bei Erstdiagnose (n = 32) einen Mittelwert % \pm SD von $70,9 \pm 19,1$. Wie die Grafik 18 erkennen lässt, waren die Patienten mit Overlap-Myositis weniger eingeschränkt als die Patienten mit ASS ($83,3 \pm 13$ vs. $59,2 \pm 12,6$; $p = 0,02$) und die Patienten mit Dermatomyositis ($83,3 \pm 13$ vs. $62 \pm 16,1$; $p = 0,008$).

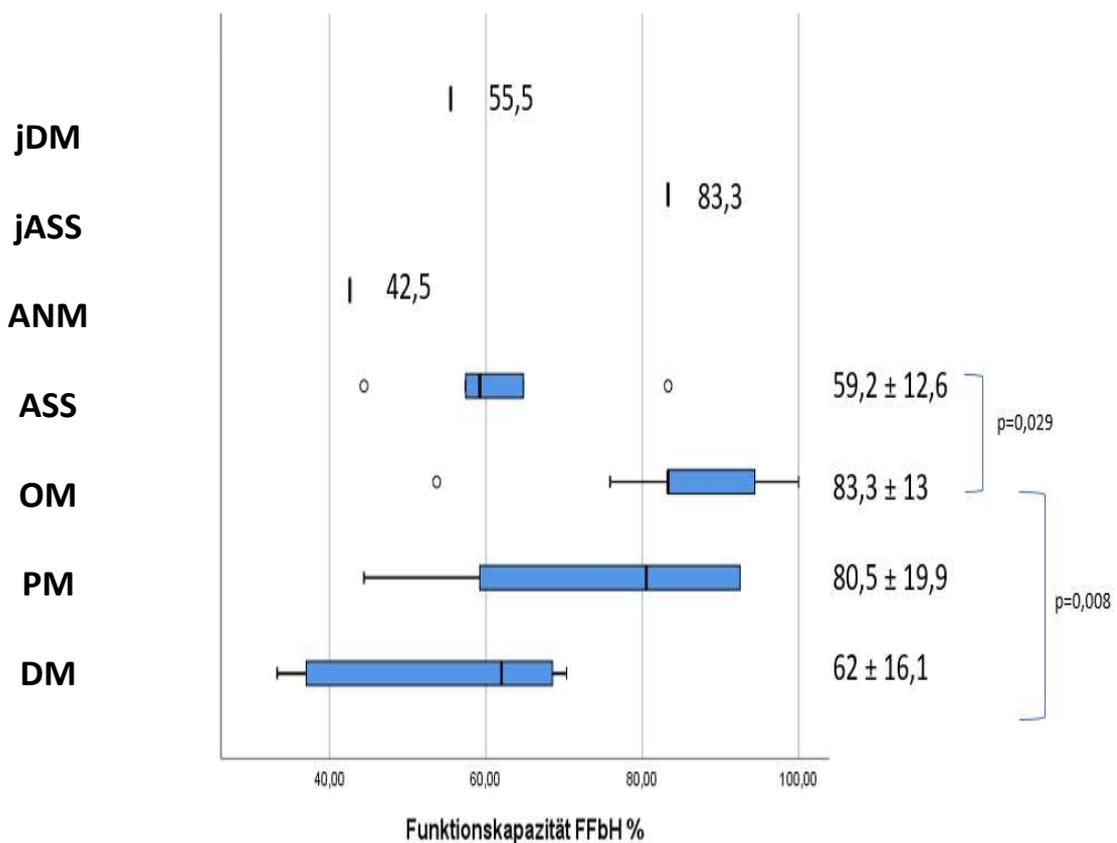


Abbildung 18. Funktionskapazität FFbH in % in den Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Betrachtet man die Funktionskapazität in den vier Gruppen (100-80% normale Funktionskapazität, 80-70% mäßige Bewegungseinschränkung, 70-60% klinisch auffällige Bewegungseinschränkung, <60% klinisch relevante Bewegungseinschränkung; siehe Legende Abbildung

19), so ist ein Unterschied zwischen den Diagnosegruppen zu erkennen. 9/11 Patienten mit Overlap-Myositis hatten eine normale Funktionskapazität > 80 % (p = 0,003). Alle 6 Patienten mit Dermatomyositis hatten eine Funktionskapazität < 80 % (p = 0,02) und 3/6 eine klinisch auffällige Prozentzahl zwischen 60 % und 70 % (p = 0,02).

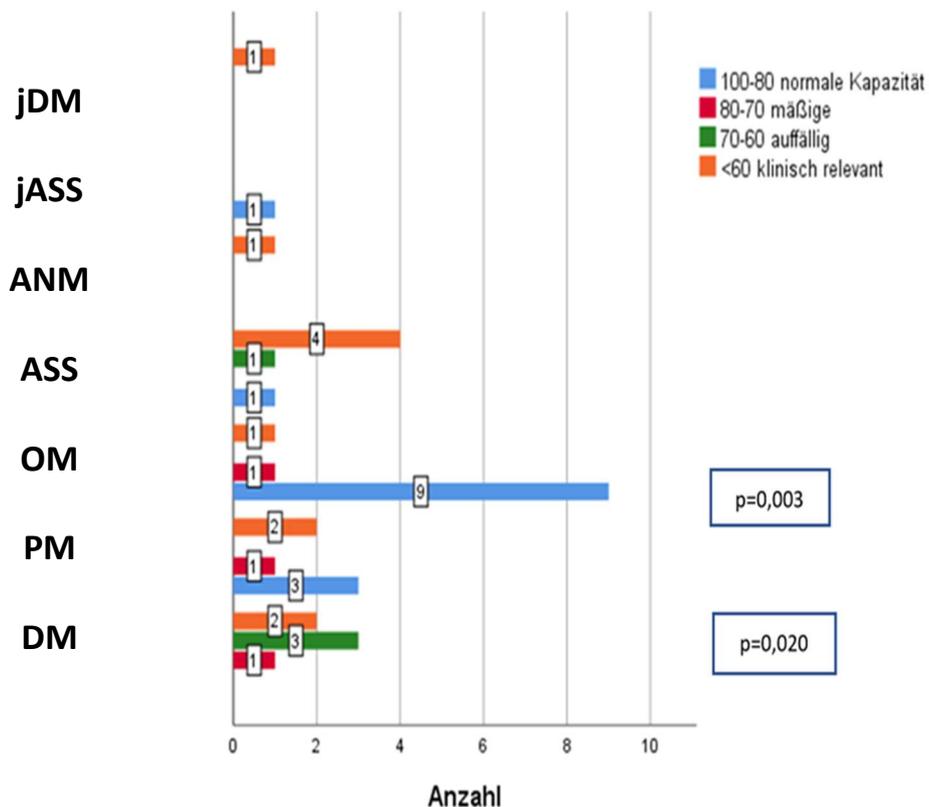


Abbildung 19. Funktionskapazität FFbH als kategoriale Variable in den Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Muskelkraft

Die Muskelkraft wurde mittels MMT8 (0 - 80) bei allen (n = 32) Patienten gemessen und ergab einen Median von 60 (55,25 – 80,0); IQR (25-75 Perzentile). Patienten mit DM (n = 6) wiesen einen Wert von 56,5 (40 - 58,50) auf, Patienten mit PM (n = 6) von 69 (55 - 80), Overlap-Myositis (n = 11) von 68 (58 - 80), ASS (n = 6) von 70 (54, 25 - 80). Die Patientin mit ANM hatte einen Wert von 43, das Mädchen mit jASS 66 und die Patientin mit jDM einen Wert

von 60. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht zu finden ($p = 0,13$).

Allgemeinsymptome

27/32 hatten Allgemeinsymptome, dokumentiert wurden Fatigue ($n = 27$), Gewichtsverlust ($n = 15$) und Fieber ($n = 2$). Die Grafik 20 stellt diese Symptome nach Diagnosegruppen dar. Signifikante Unterschiede ließen sich nicht nachweisen ($p = 0,793$).

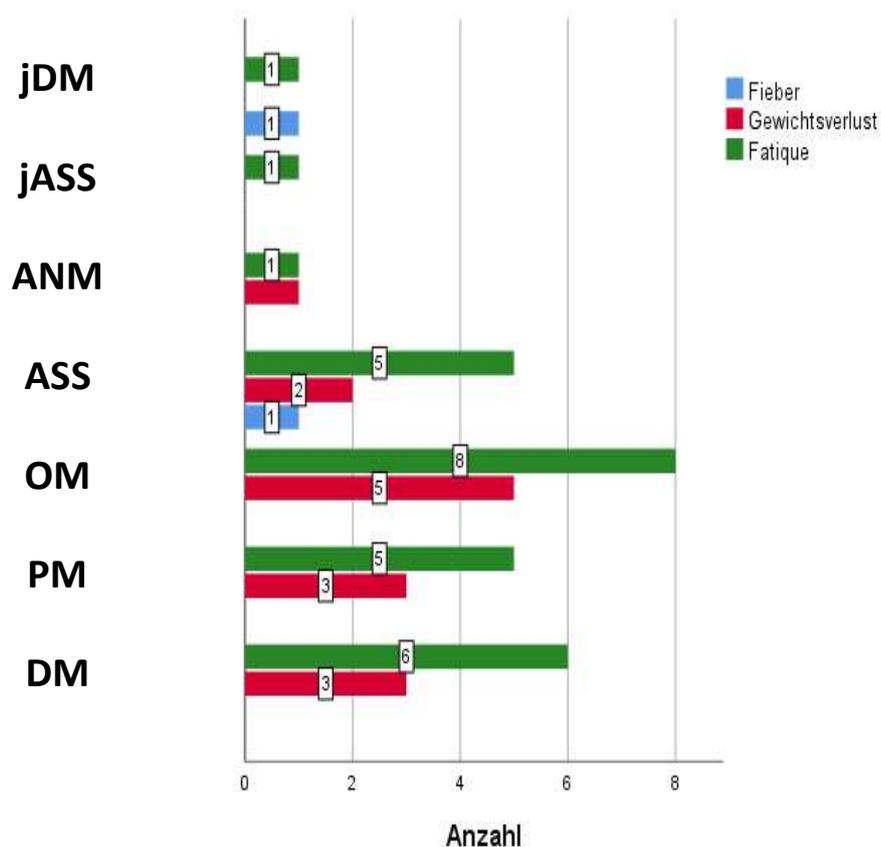


Abbildung 20. Verteilung der Allgemeinsymptome nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Muskelbeteiligung

Bei 29/32 Patienten wurde eine klinisch manifeste Myositis diagnostiziert. Unterteilt man den Myositisbefall nach Körperregionen, erkennt man, dass bei 22/29 der Fälle eine Muskelschwäche der Arme, bei 21/29 der Beine und bei 4/29 der Nackenmuskulatur bestand. Von Myalgien ohne Muskelschwäche berichteten 8/29 Patienten. Alle 6 Patienten mit DM hatten bei Erstdiagnose einen symmetrischen Befall beider Arme und beider Beine ($p = 0,03$). Abbildung 21 fasst die Muskelbeteiligung unter den Gruppen zusammen.

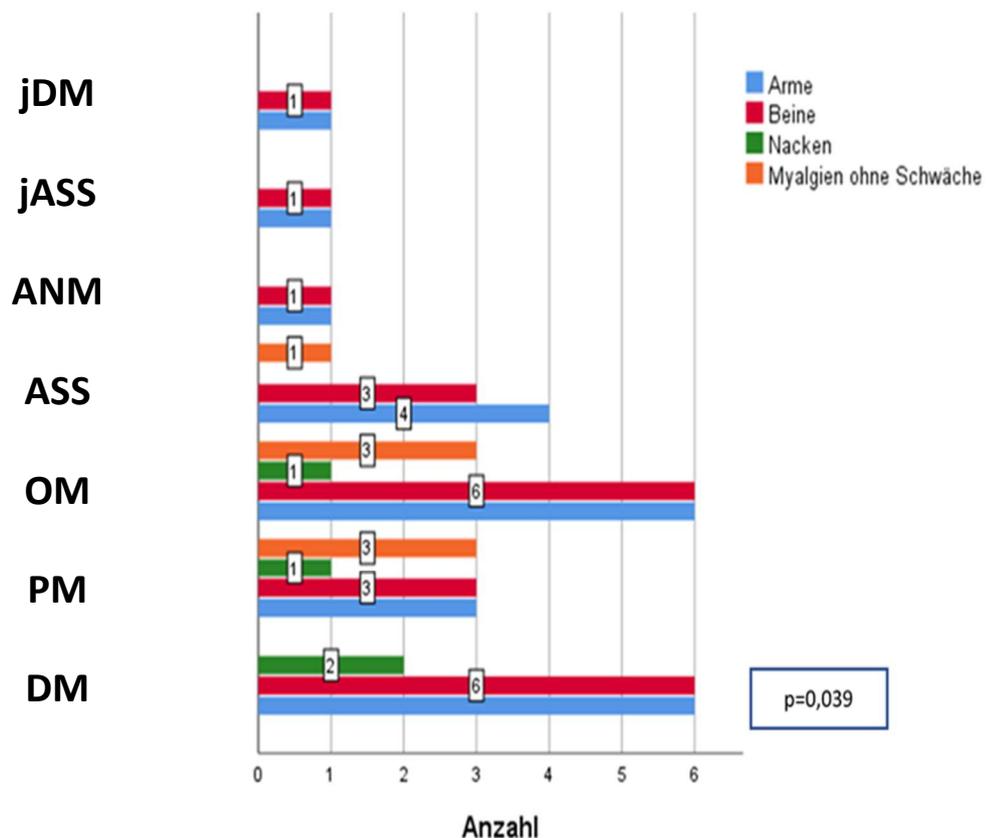


Abbildung 21. Verteilung der Muskelschwäche nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Es gab 3 Patienten ohne offensichtliche Muskelbeteiligung: ein männlicher Patient mit Mischkollagenose (CCP-positive rheumatoide Arthritis mit MDA-5-Ak positive amyopathische Dermatomyositis), eine Patientin mit ASS (Jo-1 positiv) und eine Patientin mit Mischkollagenose mit Sjögren-Syndrom und Myositis.

Lungenbeteiligung

Bei 18/32 Patienten wurde bei Erstdiagnose eine pulmonale Manifestation diagnostiziert. Eine Lungenfibrose wurde bei 12/18 mittels CT festgestellt, eine Dysphonie (funktionelle Stimm-, oder Sprechstörung) wurde bei 8/18 berichtet und Dyspnoe ohne Nachweis von Lungenfibrose bei 3/18 Patienten. Am häufigsten fand sich eine Lungenfibrose in der Gruppe mit ASS-Patienten ($p = 0,03$). Von den 12 Patienten mit Lungenfibrose waren sieben Nicht-, drei Ex-, und zwei aktive Raucher. Die Grafik 22 enthält Angaben über die Verteilung der einzelnen Symptome in den Diagnosegruppen.

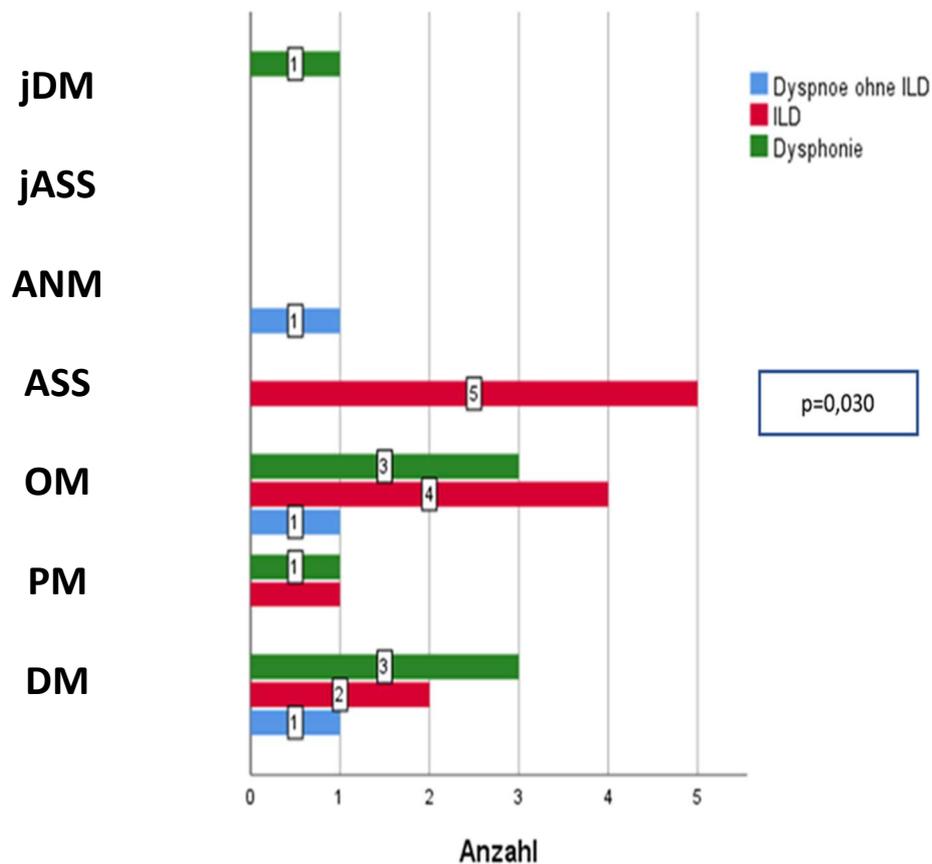


Abbildung 22. Verteilung der pulmonalen Symptome nach Diagnosegruppen. ILD = interstitial lung disease (interstitielle Lungenerkrankung). DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Hautbeteiligung

Vielfältiger zeigten sich die pathologischen Veränderungen an der Haut von 16/32 Patienten. Dokumentiert wurden erythematöse Exantheme (n = 8), Gottron-Papeln/Zeichen (n = 6), Erythrodermie (n = 5), periunguale Nagelfalzveränderungen (n = 5), heliotropes Exanthem (n = 3), Mechanikerhände (n = 2), kutane Kalzifikationen (n = 2) und kutane Ulzeration (n = 1). Eine Alopezie hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kein Patient der Stichprobe. Patienten mit Dermatomyositis hatten signifikant häufiger Gottron-Papeln als die anderen ($p = 0,04$). Grafik 23 zeigt die Verteilung der Hautsymptome in den Diagnosegruppen.

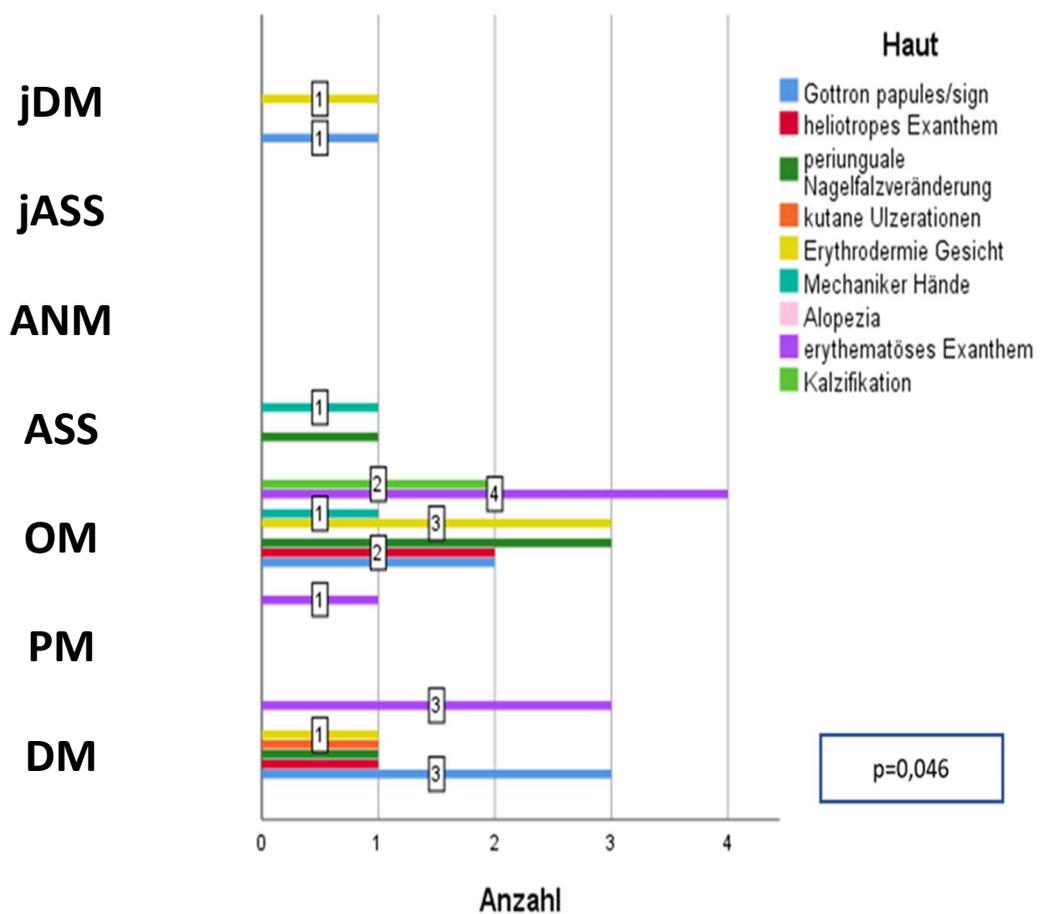


Abbildung 23. Verteilung der Hautsymptome in den Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Herzbeteiligung

Eine Herzbeteiligung wurde bei 9/32 Patienten dokumentiert. Sinustachykardie (n = 4), ein erhöhtes Troponin ohne pektanginöse Beschwerden (n = 4), positives NT-proBNP (n = 3) und neu aufgetretenes Vorhofflimmern (n = 2) waren die hier dokumentierten Pathologika. Eine Myokarditis oder Perikarditis hatte kein Patient. Statistisch signifikante Unterschiede gab es zwischen den Gruppen nicht (Abb. 24).

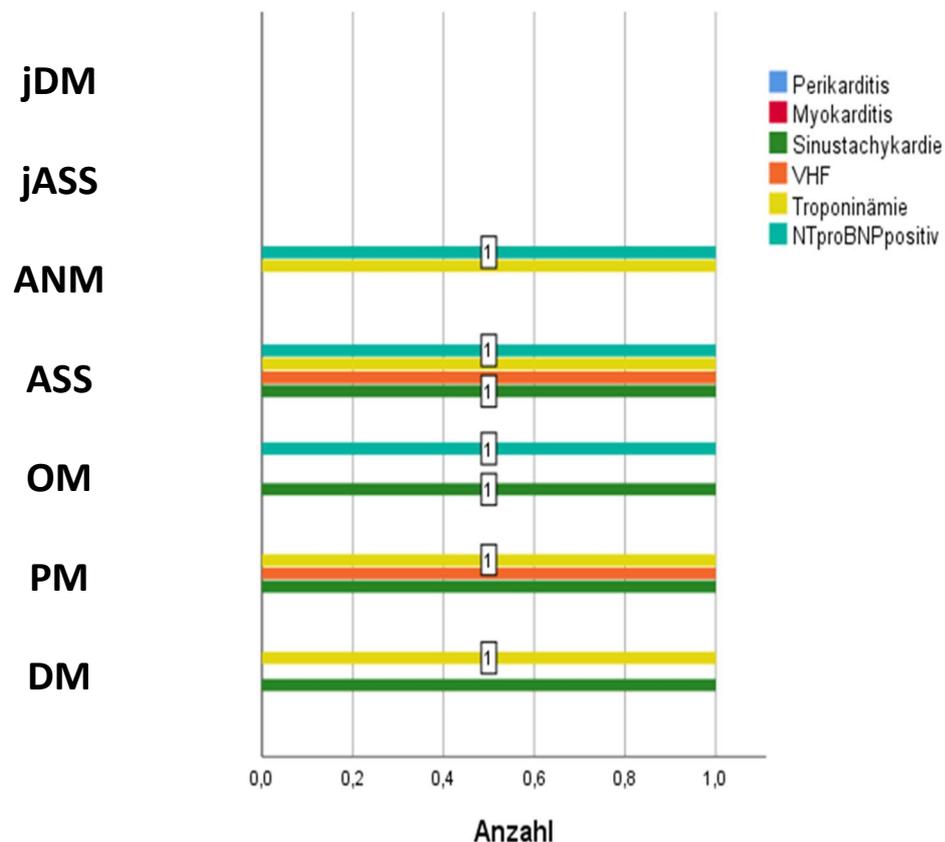


Abbildung 24. Verteilung der Herzbeteiligung nach Diagnosegruppe. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Gelenkbeteiligung

Gelenksbeschwerden machten sich bei 18/32 Patienten bemerkbar. Festgestellt wurden Arthralgien ohne Arthritis (n = 8), Oligoarthritis (n = 7) und Polyarthritis mit Beteiligung der

Hand- und kleinen Fingergelenken wie bei einer rheumatoiden Arthritis (n = 3). Die „RA ähnliche Polyarthritits“ kam am häufigsten bei den Patienten mit Overlap-Myositis vor (p = 0,04).
Abbildung 25 zeigt die Verteilung der Gelenkmanifestationen nach Diagnosegruppen.

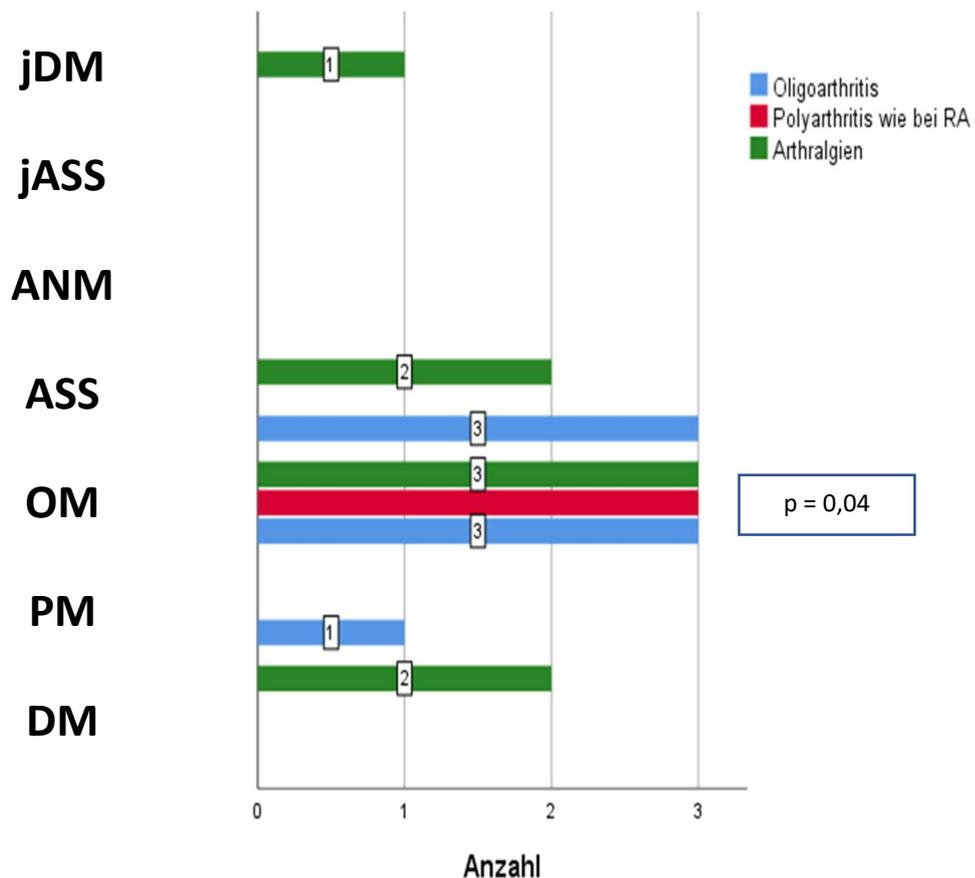


Abbildung 25. Anzahl der Patienten mit Gelenkmanifestationen getrennt nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Gastrointestinale Beteiligung

Gastrointestinale Störungen zeigten sich bei 10/32 Patienten. Als Zeichen eines aggressiven Krankheitsbildes wurde eine schwere Dysphagie bei zwei Patienten bei Diagnosestellung ge-

funden. Acht Patienten klagten über milde Dysphagie. Bauchschmerzen wurden nicht dokumentiert. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Abbildung 26. präsentiert die Verteilung der Dysphagie nach Diagnosegruppen.

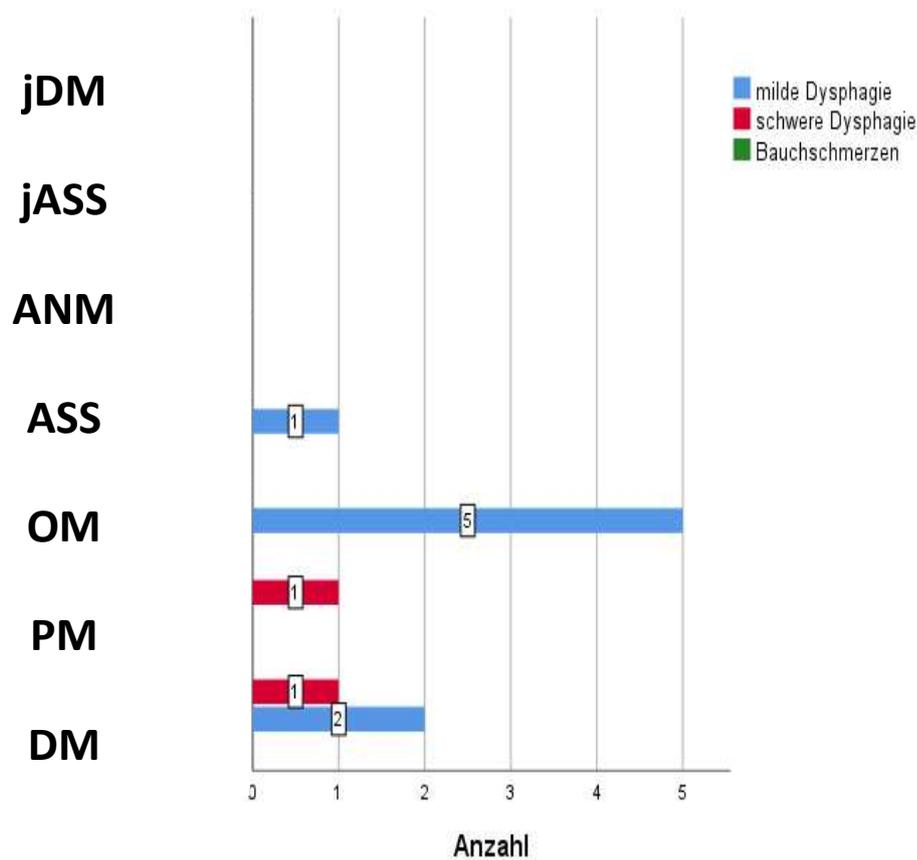


Abbildung 26. Verteilung der gastrointestinalen Störungen nach Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, OM = Overlap-Myositis, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

MYOACT extramuskulär (0 - 60)

Der extramuskuläre MYOACT-Aktivitätsscore hatte einen Mittelwert \pm SD von $12,12 \pm 6,54$ (n = 32). Bei DM betrug er $10 \pm 7,86$ (n = 6), bei PM $7,5 \pm 7,01$ (n = 6), bei Overlap-Myositis $11,75 \pm 7,15$ (n = 11) und bei ASS $14,62 \pm 1,87$ (n = 6). Die Patientin mit ANM hatte einen Score von 7,5, das 14-jährige Mädchen mit jASS 2,5 und die Patientin mit jDM 12,5. Zwischen den Diagnosegruppen fand sich kein Unterschied (p = 0,38).

MYOACT global (0 - 70)

Der MYOACT-Gesamtscore hatte einen Mittelwert \pm SD von $16,25 \pm 7,97$ ($n = 32$). Bei DM lag er bei $16,25 \pm 9,84$ ($n = 6$), bei PM bei $15 \pm 9,27$ ($n = 6$), bei Overlap-Myositis bei $12 \pm 8,47$ ($n = 11$) und bei ASS bei $18,75 \pm 3,61$ ($n = 6$). Die Patientin mit ANM wies einen Score von 15 auf, das Mädchen mit jASS 10 und die Patientin mit jDM 20. Signifikante Unterschiede gab es nicht ($p = 0,38$).

3.5 Beschreibung des klinischen Verlaufs

Schübe in den ersten 12 Monaten

8/32 Patienten (2 Patienten mit DM, 2 Patienten mit PM, 2 Patienten mit Overlap-Myositis und 2 Patienten mit ASS) hatten im ersten Jahr nach Diagnose einen Schub. Eine Patientin mit Overlap-Myositis und ein Patient mit ASS erlitten 2 Schübe und eine Patientin mit DM 4 Schübe in den ersten 12 Monaten. Es gab keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,80$).

Schübe insgesamt

Die Summe der Schübe über die gesamte Beobachtungszeit im Mittel (IQR) von 23 Monaten; min - max (0 – 230 Monate) fasst Grafik 27 zusammen. Ein signifikanter Unterschied war nicht abzugrenzen ($p = 0,70$).

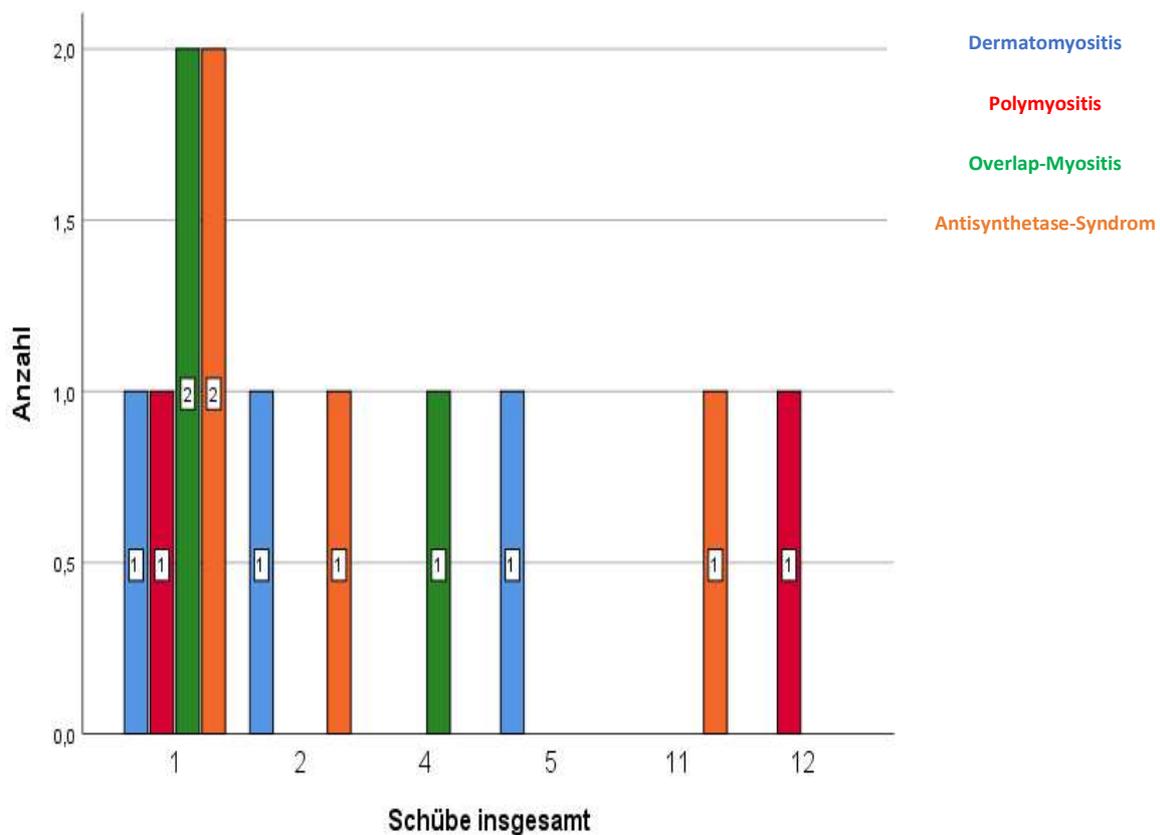


Abbildung 27. Anzahl der Schübe über die gesamte Beobachtungszeit im Mittel von 23 Monaten.

Anzahl der Basistherapeutika in den ersten 12 Monaten

Im ersten Jahr nach Diagnose haben 3/32 Patienten (2 Patienten mit PM, 1 Patient mit Overlap-Myositis) keine Basistherapie erhalten, 11/32 Patienten (2 Patienten mit DM, 1 Patient mit PM, 5 Patienten mit Overlap-Myositis, 1 Patient mit ANM, 1 Mädchen mit jASS, 1 Mädchen mit jDM) haben eine und 13/32 zwei verschiedene Medikamente erhalten. Drei Basistherapeutika innerhalb von 12 Monaten erhielt ein Patient mit ASS und vier verschiedene Präparate eine Patientin mit ASS. Steroide zählen nicht zur Basistherapie und wurden in dieser Statistik nicht mitberechnet.

Anzahl der Basistherapeutika insgesamt

Tabelle 8 fasst die Anzahl der Basistherapeutika über die gesamte Beobachtungszeit im Mittel von 23 (min-max; 0-230) Monaten zusammen.

Tabelle 8. Anzahl der Basistherapeutika über die gesamte Beobachtungszeit im Mittel von 23 (min-max; 0-230) Monaten.

BT	DM	PM	OM	ASS	ANM	jASS	jDM	Gesamt
0	0	2	1	0	0	0	0	3
1	3	1	4	1	1	1	1	12
2	3	2	5	2	0	0	0	12
3	0	0	0	2	0	0	0	2
4	0	0	1	1	0	0	0	2

BT = Basistherapie, DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

3.6 Therapie

Steroide

2/32 Patienten haben bei Erstdiagnose in der Klinik keine Steroide erhalten: Eine 34-jährige Patientin mit ASS hat die Steroidbehandlung aus Angst vor Nebenwirkungen und eine Patientin mit Overlap-Myositis wegen eines Typ 1 Diabetes mellitus abgelehnt. Bei 30/32 der Patienten wurde bei Diagnosestellung eine Steroidtherapie eingeleitet. 14/32 der Patienten erhielten eine hohe Prednisolon-Dosis von > 1mg/kgKG, 7/32 Patienten eine Dosis zwischen 0,5 und 1 mg/kgKG und 9/32 Patienten eine niedrige Dosis < 0,5 mg/kgKG. Patienten mit DM haben eine signifikant höhere Anfangsdosis erhalten ($p = 0,03$). Patienten mit ASS ($p = 0,05$) und Overlap -Myositis ($p = 0,05$) erhielten weniger Prednisolon, das Signifikanzniveau wurde verfehlt. Grafik 28 zeigt die Steroidmenge in den Diagnosegruppen.

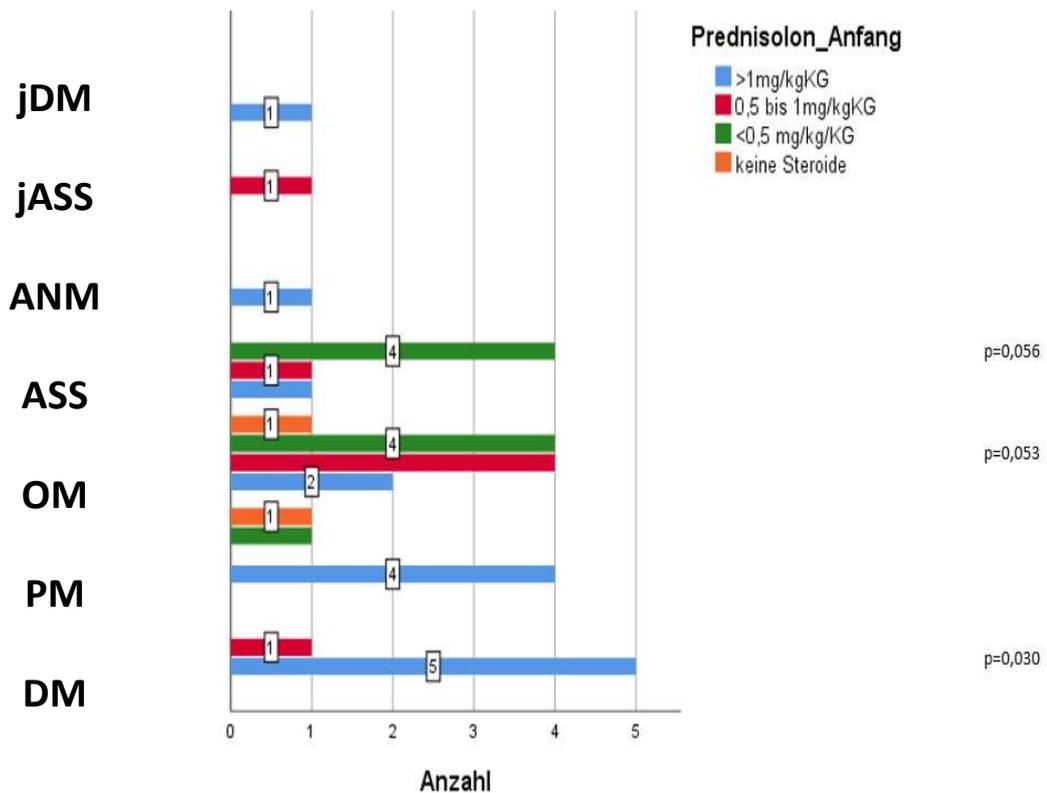


Abbildung 28. Die Prednisolon-Anfangsdosis in den Diagnosegruppen. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Steroiddosis baseline

Grafik 29 präsentiert die Verteilung der Prednisolon-Anfangsdosis in mg, Median (IQR) nach Diagnosegruppen. Patienten mit DM erhielten bei Erstdiagnose signifikant mehr Prednisolon als Patienten mit ASS ($p = 0,01$) und Overlap-Myositis ($p = 0,03$). Patienten mit PM erhielten signifikant höhere Dosierungen von Prednisolon im Vergleich zu den Patienten mit ASS ($p = 0,04$).

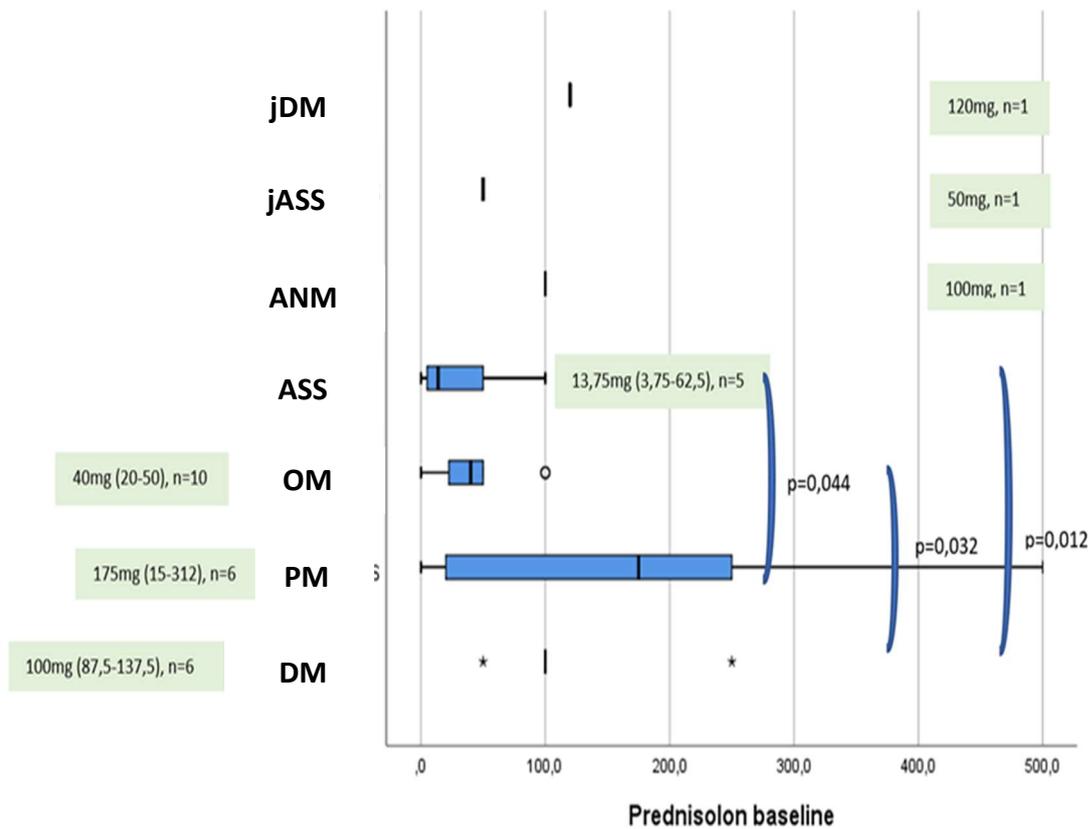


Abbildung 29. 30/32 Patienten erhielten bei Erstdiagnose in der Klinik Prednisolon. Die Grafik stellt die Anfangsdosis in mg; Median (IQR) in den verschiedenen Diagnose-Gruppen dar. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Steroidbedarf im Verlauf

Eine Prednisolon-Tagesdosis $\leq 7,5$ mg konnte bei Patienten mit PM, Overlap-Myositis und ASS in 6 Monaten erzielt werden. Bei Patienten mit DM hat es dafür 18 Monate gedauert. Die Patientin mit ANM ist kurz nach Diagnose verstorben. Eine Patientin mit Overlap-Myositis und eine mit ASS erhielten keine Steroide. Die Daten wurden in der Tabelle 9 festgehalten.

Tabelle 9. Prednisolon Tagesdosis in den Diagnosegruppen im Verlauf.

Prednisolon Tagesdosis in mg;	DM	PM	OM	ASS	ANM	jASS	jDM	p
	n = 6	n = 6	n = 10	n = 5	n=0	n = 1	n = 1	
Median IQR 50% (Perzentile 25-75)								
3 Monate	25 (16,25-30)	11,25 (5,62-18,75)	6,25 (5-12,5)	7,5 (3,75-17,5)	-	5	15	0,141
6 Monate	12,5 (6,25-26,25)	7,5 (5,6-7,5)	6,2 (1,87-11,25)	6,5 (1,87-17,5)	-	5	5	0,190
12 Monate	8,75 (5,62-17,5)	5 (2,5-5)	5 (3,75-6,25)	5 (1,25-23,75)	-	0	5	0,238
18 Monate	5 (5-8,75)	2,5 (0-2,5)	5 (2,75-7,5)	3,75 (0,6-23,75)	-	0	5	0,339

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Kumulative Prednisolon Dosis

Die kumulative Prednisolon Dosis Median (IQR) in den ersten 3, 6, 12 und 18 Monaten nach Diagnose wird in der Tabelle 10 und in der Grafik 30 dargestellt. Patienten mit DM haben eine höhere kumulative Dosis erreicht. Diese numerischen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 10. Kumulative Prednisolon Dosis in den Diagnosegruppen im Verlauf.

kumulative Prednisolon Dosis in mg; Median IQR 50% (Perzentile 25-75)	DM	PM	OM	ASS	ANM	jASS	jDM	P
3 Monate	3575 (2265- 4662)	2707 (498- 4612)	1112 (823- 1860)	1557 (506- 2961)	-	660	3630	0,141
6 Monate	5412 (3822- 6717)	3571 (1728- 5382)	1787 (1328- 3290)	1532 (918- 7887)	-	1110	4455	0,190
12 Monate	7212 (5435- 7917)	3765 (2636- n.b.)	3137 (1885- 5015)	1875 (1800- n.b.)	-	1110	5505	0,238
18 Monate	8540 (6676- 9181)	4567 (3086- n.b.)	4528 (2893- 6066)	2700 (2575- n.b.)	-	1110	6405	0,295

DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis, n.b. = nicht bekannt.

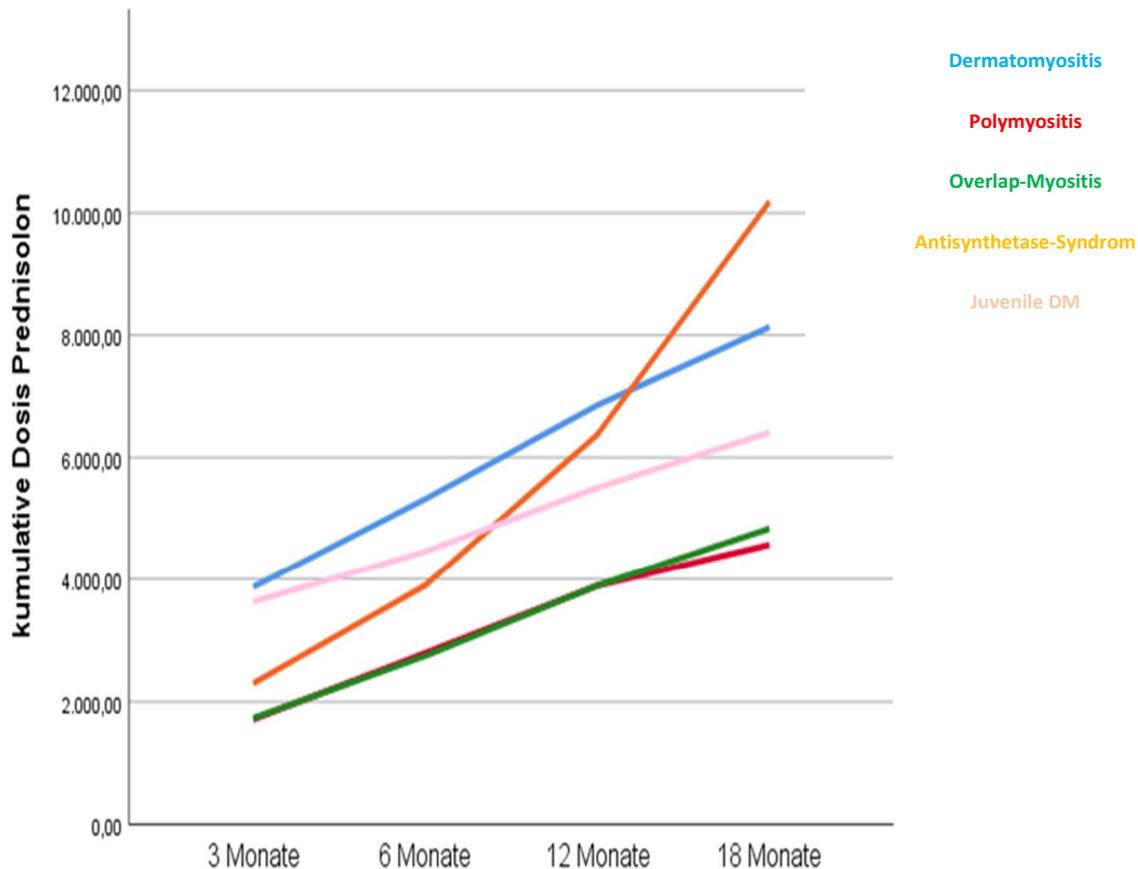


Abbildung 30. Die kumulative Prednisolon-Dosis in den Diagnosegruppen in den ersten 18 Monaten nach Diagnosestellung. Diese numerischen Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Die Werte zusammen mit dem Signifikanzniveau werden in der Tabelle 6 zusammengefasst.

MTX

Methotrexat wurde bei 11/32 Patienten gegeben. Als sogenannte firstline Therapie erhielten MTX die Patientin mit jDM, das Mädchen mit jASS, 3 Patienten mit Overlap-Myositis, 1 Patientin mit PM und eine Patientin mit DM. Als secondline 1 eine Patientin mit Overlap-Myositis, 1 Patientin mit PM und eine 1 Patientin mit DM und als thirdline eine Patientin mit Overlap-Myositis. 4 Patienten erhielten MTX peroral und 7 MTX subkutan. Von den 11 Patienten konnte ein Fall aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden. MTX wurde im Durchschnitt 23 Monate (4 - 188) eingenommen; Median (min - max). Die mittlere Dosis lag dabei bei 15 mg (15 - 20); Median (min - max). Die CK konnte bei 9/10 Patienten signifikant gesenkt werden ($p = 0,009$). Eine signifikante Reduktion der Prednisolon-Tagesdosis zeigte sich

bei 10/10 Patienten ($p = 0,005$). Abbildung 31 fasst diese Ergebnisse der MTX-Behandlung zusammen.

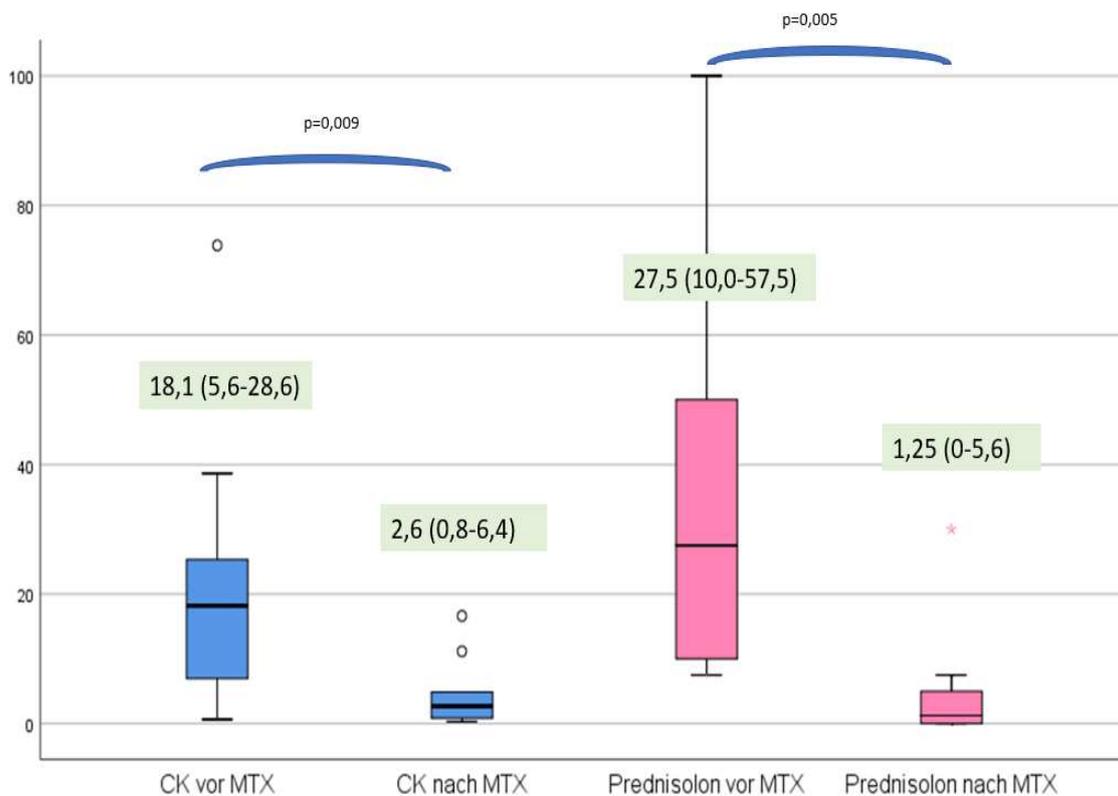


Abbildung 31. Verlauf der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der MTX-Therapie ($n = 10$). CK in $\mu\text{mol/l}$ s (Referenzgrenze bis 2,3 - 2,8). Prednisolon in mg/Tag. CK = Kreatinkinase, MTX = Methotrexat.

Von 6/10 Patienten lagen Daten über die Lungen-Vitalkapazität (VC) vor und nach der Therapie mit MTX vor. Der Mittelwert stieg nach der MTX-Behandlung von 79,9 % auf 84,7 % des Sollwertes ($p = 0,43$) an. Aufgrund der fehlenden Daten musste hinsichtlich der Diffusion DLCO auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Cyclophosphamid

17/32 Patienten erhielten eine Monotherapie mit Cyclophosphamid, 15 als firstline (1 Patientin mit ANM, 4 Patienten mit ASS, 4 Patienten mit Overlap-Myositis, 2 Patienten mit PM, 2 Patienten mit DM) und 2 Patienten (einer mit ASS, eine mit Overlap-Myositis) als secondline Therapie. 3 Cyclophosphamid-Bolusgaben (min-max; 1 - 6) erfolgten im Durchschnitt und die

kumulative Dosis betrug 4000 mg (800 - 6400); Median (min - max). Die CK besserte sich signifikant bei 14/17 ($p = 0,005$) und die Prednisolon-Tagesdosis spiegelte in 15/17 der Fälle eine ähnliche Tendenz wider ($p = 0,001$). Abbildung 32 fasst die Ergebnisse zusammen.

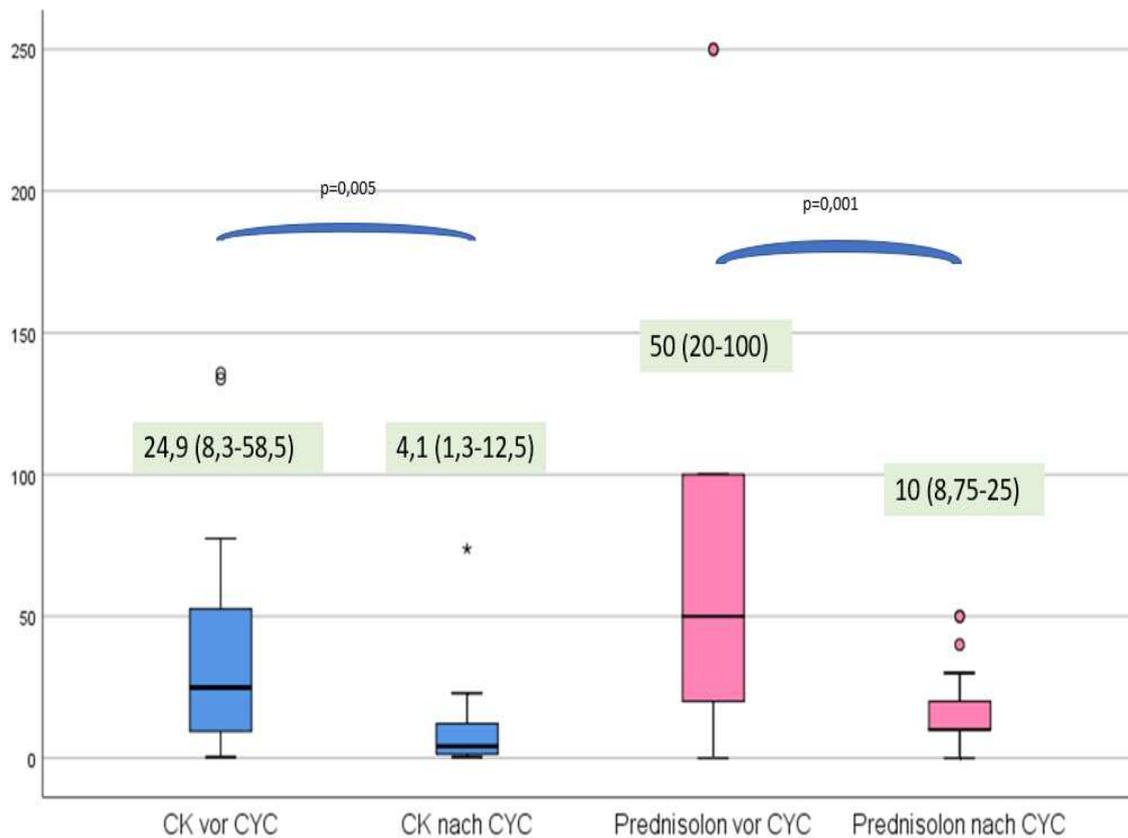


Abbildung 32. Verlauf der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der CYC-Therapie ($n = 10$). CK in $\mu\text{mol/l}$ s (Referenzgrenze bis 2,3). Prednisolon in mg/Tag. CK = Kreatinkinase, CYC = Cyclophosphamid.

Der Mittelwert der VC vor CYC betrug 62,5 % des Sollwertes ($n = 10$). Nach der Behandlung stieg er auf 74,3 % an. Das Signifikanzniveau wurde verfehlt ($p = 0,10$). Der Mittelwert der DLCO (Krogh-Faktor DLCO/VA) stieg numerisch nach der Behandlung mit CYC von 69,0 % des Sollwertes auf 72,6 % an; $n = 7$, $p = 0,39$.

Rituximab

6/32 Patienten erhielten RTX als Monotherapie, 2 als firstline Therapie (einer mit Overlap-Myositis, eine Patientin mit DM), 2 als secondline Therapie (eine Patientin mit Overlap-Myo-

sitis, eine Patientin mit DM), 1 Patient mit ASS als thirdline und 1 Patient mit Overlap-Myositis als fourthline. Die ersten zwei Zyklen wurden mit 2 Infusionen innerhalb von 14 Tagen alle 6 Monate durchgeführt, ab dem dritten Zyklus mit nur einer Infusion. 4 Patienten erhielten 1000 mg pro Infusion, eine Patientin 800 mg und eine 500 mg. Die Dauer der Behandlung mit RTX betrug 23 Monate mit einer Spanne von 3 bis 38; Median (min - max). Die kumulative RTX Dosis, Median (min - max), lag bei 6300 mg (1000 - 9000). Vergleicht man die CK vor und nach der Therapie, so ließ sich bei 5/6 Patienten eine mit $p = 0,04$ signifikante Reduktion feststellen. Gleichzeitig sank bei 5/6 Patienten die Prednisolon-Tagesdosis; $p = 0,04$. Abbildung 33. fasst diese Ergebnisse zusammen.

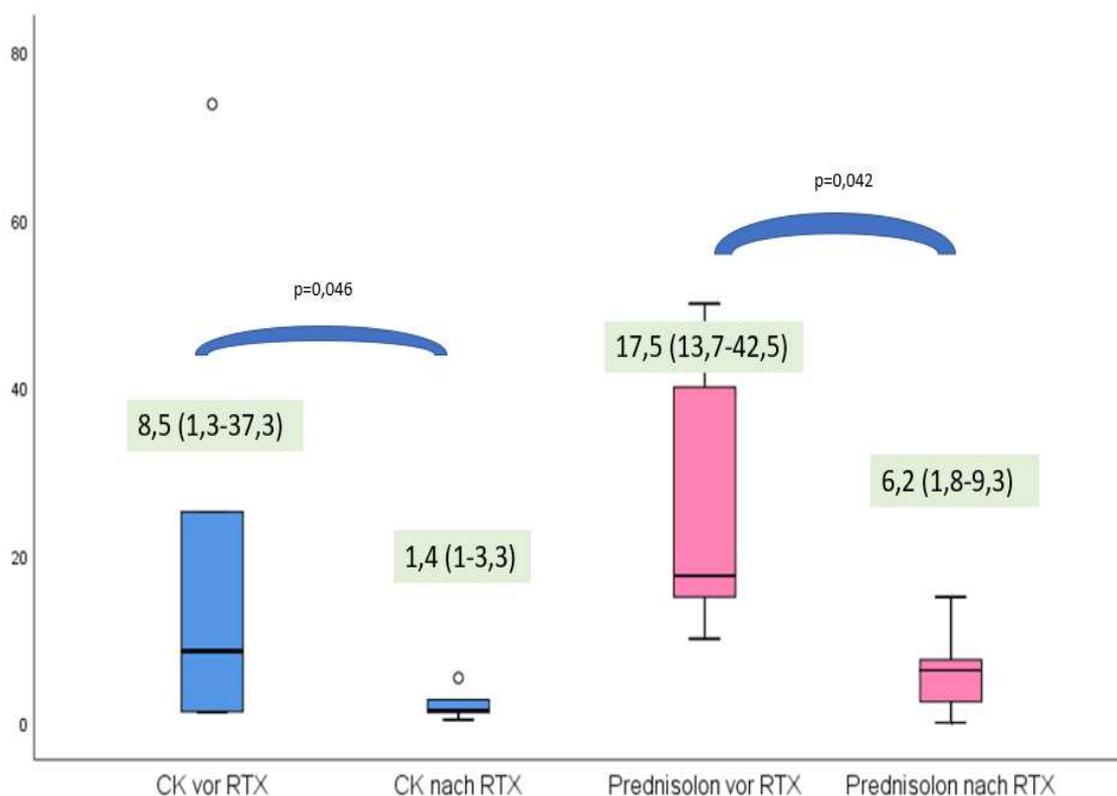


Abbildung 33. Verlauf der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der RTX-Therapie ($n = 6$). CK in $\mu\text{mol/l}$ s (Referenzgrenze bis 2,3). Prednisolon in mg/Tag. CK = Kreatinkinase, RTX = Rituximab.

Bei 3/6 Patienten lagen Daten bezüglich der Lungenfunktion unter RTX im Verlauf vor. Die VC stieg nach der Behandlung mit RTX von 89,4 % des Sollwertes auf 94,5 % ($n = 3$) an. Die DLCO stieg von 74,5 % des Sollwertes auf 79,9 % ($n = 3$) an. Aufgrund der $n = 3$ wird auf eine

statistische Auswertung bezüglich VC und DLCO verzichtet. Bei einem männlichen Patienten mit ASS wurde eine Hypogammaglobulinämie von 6,7 g/l (Referenzbereich 7 - 16) nach dem 15. Zyklus mit RTX beobachtet. Dieser Patient hatte eine kumulative RTX-Dosis von 9000 mg und war mit Steroiden, CYC, MMF und Ciclosporin-A vorbehandelt. Multiple pulmonale, urogenitale und kutane Infekte waren bei diesem Patienten in der Akte dokumentiert, allerdings alle während der Anfangsphase unter Steroide und CYC, aber nicht unter RTX.

Leflunomid

5/32 erhielten eine Monotherapie mit LEF: ein Patient mit ASS als firstline Therapie und die anderen vier (zwei Patienten mit ASS, eine Patientin mit Overlap-Myositis und ein Patient mit PM) als secondline Therapeutikum. Die Tagesdosis betrug 20 mg und die Einnahmedauer lag im Durchschnitt bei 12 Monaten mit einer Spanne von 7 bis 66 Monaten. Bei 3/5 verbesserte sich die CK von 7,4 (0,6 - 13,2) auf 3,1 (0,9 - 4,6) $\mu\text{mol/l}$; IQR (25-75 Perzentile). Statistische Signifikanzen ließen sich nicht nachweisen, $p = 0,34$. Bei 2/5 sank die Prednisolon-Tagesdosis und bei 3/5 Patienten blieb der Steroidbedarf vor und nach der Behandlung konstant. Der Median (IQR) der Prednisolon-Tagesdosis betrug 5 mg (2,5 - 11,2) vor und 5 mg (2,5 - 6,2) nach der Behandlung mit LEF; $p = 0,18$.

Mycophenolat-Mofetil

3/32 erhielten eine Monotherapie mit MMF. 1 Patient mit ASS als secondline, 1 Patient mit Overlap-Myositis als thirdline und ein Patient mit ASS als fourthline Therapeutikum. Die Tagesdosis betrug bei 2 Patienten 360 mg und bei dem dritten Patienten 1440 mg. Die Therapiedauer lag im Durchschnitt bei 6 Monaten (Median) mit einer Spanne von 4 bis 10 Monaten. Bei allen Patienten (sowohl unter 360 als auch unter 1440mg/d) hat sich die CK verschlechtert, der Median (IQR) stieg von 1 auf 2,4 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,10$. Die Prednisolon-Tagesdosis reduzierte sich von 10 auf 7 mg, dieser Effekt war nicht statistisch signifikant.

Sonstige Monotherapien und Kombinationen

Tabelle 11 fasst sonstige Mono- und Kombinationstherapien einzelner Fälle zusammen.

Tabelle 11. Numerische Darstellung der CK und der Prednisolon-Tagesdosis vor und nach der Therapie einzelner Fälle.

BT	Diagnose	Dosis	Dauer	CK-vor	CK-nach	Pred-vor	Pred-nach
AZA	1x ASS first-line	100 mg/d	10 Monate	12,6	7,4	0	0
HCQ	1x OM first-line	400 mg/d	4 Monate	7,6	1,2	40	7,5
MTX + CiA	1x DM secondline	7,5 mg MTX + 150 mg Ciclosporin	34 Monate	16,6	0,3	30	5
RTX + CYC	1x OM first-line	3x 2000 mg RTX 6x 1000mg CYC	18 Monate	0,7	0,8	20	5
RTX + MMF	1x ASS fourthline	8x 2000 mg RTX 4x 1000 mg RTX +2g MMF	74 Monate	59,9	0,9	15	7
RTX + MMF + CiA	1x ASS secondline	2x 1000 mg RTX +2g MMF + 200 mg Ciclosporin	59 Monate	22,8	68	40	20
LEF Re-Exposition	1x ASS thirdline	20 mg/d	17 Monate	3,5	1,45	5	5
CYC Re-Exposition	1x ASS thirdline	8x 1200mg, KD = 9,6g	8 Monate	68	59,9	20	15
Prednisolon Monotherapie	1x PM first-line	500 mg Anfangsdosis	12 Monate	96	4,1	500	5

BT = Basistherapie, AZA = Azathioprin, HCQ = Hydroxychloroquin, MTX = Methotrexat, CiA = Ciclosporin-A, RTX = Rituximab, CYC = Cyclophosphamid, MMF = Mycophenolsäure, LEF = Leflunomid, ASS = Antisynthetase-Syndrom, DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, CK = Kreatinkinase in $\mu\text{mol/l}$ s, Prednisolon-Tagesdosis in mg.

3.7 Organschädigung

Hautschäden

In 6/32 Fällen wurden im Verlauf chronische Hautschäden beschrieben, 3 Patienten mit kutaner Kalzifikation (1 Patientin mit DM, 1 Patientin mit Overlap-Myositis), 2 Patienten mit Alopecie (1 Patientin mit PM, 1 Patient mit ASS) und 1 Patient mit DM mit Hautatrophie. Ein Poikiloderma hatte kein Patient des Kollektivs. Die Diagnosegruppen unterschieden sich statistisch gesehen nicht signifikant voneinander.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei 5 Patienten von 32 wurden kardiovaskuläre Ereignisse diagnostiziert: 4 Patienten mit neu entdeckte arterielle Hypertonie (2 Patienten mit Overlap-Myositis, 1 Patient mit PM und 1 Patient mit ASS) und 1 Patient mit PM mit permanentem Vorhofflimmern. Die Diagnosegruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Gastrointestinale-Schäden

Bei 5/32 Patienten (2 Patienten mit DM, 2 Patienten mit Overlap-Myositis und 1 Patient mit PM) wurde eine Dysphagie diagnostiziert. Darminfarkt, Darmresektion und Steatose wurden nicht beschrieben. Die Diagnosegruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Infektanfälligkeit

4/32 erlitten während der Beobachtungszeit von 23 (min-max; 0-230) Monaten multiple Infekte:

- Ein 48-jähriger Patient mit Jo-1 positivem ASS und ILD mit sehr hoher kumulativer Prednisolon-Dosis und 4 verschiedenen Basistherapeutika (Ciclosporin-A/MMF/CYC/RTX) in der Anamnese sowie multiplen Schüben. Der Einsatz von Rituximab führte nach dem 15. Zyklus zu einer Hypogammaglobulinämie. Die Infekte sind allerdings in den ersten Jahren nach Diagnose aufgetreten und nicht unter RTX. Es handelte sich meistens um urogenitale, pulmonale oder Hautinfekte (Herpes Zoster).

- Eine Patientin mit Overlap-Myositis mit Sjögren-Syndrom erlitt unter MTX viele pulmonale Infekte. Prednisolon wurde nur in den ersten 12 Monate verordnet.
- Eine 66-jährige Patientin mit Overlap-Myositis mit systemischer Sklerose, aktive Raucherin mit ILD, hoher kumulativer Prednisolon-Dosis und 3 verschiedene Basistherapeutika in der Anamnese (MTX/LEF/CYC).
- Eine 67-jährige Patientin mit DM, die aufgrund Anasarka Ödeme, Dysphagie und immobilisierender Myositis für 6 Monate bettlägerig war und viel Prednisolon zusammen mit CYC erhalten hat. Am häufigsten sind urogenitale und pulmonalen Infekte aufgetreten.

Die Diagnosegruppen unterschieden sich statistisch gesehen nicht signifikant voneinander.

Knochenschäden

7/32 Patienten erlitten Knochenschäden: 3 Patienten erlitten osteoporotische Frakturen (1 Patientin mit DM, 2 Patienten mit ASS), 3 Patienten mit Erstdiagnose einer Osteoporose ohne Nachweis von Frakturen (2 Patienten mit PM, 1 Patientin mit DM) und 1 Patient mit ASS mit kortikoid-induzierter Osteonekrose der Hüfte. Gelenkkontrakturen wurden nicht beschrieben. Die Diagnosegruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Pulmonale Schäden

13/32 der Fälle hatten pulmonale Schäden, dokumentiert wurden dabei eine Lungenfibrose (n = 12), eine respiratorische Insuffizienz (n = 6) und eine pulmonale Hypertonie (n = 2). Die bei Erstdiagnose häufig beschriebene Dysphonie hat sich bei allen Patienten zurückgebildet, eine chronische Dysphonie als Organschaden wurde nicht beschrieben. Die Verteilung dieser Organschäden wird in der Grafik 34 dargestellt. Die respiratorische Insuffizienz wurde mit $p = 0,04$ signifikant häufiger in der Diagnosegruppe ASS beobachtet.

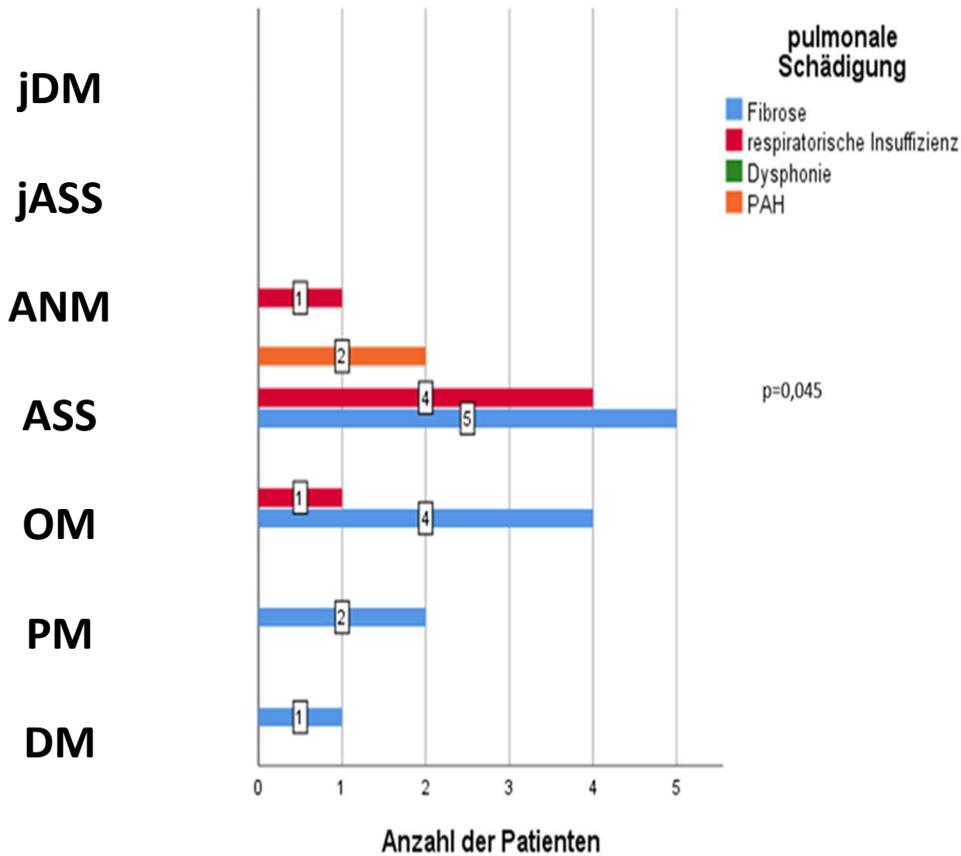


Abbildung 34. Die Verteilung der pulmonalen Schädigung nach Diagnosegruppen. PAH = pulmonale arterielle Hypertonie. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

Muskelschäden

Bei 17/32 Patienten hat die Myositis chronische Muskelschäden verursacht: 13 Patienten wiesen ein niedriges Kreatinin als Zeichen einer Muskelatrophie auf (4 Patienten mit Overlap-Myositis, 4 Patienten mit ASS, 1 Patientin mit ANM, 2 Patienten mit PM, 2 Patienten DM), 4 Patienten beklagten eine chronische Muskelschwäche ohne Muskelatrophie (1 Patient mit PM, 1 Patient mit ASS, 1 Patient mit jASS) und 3 Patienten hatten eine manifeste, klinisch erkennbare Muskelatrophie (1 Patientin mit DM, 1 Patient mit Overlap-Myositis, 1 Patient mit ASS). Die Diagnosegruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Malignom

Eine 62-jährige Patientin mit PM und positiver Eigenanamnese für ein Ovarialkarzinom erlitt 10 Monate nach der Diagnose Myositis ein Rezidiv mit Peritonealmetastasen. Das primäre Karzinom wurde 3 Jahre vor der Diagnose PM festgestellt und kombiniert operativ und medikamentös behandelt. Die Patientin erhielt bei schwerer Myositis mit Beteiligung der Nackenmuskulatur und bei Dysphagie 6 Zyklen CYC und anschließend eine Behandlung mit MTX. Zum Zeitpunkt des Rezidivs war die Myositis klinisch und laborchemisch in Remission.

Eine 67-jährige Patientin mit DM war 10 Monate nach der Erstdiagnose Myositis an einem metastasiertem Ovarialkarzinom plötzlich erkrankt und starb kurze Zeit später an den Folgen einer Lungenarterienembolie.

Endokrinologische Komplikationen

10/32 Patienten wiesen im Verlauf eine neu entdeckte Hyperlipidämie auf (1 Patientin mit DM, 2 Patienten mit PM, 3 Patienten mit Overlap-Myositis, 4 Patienten mit ASS). Ein neuer Diabetes mellitus wurde nicht beobachtet. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gefäßschäden

Tiefe Venen Thrombose, Apoplex oder periphere Arterienverschlusskrankheit wurden nicht beobachtet.

Augenschäden

Katarakt, Glaukom oder Sehverlust wurden im untersuchten Kollektiv während der Beobachtungszeit nicht dokumentiert.

Tod

3/32 Patienten sind im Beobachtungszeitraum im Mittel nach 23 (min-max; 0-230) Monaten verstorben. Eine 71-jährige Patientin mit autoimmun-nekrotisierender Myositis (SRP-Ak positiv) und schwerer Myositis mit Dysphagie ist an einer akuten respiratorischen Insuffizienz, vermutlich auf dem Boden einer Aspiration, einen Monat nach Diagnosestellung verstorben. Die Patientin hat hoch dosierte Steroide und eine Infusion mit CYC erhalten.

Ein 80-jähriger Patient mit PM ist einen Monat nach Diagnosestellung an den Folgen einer Dysphagie verstorben. Der Patient erhielt eine parenterale Ernährung durch eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde und wurde medikamentös mit hoch dosierten Steroiden behandelt.

Eine 67-jährige Patientin mit einer TIF 1-Ak positiven DM ist - zum Schluss - an einer Lungenarterienembolie auf dem Boden eines Ovarialkarzinoms 10 Monate nach der Erstmanifestation der Myositis verstorben. Zu erwähnen ist, dass im Vorfeld aufgrund der TIF 1- Positivität eine umfangreiche Tumorsuche mittels MRT und gynäkologischer Untersuchungen durchgeführt wurde mit unauffälligem Befund. Das Zeitfenster zwischen der Tumordiagnose bei akut aufgetretenem Aszites mit Lungenembolie und dem Tod betrug weniger als 2 Wochen.

MYODAM

Der Myositis Damage-Score MYODAM (0 - 110 cm) betrug einen Median (IQR) von 7,5 (2,5 - 10) und wird in Grafik 35 dargestellt. Statistische Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht beobachtet ($p = 0,39$).

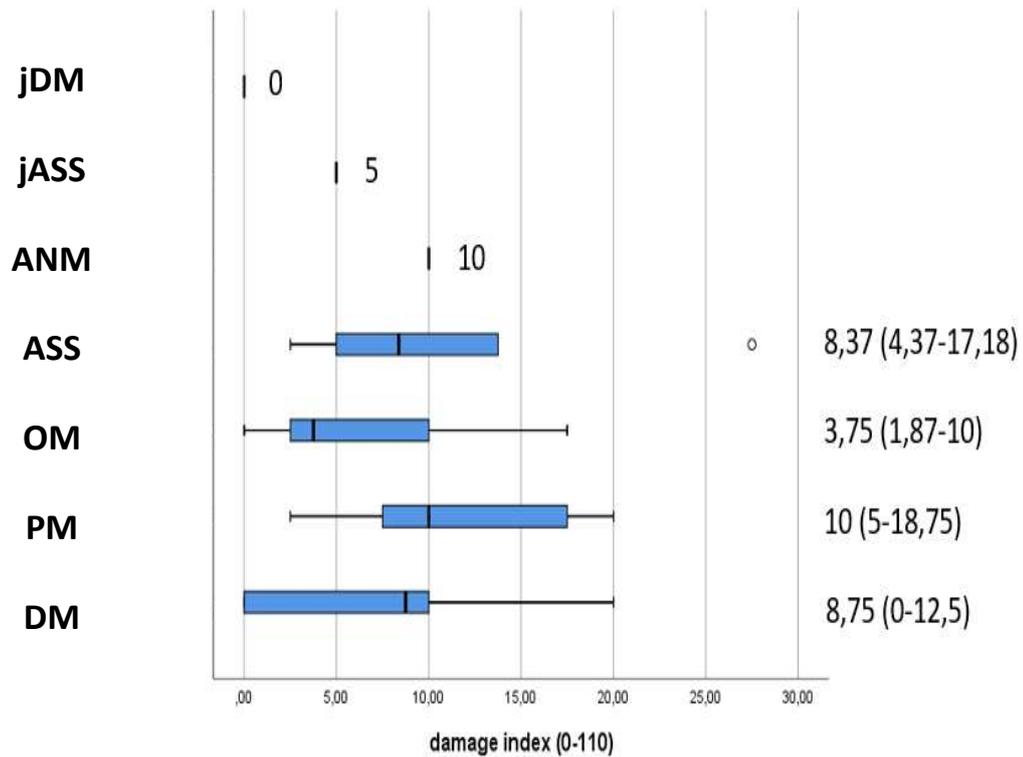


Abbildung 35. Der Myositis Damage-Score MYODAM (0 - 110 cm). DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun nekrotisierende Myositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile Dermatomyositis.

3.8 Korrelation zwischen der Steroiddosis und dem Damage-Score MYODAM

Eine statistisch signifikante ($p = 0,002$) Korrelation ($r = 0,54$) zwischen der kumulativen Steroiddosis und dem Ausmaß des Organschadens konnte in dieser Arbeit gezeigt werden (Abb. 36).

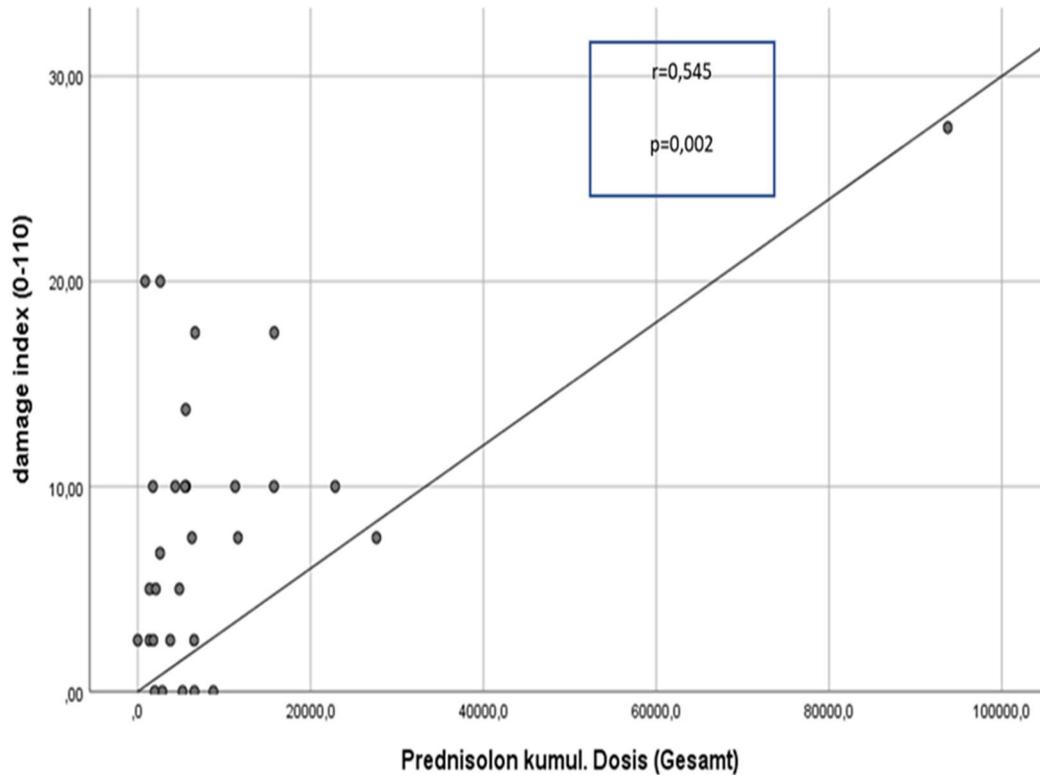


Abbildung 36. Korrelation zwischen der kumulativen Prednisolondosis und dem Damage-Score MYODAM, $n = 30$.

Eine mittlere Korrelation von $r = 0,51$ fand sich auch zwischen der Anfangsdosis von Prednisolon und dem damage Score und wird in der Abbildung 37 dargestellt.

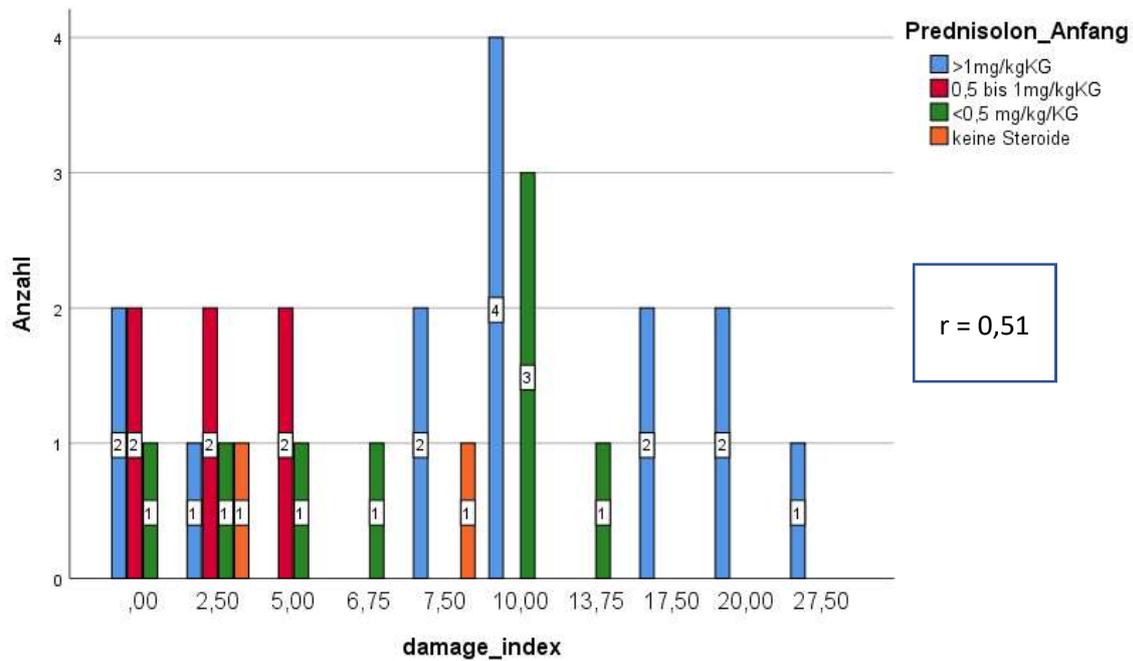


Abbildung 37. Korrelation zwischen der Prednisolondosis am Anfang bei Erstdiagnose und dem Ausmaß des Organschadens. Damage-index = Damage-Score MYODAM.

3.9 Vergleich der Daten mit dem Euromyositis-Register

Im Euromyositis-Register werden systematisch klinische Daten von > 3.000 Patienten gesammelt und von Experten analysiert. Dies ermöglicht trotz der Heterogenität der Myositis einen Vergleich zu den Ergebnissen aus dieser Studie. Tabelle 12 vergleicht die Organmanifestation und die Tabelle 13 verdeutlicht die Unterschiede bei der Auswahl von Basistherapeutika

Tabelle 12. Vergleich der Organmanifestation dieser Arbeit zu dem Euromyositis Register

Organbeteiligung	Unsere Arbeit	Euromyositis Register
Lunge %	56	30
Muskeln %	90	93
Herz %	28	9
Dysphagie %	31	39
Gelenke %	56	28
Haut %	50	54
Raynaud %	46	34

Tabelle 13. Vergleich der Therapieauswahl

Basistherapie	Unsere Arbeit	Euromyositis Register
MTX %	34	71
LEF %	15	2
MMF %	9	23
CYC %	53	19
Ciclosporin-A %	6	28
RTX %	28	7
Azathioprin %	3	51
Antimalariamittel %	3	25
Tacrolimus %	0	2
Immunglobuline %	0	12

MTX: Methotrexat, LEF = Leflunomid, CYC = Cyclophosphamid, RTX = Rituximab, MMF = Mycophenolat-Mofetil

4. Diskussion

Eine Myositis ist selten ¹⁰². Dem Kliniker stehen heute neue Klassifikationskriterien ³, sowie neue Messinstrumente zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und der Folgeschäden zur Verfügung ⁹⁶. Ziel dieser Arbeit war eine detaillierte retrospektive Auswertung aller Patienten mit Myositis einer Fachklinik für Rheumatologie. In der hier vorgestellten Studie wurden 32 Patienten eingeschlossen, 6 mit Polymyositis, 6 mit Dermatomyositis, 11 mit Overlap-Myositis, 6 mit Antisynthetase-Syndrom, 1 mit autoimmun-nekrotisierender Myopathie, 1 mit juveniler Dermatomyositis und 1 mit juvenilem Antisynthetase-Syndrom. Das Alter bei Erstmanifestation betrug 49 Jahre. Die Zeitspanne zwischen der Erstmanifestation und der Diagnosestellung betrug 5 Monate und die Beobachtungszeit 23 Monate. 90 % der Patienten hatten eine manifeste Muskelbeteiligung im Sinne von Myalgien mit oder ohne Muskelschwäche. Zu den extramuskulären Organmanifestationen gehörten die Lungen- (56 %), Gelenk- (56 %), Haut- (50 %) und Herzbeteiligung (28 %) sowie Dysphagie (31 %) und Raynaud-Phänomen (46 %). Am häufigsten fand sich eine Lungenfibrose in der Patientengruppe mit Antisynthetase-Syndrom. Bei Patienten mit Overlap-Myositis war das Auftreten von ANAs, einem Raynaud-Phänomen, einer reduzierten Kapillardichte in der Kapillarmikroskopie und einer Polyarthrit der Hand- und Fingergelenke signifikant häufiger als bei anderen Myositiden. Patienten mit Overlap-Myositis wiesen eine bessere Funktionskapazität als Patienten mit Antisynthetase-Syndrom und Patienten mit Dermatomyositis auf. Patienten mit Dermatomyositis hatten zu Beginn einen signifikant höheren Steroidbedarf als Patienten mit Antisynthetase-Syndrom und Overlap-Myositis. Die am häufigsten verabreichten Medikamente waren Cyclophosphamid (53 %), Methotrexat (34 %) und Rituximab (28 %) und konnten die Kreatinkinase und die Tagesdosis von Prednisolon signifikant senken. Diese Studie zeigt die Heterogenität der verschiedenen Diagnosegruppen bei Myositis und die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Ansätze.

4.1 Diskussion der untersuchten Patienten

Lungenbeteiligung und Antisynthetase-Syndrom

Die zweithäufigste Organmanifestation nach der Muskelbeteiligung war in dieser Arbeit die Lungenbeteiligung mit 56 %. Es fand sich eine Lungenfibrose am häufigsten in der Gruppe der ASS-Patienten (5/11; $p = 0,03$), was dem Ergebnis aus dem Euromyositis Register ent-

spricht: 71 % (357/502). Im AENEAS Register für ASS sind 82% der Patienten an einer Lungenfibrose erkrankt⁵⁵. Basierend auf einer retrospektiven Auswertung aus 478 Patienten mit Myositis in Spanien wiesen 45% der Patienten mit ASS eine pulmonale Beteiligung mit Lungenfibrose auf¹⁰³.

Zudem waren interessanterweise 7/12 der Patienten mit einer Lungenfibrose Nicht-Raucher gewesen. Im Gegensatz dazu kommen die Autoren einer Studie aus Baltimore (2018) zu dem Schluss, dass aktive oder Ex-Raucher kaukasischer Abstammung mit Myositis öfter an einer Lungenfibrose erkranken¹⁰⁴. Eine Lungenfibrose erhöht die Mortalität⁴¹ und sollte rechtzeitig erkannt und behandelt werden¹⁰⁵. Testet man Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose auf Myositis-Antikörper, findet man positive Befunde in bis zu 26,7 % der Fälle^{106,107}.

Antisynthetase-Syndrom und rheumatoide Arthritis

Eine Patientin mit Jo-1-Ak positivem ASS aus diesem Kollektiv hatte einen hohen CCP-Ak Titer von 943 (< 25 U/ml) und zusätzlich zur Lungenfibrose eine symmetrische Polyarthrit der Hand- und Fingergelenke. Sowohl die Diagnosekriterien für das ASS als auch für die rheumatoide Arthritis (RA) sind in diesem Fall erfüllt. Im AENEAS Register für ASS werden 367 Patienten (70 %) mit Polyarthrit gefunden, 38 davon CCP-Ak positiv⁴⁰. Die Auswertung eines Patientenkollektivs aus 121 Patienten mit Myositis in Belgien ergab eine Prävalenz der CCP-Ak von 4,9%¹⁰⁸. Anhand dieser Beispiele wird deutlich, dass die Symptome bei ASS und RA sich manchmal überschneiden. In Anbetracht des Nachweises einer pulmonalen Beteiligung in bis zu 10 % der Patienten mit einer CCP-positiven rheumatoiden Arthritis^{109,110} stellt sich die Frage, ob der Kliniker in solchen Fällen sowohl die häufigen (Jo-1) als auch die seltenen Antikörper (PL-7, PL-12, EJ, OJ, Zo, KS) für ASS kontrollieren sollte. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass ältere publizierte Fallserien über eine mögliche Etanercept-induzierte Jo-1 oder PL-7 Myositis bei RA kritisch interpretiert werden sollten¹¹¹.

Heterogenität der Myositis

Die Patienten dieser Studie sind - auch innerhalb derselben Diagnosegruppe - sehr heterogen. Eine 47-jährige Patientin, zum Beispiel, mit Mi-2-positiver DM hat auf Steroide hinsichtlich der Muskelschwäche und der Fatigue innerhalb 2 Wochen rasch angesprochen. Auch während der 29-monatigen Beobachtung wurden bei der Patientin chronische Organ-Folge-

schäden nicht festgestellt. Anders sah der Verlauf bei einer 67-jährigen Patientin dieser Studie mit der gleichen Diagnose DM, aber dieses Mal positiven TIF-1-Ak aus. Innerhalb kürzester Zeit wurde die Patientin zu einem Pflegefall mit Anasarka-Ödemen und ausgeprägter Muskelschwäche bis hin zur Tetraparese. Wegen einer schweren Dysphagie war eine parenterale Ernährung via Zentralvenenkatheter und PEG schon in den ersten Wochen nach Diagnosestellung notwendig. Verkomplizierend kam es zu rezidivierenden pulmonalen Infekten mit Sepsis, zu gastrointestinalen Blutungen und zur einer Schrittmacher-bedürftigen Arrhythmie. Folge der multiplen Krankenhaus-Aufenthalte war außerdem eine Besiedlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken. Zehn Monate nach Diagnosestellung ist die Patientin an einer Lungenarterienembolie auf dem Boden eines neu entdeckten Ovarialkarzinoms verstorben. Dieses Beispiel verdeutlicht die Heterogenität und die unterschiedliche Prognose, auch wenn die gleiche Myositis-Unterform vorliegt. Die TIF-1-Ak deuten laut Literatur auf eine Malignom-assoziierte Dermatomyositis hin ¹¹²⁻¹¹⁴.

Malignome

Das am häufigsten diagnostizierte Malignom bei TIF-1-Positivität ist das Ovarialkarzinom und kann der DM bis 3 Jahre vorangehen oder ca. 3 Jahre nach Diagnosestellung der Myositis erscheinen ¹¹⁵.

Betrachtet man den Verlauf der 62-jährigen Patientin, die 10 Monate nach Diagnose ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms erlitt, könnte man den Fall auch als paraneoplastische Myositis re-klassifizieren (die TIF1-Ak wurden nicht bestimmt). Die Vorteile eines umfangreichen Screenings zur Malignom-Früherkennung bei Myositis wurden 2018 in einer großen Studie mit 400 Probanden mit DM gezeigt ¹¹⁶. Bei 48 Patienten (12 %) wurde ein Malignom diagnostiziert, dabei waren Ovarial- und Mammakarzinome, hämatologische Malignome und Kolonkarzinome am häufigsten vertreten. Es ist wichtig, zu betonen, dass 59 % der 48 Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose asymptomatisch hinsichtlich des Malignoms waren. PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie) und das Ganzkörper-MRT sollten deshalb bei Risikopatienten (hohes Alter, positive TIF-1-Ak, Subgruppe DM) als Screening-Methoden angewendet werden ¹¹⁷.

Overlap-Myositis

Die Untergruppe der Overlap-Myositis weist in dieser Studie interessante Unterschiede zu den anderen Myositis-Formen auf. Patienten mit Overlap-Myositis bilden die größte Gruppe im Kollektiv, im Gegensatz zu dem Euromyositis Register, wo die DM am häufigsten vertreten war. Auch laut Literatur wird die Overlap-Myositis mit bis zu 50 % aller Betroffenen als häufigste Diagnose genannt ^{6,12}. Raynaud-Phänomen, Auffälligkeiten bei der Kapillarmikroskopie und positive ANAs wurden vor allem bei Patienten mit Overlap-Myositis dokumentiert. Findet man positive ANAs bei Erwachsenen mit DM, dann ist das Risiko für eine Entstehung von Malignomen geringer ¹¹⁸. Der Weg zur Diagnose war für Patienten mit Overlap-Myositis verzögert und hat 12 (3 - 15) Monate gedauert. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die Heterogenität der Symptome und die relativ milde CK-Erhöhung erklären. Auch im Euromyositis-Register hat es bis zur Diagnosestellung Overlap-Myositis länger gedauert (11 Monate) im Vergleich zu den anderen Unterformen (8 Monate). In der eigenen Fallserie hatten Patienten mit Overlap-Myositis - verglichen mit den anderen Diagnosegruppen - viel häufiger einen Rheumatologen konsultiert. Diese Beobachtung wird auf die Gelenkbeteiligung zurückgeführt. Die Funktionskapazität, gemessen mittels FFbH, war bei Patienten mit ASS und DM signifikant eingeschränkter als bei Patienten mit Overlap-Myositis: 59,2 % vs. 83,3 % ($p = 0,02$) und 62 % vs. 83,3 % ($p = 0,008$). Dies wurde auch im Euromyositis Register mittels HAQ beobachtet. 9/11 Patienten mit Overlap-Myositis haben in dieser Studie eine mittels FFbH gemessene normale Funktionskapazität $> 80\%$ ($p = 0,003$). Hier könnte eventuell ein weiterer Grund für die verzögerte Diagnosestellung bei Overlap-Myositis liegen. Aus Spanien wurde eine Studie berichtet, in welcher die Unterschiede zwischen Overlap-Myositis und den anderen Myositis-Unterformen in 342 Patienten mit Myositis erfasst wurden; hier wurden bei Patienten mit OM extramuskuläre Manifestationen wie Arthritis, Raynaud-Syndrom, Blutbildveränderungen sowie Infektionen öfter beschrieben im Vergleich zu Patienten mit DM oder PM ¹¹⁹.

Herzbeteiligung

Ein positiver Troponin-Test gilt als Hinweis für die Beteiligung der Herzmuskulatur bei Myositis ¹²⁰. 4 Patienten in dieser Arbeit (1 Patientin mit ANM, 1 Patient mit ASS, 1 Patientin mit DM, 1 Patient mit PM) wiesen einen positiven Test auf, wobei die typischen pektanginösen Beschwerden gefehlt haben. Das erhöhte Troponin ist in zwei Fällen gleichzeitig mit einer Si-

nustachykardie und einmalig auf dem Boden eines neu entdeckten Vorhofflimmerns aufgetreten. Eine Patientin erhielt eine Koroangiographie mit dem Ausschluss Myokardinfarkt. Inwieweit ein positives Troponin bei Myositis auf eine echte koronare Ischämie hindeutet, bleibt offen. Eine Kohortenstudie aus Schweden zeigte, dass Patienten mit Myositis eine höhere Inzidenz mit 15,6% pro 1000 Patientenjahre für ein akutes Koronarsyndrom besitzen¹²¹. Das Troponin I gilt bei inflammatorischen Myopathien als der richtige Biomarker für die Herzbeteiligung, da Troponin T sich auch bei Muskelschädigung nachweisen lässt¹²².

Weitere Ergebnisse

Das durchschnittliche Alter, Median (IQR), lag bei 49 (40 - 67) Jahren, wobei die Patienten mit Overlap-Myositis im Vergleich zu DM, PM, ASS und ANM etwas jünger waren. Eine Datenanalyse aus Halle mit 63 Myositis-Patienten zeigt eine ähnliche Altersverteilung¹²³. Auch im Euromyositis Register (N = 3067) lag das Alter, Mittelwert \pm SD, im Durchschnitt bei 51 ± 17 Jahren und dabei waren die Patienten mit Overlap-Myositis mit 48 ± 15 Jahren die jüngste Gruppe unter den Erwachsenen⁷.

Die Zeitspanne von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung hatte einen Median (IQR) von 5 (2 - 12) Monaten. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Euromyositis Register: 8 (3 - 22) Monate, Median (IQR).

Allgemein gelten „rimmed vacuoles“ in der Muskelbiopsie als pathognomonisch für eine Einschlusskörpermyositis, aber laut neueren Berichten werden solche auch bei DM und Overlap-Myositis identifiziert^{124,125}. Die Patientin mit „rimmed vacuoles“ in dieser Arbeit hatte eine klinisch gesicherte DM mit heliotropem Erythem, Gottron-Papeln, V-Zeichen und positive TIF-1 Antikörper.

Die hohe Sensitivität der Elektromyographie (EMG) wurde in dieser Datenanalyse bestätigt; alle mit dieser Methode untersuchten Patienten (16/16) wiesen eine - für die Myositis pathognomonische - Spontanaktivität auf. Das Fehlen von dokumentierten Befunden war der Grund, warum das EMG im Euromyositis Register nicht berücksichtigt wurde.

Die Kapillarmikroskopie bei Patienten mit DM ergab in dieser Arbeit keine pathologischen Befunde. Die Ergebnisse einer Auswertung von 70 Patienten mit Myositis in Japan zeigen genau das Gegenteil: bei DM treten häufiger auffällige Kapillarmuster im Vergleich zu PM auf (65,4% vs. 27,8%; $p = 0,01$)¹²⁶.

Zu den beachtenswerten Ergebnissen der Datenanalyse zählt weiter die - trotz der hohen Steroiddosen - kleine Anzahl (3/32) von Patienten, mit neu aufgetretenen osteoporotischen Frakturen.

4.2 Diskussion der Therapie

Steroide

Glucokortikoide sind in der Therapie einer floriden Myositis nicht wegzudenken, wobei die empfohlene Dosis nur auf Expertenmeinungen basiert ¹⁰². 30/32 der Patienten erhielten bei Erstdiagnose Prednisolon, die Hälfte davon in einer sehr hohen Dosis von > 1 mg/kgKG. Die Patienten mit DM haben eine signifikant höhere Anfangsdosis als Patienten mit ASS (100 vs. 13,75 mg/d; p = 0,01) und Overlap-Myositis (100 vs. 40 mg/d; p = 0,03) erhalten. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die starke Funktionseinschränkung bei dieser Patientengruppe erklären. Es konnte zudem eine statistisch signifikante (p = 0,002) mittlere Korrelation (r = 0,545) der kumulativen Steroiddosis mit dem Ausmaß der Organschäden gefunden werden. Nach aktuellen Therapieempfehlungen sollte man zur Prophylaxe von Kortikoid-assoziierten Nebenwirkungen sehr früh an eine steroidsparende Immunsuppression denken ¹²⁷.

Weitere mögliche Zusammenhängen zwischen Steroiden und Laborparametern, Muskelkraft, FFbH und Anzahl der Schübe wurden mittels Korrelationstests mit negativem Ergebnis untersucht.

Cyclophosphamid

53 % der Patienten mit Myositis dieser Arbeit wurden mit Cyclophosphamid behandelt, davon als firstline Therapie in 15/17 der Fälle. Im Euromyositis Register sind es hingegen nur 19 % und in der Promotionsarbeit aus Halle 11,1 % ¹²³. Konsequenterweise wurde in der Fachklinik Vogelsang-Gommern CYC bei Vorliegen einer pulmonalen Manifestation mit Erfolg und guter Verträglichkeit angesetzt. Auch hinsichtlich der CK (gesenkt von 24,9 auf 4,1 µmol/l, p = 0,005) und des täglichen Steroidbedarfs (gesenkt von 50 auf 10 mg/d, p = 0,001) konnte die Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Mycophenolat-Mofetil

Alternativ zum CYC stellt MMF bei Patienten mit Lungenfibrose eine Therapieoption dar. Wie eine Studie mit 32 PM- und DM-Patienten aus dem Jahr 2013 gezeigt hat, kann sich die Lungenfunktion unter MMF verbessern¹²⁸; Eine Tendenz zur Erhöhung sowohl der Vitalkapazität als auch der Diffusionskapazität nach 52 und 104 Wochen nach Therapiebeginn ist dabei zu finden¹²⁸. Auch als Kombinationspräparat (einmal zu dem CYC, zweimal zu RTX) zeigte sich MMF in dieser Arbeit als nebenwirkungsarm und wirksam. Die kleine Anzahl (n = 4) der Patienten erlaubt aber keine detaillierte Auswertung der Wirksamkeit.

Rituximab

Rituximab, vielleicht die vielseitigste Substanz von allen, wurde in dieser Arbeit bei 6 Patienten als Monotherapie und in 3 Fällen als Kombinationspräparat (1x mit CYC, 2x MMF) mit Erfolg eingesetzt. Obwohl die Effektivität dieser Behandlung umfassend in kleineren Studien dokumentiert ist^{72,129}, gilt RTX weiterhin als Off-Label-Therapie. Unter RTX konnten sowohl die CK (von 8,4 auf 1,4 $\mu\text{mol/l}$; p = 0,04) als auch die Prednisolon-Tagesdosis (von 17,5 auf 6,2 mg/d; p = 0,04) gesenkt werden. Eine ähnliche retrospektive Analyse aus Brasilien zeigte ein Therapieansprechen bei 75% der Patienten, wobei die Prednisolon-Tagesdosis von 18,8 auf 6,3 mg/d gesenkt werden konnte¹³⁰. Die aktuellen Studien aus dem Jahr 2019 zeigen, dass Patienten mit positiven ASS-Ak von RTX am meisten profitieren¹³¹.

Eine einzelne leichte, asymptomatische und erst nach dem 15. Zyklus RTX aufgetretene Hypogammaglobulinämie war im Verlauf ohne Bedeutung. Alle Kombinationstherapie-Schemata, unter anderem CYC + RTX, RTX + MMF wurden gut toleriert. Die eher ungewöhnliche Kombination aus RTX und CYC wurde bei einem jungen Patienten mit rapid progredienten Lungenfibrose auf dem Boden einer Mischkollagenose (MDA-5 positive amyopathische DM mit CCP-positiver RA) eingesetzt. In Hinblick auf die erhöhte kurz- und langfristige Toxizität dieses aggressiven Therapieregimes erfolgte eine Pneumocystis-Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Trotz aggressiver Behandlung zeigte sich hier CT-morphologisch eine Progredienz der Lungenfibrose.

Methotrexat

11/32 der Studienpatienten erhielten MTX und konnten von dieser Therapie profitieren. Die CK konnte bei von 18,1 auf 2,5 $\mu\text{mol/l}$; p = 0,009 und die Prednisolon-Tagesdosis von 27,5

auf 1,25 mg/d; $p = 0,005$ gesenkt werden. Das Präparat wurde im Durchschnitt 23 Monate eingenommen in einer mittleren Dosis von 15mg/Woche.

Leflunomid

Unter LEF konnten die CK und die Prednisolon-Tagesdosis numerisch – statistisch nicht signifikant - gesenkt werden. Wegen der kleinen Anzahl der Patienten ($n = 5$) kann über die Wirksamkeit von LEF keine Aussage getroffen werden.

Azathioprin

Azathioprin als firstline Therapie entspricht einigen Therapieempfehlungen^{56,102}, wird allerdings in der Fachklinik Vogelsang-Gommern selten eingesetzt (3 % der Patienten in der vorliegenden Arbeit, hingegen 51 % im Euromyositis Register, 60,3 % in der Promotionsarbeit aus Halle). Gründe dafür sind mögliche Wechselwirkungen, erhöhte Toxizität und vor allem der etablierte Vorzug gegenüber MTX. Patienten mit Overlap-Myositis oder ASS mit Gelenkbeteiligung sind geeignete Kandidaten für MTX, insbesondere seitdem Studiendaten die pulmonale Toxizität von MTX zum Teil widerlegt haben¹³².

Physikalische Therapie

Bis vor kurzem war unbeantwortet, welchen Stellenwert die physikalische Therapie hat. Mehrere Studien aus dem Karolinska Institut in Schweden konnten den positiven Effekt von Physiotherapie bei Myositis belegen^{133,134}. Somit wurde der Mythos, dass Bewegung das inflammatorische Muskelgewebe schädigen kann, widerlegt. In unserer Fachklinik für Rheumatologie erhalten die Myositis-Patienten ein angepasstes Physio-, und Ergotherapie-Programm.

4.3 Limitationen der neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien

Die neuen Kriterien sollen eine bessere Startbasis für die Forschung und den klinischen Alltag liefern und sind das Erfolgsergebnis aus der Zusammenarbeit einer weltweiten Experten-³. Sie bergen aber einige Schwächen und sind allein nicht hinreichend, um eine klare

und umfassenden Klassifikation zu ermöglichen. Eine wichtige Limitation stellt das Fehlen von Diagnosen wie ANM, Overlap-Myositis und ASS dar, weil diese Diagnosen im Patientenkollektiv (N = 976) unterrepräsentiert waren. Betrachtet man die klinischen und serologischen Ergebnisse, kann man feststellen, dass Patienten mit ASS und Overlap-Myositis als PM (fehl) klassifiziert wurden¹⁰². Darüber hinaus wurden wichtige Myositis-assoziierte und -spezifische Antikörper, wie z. B. PM-Scl, MDA-5, TIF-1, NXP-2, Mi-2 und SRP nicht berücksichtigt. Als Schwäche ist zum Schluss auch anzusehen, dass bei 20 % der Patienten keine histologischen Daten vorliegen. Zwei kurze Beispiele aus diesem Patientenkollektiv sollen diese Probleme verdeutlichen:

Beispiel Antisynthetase-Syndrom

Alle Patienten mit Jo-1 positivem ASS in dieser Studie könnten - nach den neuen Kriterien - als PM re-klassifiziert werden, was in diesem Fall problematisch wäre; denn die Diagnose Jo-1 positives ASS alarmiert den Rheumatologen über eine mögliche pulmonale Manifestation und führt zu einer umfangreichen Diagnostik mittels Spirometrie/DLCO/Röntgen oder Thorax-CT, was bei PM leider nicht immer geschieht. Bei Vorliegen einer Lungenfibrose sollte an Medikamente wie zB. CYC oder MMF gedacht werden, weil andere Basistherapeutika wie zB. LEF oder HCQ bei Lungenbeteiligung wenig helfen. Die korrekte Klassifikation als ASS ist also bei Patienten mit Lungenfibrose therapieentscheidend.

Beispiel Overlap-Myositis

Patienten mit systemischer Sklerose und Myositis werden mithilfe der neuen Kriterien als PM re-klassifiziert. Wichtige Symptome, wie das Raynaud-Phänomen und die digitalen Ulzerationen sind für die Patienten sehr belastend, werden aber vom Onlinerechner nicht berücksichtigt. Die Hauptdiagnose „Mischkollagenose mit Myositis und systemische Sklerose“ sensibilisiert den behandelnden Rheumatologen für das erhöhte Risiko einer kritischen digitalen Ischämie oder Lungenfibrose und führt zur weiteren Diagnostik (Kapillarmikroskopie, Thorax-CT), zur speziellen Behandlung (Prostazyklin-Infusionen oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) und zu Schutzmaßnahmen seitens des Patienten (Schutz vor Kälte, Hautpflege, Hilfsmittel). Die Diagnose PM übermittelt diese Warnsignale nicht. Die „RA-ähnliche“ Polyarthritiden bei Patienten mit Overlap-Myositis sowie die positiven CCP-Ak werden von den neuen Kriterien ebenso nicht berücksichtigt. Dies kann zu unzureichenden Therapieverfahren führen.

Die internationale Expertengruppe plant eine Revision der neuen Kriterien, insbesondere in Bezug auf die Antikörper Serologie und die Diagnose-Gruppen ANM und ASS ¹³⁵. Die Heterogenität der Myositis, vor allem in der Gruppe der Overlap-Myositis erschwert erheblich dieses Projekt.

Die Abbildung 38 zeigt die Diskrepanz zwischen der Klassifikation in dieser Studie und den EULAR/ACR Kriterien. Nur in 10/32 der Fälle lauten die Diagnosen gleich. In der neuen Diagnoseverteilung bilden Patienten mit PM (n = 14) die größte Gruppe (Abbildungen 39 und 40). Eine ähnliche Analyse um Dr. Chinoy aus Manchester präsentierte ebenfalls eine Diskrepanz bei der Klassifikation in 87/161 der Patienten mit PM ¹³⁶.

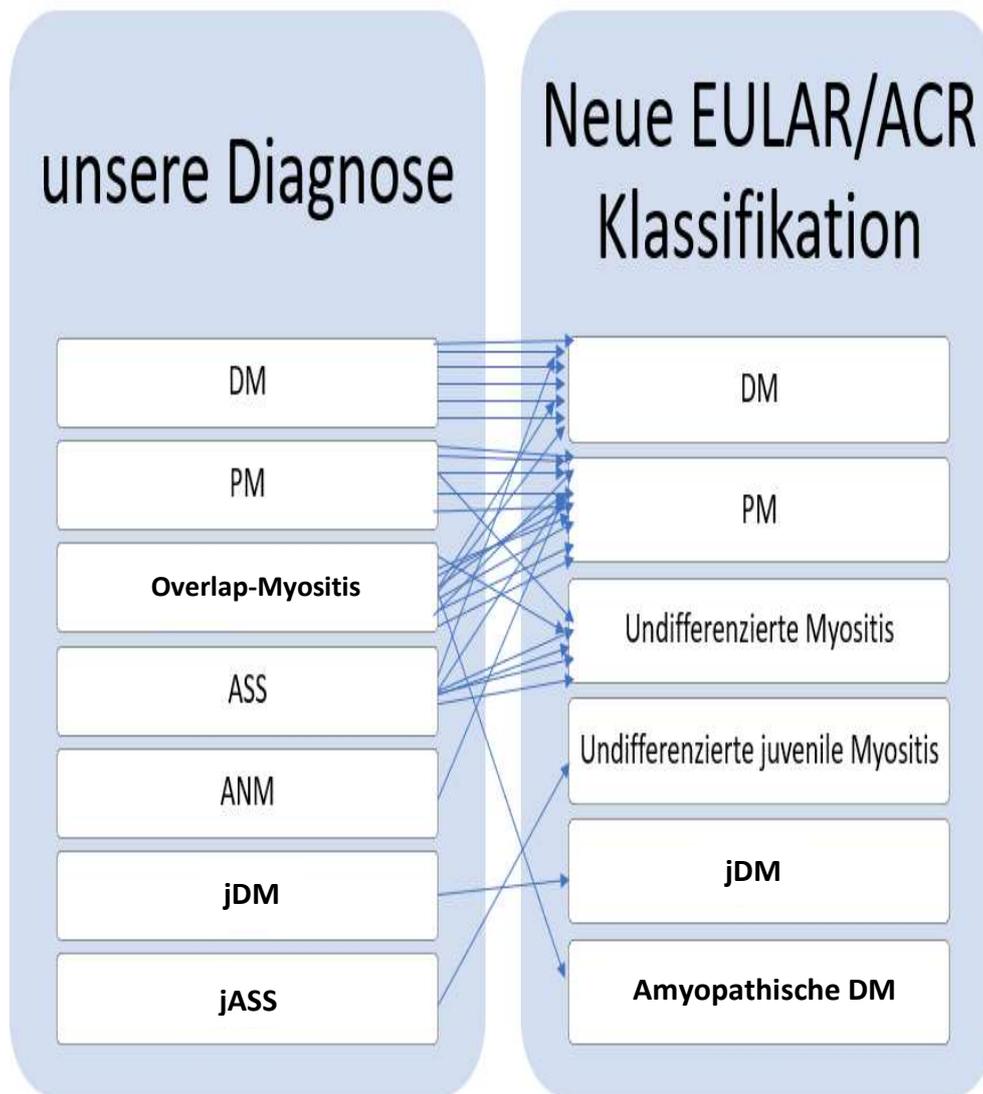


Abbildung 38. Re-Klassifikation nach den neuen Kriterien. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myopathie, jDM = juvenile Dermatomyositis, jASS = juveniles Antisynthetase-Syndrom.

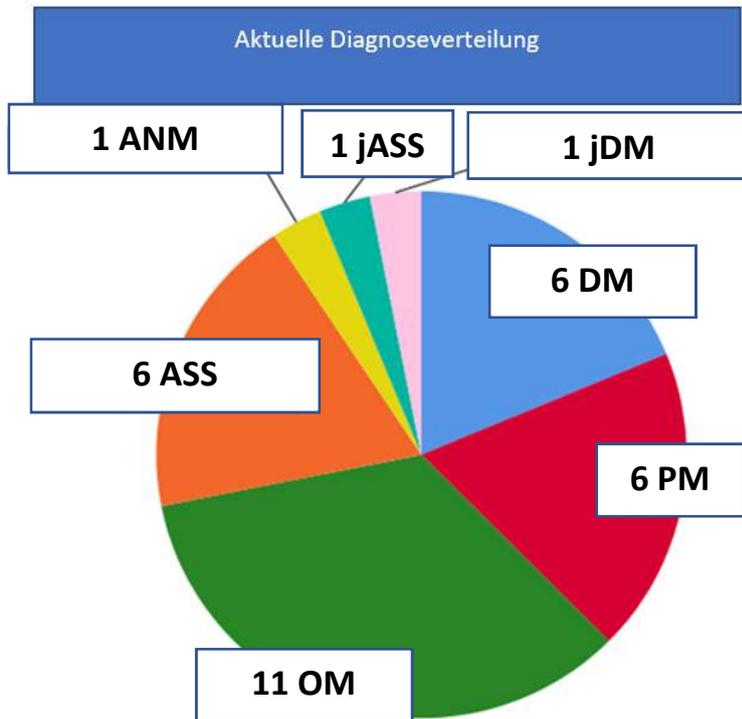


Abbildung 39. Aktuelle Diagnoseverteilung der 32 Patienten dieser Studie zum Vergleich mit der Grafik 40. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile DM, jASS = juveniles ASS, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myopathie.

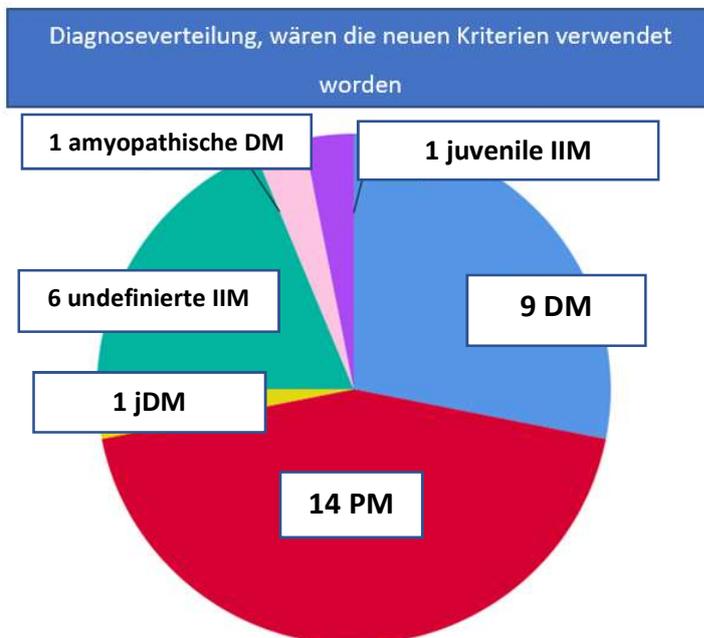


Abbildung 40. Die Grafik zeigt, wie die Diagnoseverteilung in dieser Arbeit aussehen würde, wären die neuen Klassifikationskriterien verwendet worden. DM = Dermatomyositis, PM = Polymyositis, OM = Overlap-Myositis, ASS = Antisynthetase-Syndrom, jDM = juvenile DM, jASS = juveniles ASS, ANM = autoimmun-nekrotisierende Myopathie, IIM = inflammatorische idiopathische Myopathie.

Limitationen

Diese Promotionsarbeit weist eine Anzahl von Limitationen auf, die vor allem bei der statistischen Interpretation zu bedenken sind. Dazu gehören die kleine Patientenzahl und der retrospektive Charakter der Studie. Eine prospektive Studie mit standardisiertem Erfassen von Verlaufsdaten, wie z. B. Muskelkraft, HAQ und Lungenfunktion wäre zielführend. Es ist zu hoffen, dass die überarbeiteten EULAR/ACR Kriterien mit neuen Studien zur Diagnostik und Therapie bei den Myositiden voranbringen.

5. Zusammenfassung

Inflammatorische Myopathien sind seltene, heterogene Autoimmunerkrankungen, die mit einer Muskelschwäche einhergehen. Belastbare Studiendaten zur Myositis sind aufgrund der geringen Anzahl Betroffener selten. In der klinischen Praxis orientiert sich man an verfügbaren Daten von Patientenregistern, publizierten Fallserien und Expertenmeinungen. Insbesondere stellt die standardisierte Erfassung der Entzündungsaktivität und Organmanifestation eine Herausforderung dar, da die Patienten unter vielgestaltigen Symptomen leiden. Deswegen stehen heute dem Kliniker neue Klassifikationskriterien, sowie neue Messinstrumente zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und der Folgeschäden zur Verfügung. Ziel dieser Arbeit war eine detaillierte retrospektive Auswertung aller Patienten mit Myositis in einer großen Klinik für Rheumatologie.

In der hier vorgestellten retrospektiven Studie wurden 32 Patienten eingeschlossen (6 Patienten mit Polymyositis, 6 Patienten mit Dermatomyositis, 11 Patienten mit Overlap-Myositis, 6 Patienten mit Antisynthetase-Syndrom, 1 Patientin mit autoimmun-nekrotisierender Myopathie, 1 Patientin mit juveniler Dermatomyositis, 1 Mädchen mit juvenilem Anti-Synthetase Syndrom), welche zwischen 2006 und Januar 2018 in der HELIOS Fachklinik für Rheumatologie Vogelsang-Gommern GmbH bei Magdeburg, Sachsen-Anhalt, medikamentös behandelt wurden.

Die Auswertung des Patientenkollektives erbrachte ein Geschlechterverhältnis weiblich:männlich 3, 5:1. Das Alter bei Erstmanifestation betrug 49 Jahre und entsprach den Daten

der Literatur. Die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung betrug 5 Monate und die Beobachtungszeit 23 Monate. 90 % der Patienten hatten eine manifeste Muskelbeteiligung im Sinne von Myalgien mit oder ohne Muskelschwäche. Zu den extramuskulären Organmanifestationen gehörten die Lungen- (56 %), Gelenk- (56 %), Herz- (28 %), Hautbeteiligung (50 %), Dysphagie (31 %) und Raynaud-Phänomen (46 %). Am häufigsten fand sich eine Lungenfibrose in der Gruppe mit Patienten mit Antisynthetase-Syndrom ($n = 5$; $p = 0,03$). Bei Overlap-Myositis war das Auftreten von Autoantikörpern ($n = 11$; $p = 0,003$), Raynaud-Phänomen ($n = 10$; $p = 0,001$), reduzierter Kapillardichte in der Kapillarmikroskopie ($n = 10$; $p = 0,03$) und Polyarthrit der Hand- und Fingergelenke ($n = 6$, $p = 0,04$) signifikant häufiger als bei anderen Myositiden. Patienten mit Overlap-Myositis waren außerdem weniger bewegungseingeschränkt als Patienten mit Antisynthetase-Syndrom (Funktionskapazität FFbH %: $83,3 \pm 13$ vs. $59,2 \pm 12,6$; $p = 0,02$) und Patienten mit Dermatomyositis ($83,3 \pm 13$ vs. $62 \pm 16,1$; $p = 0,008$).

24/32 Patienten haben innerhalb der ersten 12 Monate 1 bis 2 verschiedene Basistherapien erhalten. Steroide haben bei Erstdiagnose 30/32 der Patienten erhalten, Patienten mit DM bekamen dabei signifikant mehr Prednisolon als Patienten mit ASS (100 vs. 13,75 mg/d; $p = 0,01$) und Overlap-Myositis (100 vs. 40 mg/d; $p = 0,03$). Die am häufigsten verabreichten Medikamente Cyclophosphamid (53 %), Methotrexat (34 %) und Rituximab (28 %) konnten die Kreatinkinase (unter MTX von 18,1 auf 2,6 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,009$, unter CYC von 24,9 auf 4,1 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,005$, unter RTX von 8,5 auf 1,4 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,04$) und die Tagesdosis von Prednisolon (unter MTX von 27,5 auf 1,25 mg/d; $p = 0,005$, unter CYC von 50 auf 10 mg/d; $p = 0,001$, unter RTX von 17,5 auf 6,2 mg/d; $p = 0,04$) signifikant senken. Eine einzelne leichte, asymptomatische und erst nach dem 15. Zyklus RTX aufgetretene Hypogammaglobulinämie war im Verlauf ohne Bedeutung. Alle Kombinationstherapie-Schemata, unter anderem CYC + RTX, RTX + MMF wurden gut toleriert. Betrachtet man die Analyse der first-, second- und thirdline Therapien in dieser Studie, erhielten 17/32 Patienten bereits zu Beginn starke Immunsuppressiva wie CYC und RTX. Mit diesen Substanzen sollten der Literatur zufolge eher die refraktären Fälle behandelt werden.

Zwei Patienten sind kurz nach Diagnosestellung an den Folgen der Myositis (Dysphagie, Aspiration) verstorben. Eine Patientin mit einem im Vorfeld bekanntem Ovarialkarzinom erlitt 10 Monate nach der Diagnose Myositis ein Rezidiv mit Peritonealmetastasen. Zum Zeitpunkt

der Diagnose galt das Karzinom als geheilt. Eine statistisch signifikante ($p = 0,002$) mittlere Korrelation ($r = 0,54$) zwischen der kumulativen Steroiddosis und dem Ausmaß der Organschädigung konnte in dieser Arbeit gezeigt werden.

Die neuen EULAR/ACR Klassifikationskriterien für die Myositis bergen einige Schwächen und sind nicht hinreichend, um eine klare Zuordnung der Symptome zu ermöglichen. Nur in 10/32 der Fälle stimmen die Diagnosestellung in dieser Studie mit der neuen Klassifikation überein. In der neuen Diagnoseverteilung bilden Patienten mit PM ($n = 14$) die größte Gruppe. Diese Studie bestätigt die Heterogenität der verschiedenen Diagnosegruppen bei Myositis und die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Ansätze.

Literaturverzeichnis

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-1747.
2. Oldroyd A, Chinoy H. Recent developments in classification criteria and diagnosis guidelines for idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):606-613.
3. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271-2282.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-347.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-407.
6. Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F. The clinico-serological spectrum of overlap myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):637-643.
7. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):30-39.
8. 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.
9. Svensson J, Arkema EV, Lundberg IE, Holmqvist M. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):802-810.
10. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1192-1196.
11. Catalan M, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):363-366.
12. Senecal JL, Raynauld JP, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):878-884.
13. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and Immune-Mediated Necrotizing Myopathies: A Window on Autoimmunity and Cancer. *Front Immunol*. 2017;8:992.
14. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971-982.
15. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:122-127.
16. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol*. 2010;146(1):26-30.
17. Sun Y, Liu Y, Yan B, Shi G. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) patients: a retrospective study of 41 Chinese Han patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1295-1302.
18. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatr Drugs*. 2017;19(5):423-434.
19. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357(9250):96-100.
20. Gunawardena H. The Clinical Features of Myositis-Associated Autoantibodies: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):45-57.
21. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal RJCRR. Anti-MDA5 Antibody Spectrum in Western World. 2018;20(12):78.

22. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):25-28.
23. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(6):636-644.
24. Maurer B. [Inflammatory myopathies]. *Z Rheumatol*. 2017;76(1):33-45.
25. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology*. 2003;61(3):316-321.
26. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Visser M. Myositis with endomysial cell invasion indicates inclusion body myositis even if other criteria are not fulfilled. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(6):451-456.
27. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(12):72.
28. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKLJCriA, Immunology. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. 2017;52(1):1-19.
29. 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(9):2757-2766.
30. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):713-721.
31. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):632-638.
32. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 2000;55(9):1385-1387.
33. Price MA, Barghout V, Benveniste O, et al. Mortality and Causes of Death in Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis: Survey Study Based on the Clinical Experience of Specialists in Australia, Europe and the USA. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(1):67-75.
34. Olthoff A, Carstens PO, Zhang S, et al. Evaluation of dysphagia by novel real-time MRI. *Neurology*. 2016;87(20):2132-2138.
35. Ikenaga C, Kubota A, Kadoya M, et al. Clinicopathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology. *Neurology*. 2017;89(10):1060-1068.
36. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2016;280(1):8-23.
37. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):883-891.
38. Monti S, Montecucco C, Cavagna L. Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(6):612-617.
39. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):227-232.
40. Gonzalez-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A, et al. Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):44-49.
41. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):40-47.
42. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. 2017;37(11):1853-1861.

43. Airio A, Kautiainen H, Hakala MJCR. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. 2006;25(2):234-239.
44. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R, et al. Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. 2016;194(5):733-737.
45. Peng JM, Du B, Wang Q, et al. Dermatomyositis and Polymyositis in the Intensive Care Unit: A Single-Center Retrospective Cohort Study of 102 Patients. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154441.
46. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1855-1859.
47. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):767-773.
48. Casciola-Rosen L, Hall JC, Mammen AL, Christopher-Stine L, Rosen A. Isolated elevation of aldolase in the serum of myositis patients: a potential biomarker of damaged early regenerating muscle cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):548-553.
49. Li S, Ge Y, Yang H, et al. The spectrum and clinical significance of myositis-specific autoantibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol*. 2019.
50. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun*. 2019.
51. Tjarnlund A, Lundberg IE. Response to: 'Response to: 'Idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: contribution of antisynthetase antibodies to improve current classification criteria' by Greco et al' by Knitza et al. *Ann Rheum Dis*. 2019.
52. O'Connor A, Mulhall J, Harney SMJ, et al. Investigating Idiopathic Inflammatory Myopathy; Initial Cross Speciality Experience with Use of the Extended Myositis Antibody Panel. *Clin Pract*. 2017;7(2):922.
53. Yao L, Yip AL, Shrader JA, et al. Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):441-449.
54. Tomas X, Milisenda JC, Garcia-Diez AI, et al. Whole-body MRI and pathological findings in adult patients with myopathies. *Skeletal Radiol*. 2018.
55. Cavagna L, Nuno L, Scire CA, et al. Serum Jo-1 Autoantibody and Isolated Arthritis in the Antisynthetase Syndrome: Review of the Literature and Report of the Experience of AENEAS Collaborative Group. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):71-80.
56. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(5):279-289.
57. Newman ED, Scott DW. The Use of Low-dose Oral Methotrexate in the Treatment of Polymyositis and Dermatomyositis. *J Clin Rheumatol*. 1995;1(2):99-102.
58. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94(4):379-387.
59. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10019):671-678.
60. Tomasova Studynkova. A Prospective, Randomized, Open-Label, Assessor-Blind, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Combined Treatment of Methotrexate + Glucocorticoids versus Glucocorticoids Alone in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis (Prometheus Trial). [abstract EULAR 2014]. 2014; https://ard.bmj.com/content/73/Suppl_2/171.1.
61. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981;24(1):45-48.
62. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3):392-399.

63. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):386-389.
64. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):516-518.
65. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, Marchetti A, Logullo F, Gabrielli A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev*. 2009;9(2):124-127.
66. Oddis CV, Scieurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet*. 1999;353(9166):1762-1763.
67. Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, Kaji R. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurol Belg*. 2011;111(3):188-194.
68. De Vita S, Fossaluzza V. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies with cyclophosphamide pulses: clinical experience and a review of the literature. *Acta Neurol Belg*. 1992;92(4):215-227.
69. Cronin ME, Miller FW, Hicks JE, Dalakas M, Plotz PH. The failure of intravenous cyclophosphamide therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathy. *J Rheumatol*. 1989;16(9):1225-1228.
70. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):124-130.
71. Mok CC, To CH, Szeto ML. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(3):181-183.
72. Mahler EA, Blom M, Voermans NC, van Engelen BG, van Riel PL, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2206-2213.
73. Unger L, Kampf S, Luthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1630-1638.
74. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):314-324.
75. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(9):1328-1334.
76. Andersson H, Sem M, Lund MB, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1420-1428.
77. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):26-36.
78. Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1802-1804.
79. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2011;70(3):427-436.
80. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1233-1236.
81. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor-alpha: long-term follow-up. *Eur Neurol*. 2004;52(1):61-63.
82. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1670-1677.

83. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(7):1344-1346.
84. Kondo M, Murakawa Y, Matsumura T, et al. A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1907-1908.
85. US National Library of Medicine Cg. Tocilizumab in the treatment of refractory polymyositis and dermatomyositis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Myositis&term=tocilizumab&cntry=&state=&city=&dist=>. Accessed November 2018.
86. Tjarnlund A, Tang Q, Wick C, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):55-62.
87. US National Library of Medicine Cg. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept in Combination With Standard Therapy Compared to Standard Therapy Alone in Improving Disease Activity in Adults With Active Idiopathic Inflammatory Myopathy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02971683?term=abatacept&cond=myositis&rank=2>. Accessed November 2018.
88. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):913-920.
89. Hornig J, Weinlage T, Schmidt LH, et al. [Response of dermatomyositis with lung involvement to Janus kinase inhibitor treatment]. *Z Rheumatol*. 2018.
90. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000.
91. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(12):1748-1755.
92. Medicine USNLo. Belimumab in Idiopathic Inflammatory Myositis (BIM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02347891?term=belimumab&cond=Myositis&rank=1>.
93. Lopez De Padilla CM, McNallan KT, Crowson CS, et al. BAFF expression correlates with idiopathic inflammatory myopathy disease activity measures and autoantibodies. *J Rheumatol*. 2013;40(3):294-302.
94. EuroMyositis. 2016; <https://euromyositis.eu/>. Accessed November 2018.
95. EULAR. Myositis. 2018; https://www.eular.org/clinical_affairs_study_groups.cfm?fromSearch=myositis. Accessed November 2018.
96. IMACS. 2018; <https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/index.cfm>. Accessed November 2018.
97. Park JK, Mecoli CA, Alexanderson H, et al. Advancing the Development of Patient-reported Outcomes for Adult Myositis at OMERACT 2016: An International Delphi Study. *J Rheumatol*. 2018;45(7):1071.
98. Myositis Netz. <http://www.myositis-netz.de/>. Accessed November 2018.
99. Baschung Pfister P, de Bruin ED, Sterkele I, Maurer B, de Bie RA, Knols RH. Manual muscle testing and hand-held dynamometry in people with inflammatory myopathy: An intra- and interrater reliability and validity study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194531.
100. Rider LG, Ruperto N, Pistorio A, et al. 2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1884-1893.
101. Haase I, Schwarz A, Burger A, Kladny B. [Comparison of Hannover Functional Ability Questionnaire (FFbH) and the SF-36 subscale "Physical Functioning"]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2001;40(1):40-42.

102. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109-129.
103. Cobo-Ibanez T, Lopez-Longo FJ, Joven B, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):803-815.
104. Schiffenbauer A, Faghihi-Kashani S, O'Hanlon TP, et al. The effect of cigarette smoking on the clinical and serological phenotypes of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018.
105. Morisset J, Johnson C, Rich E, Collard HR, Lee JS. Management of Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2016;150(5):1118-1128.
106. O'Mahony AM, Murphy GM, Henry MT. Screening for Myositis Antibodies in Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2019;197(3):395-397.
107. Fidler L, Doubelt I, Kandel S, Fisher JH, Mittoo S, Shapera S. Screening for Myositis Antibodies in Idiopathic Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2019;197(3):277-284.
108. Ide V, Bossuyt X, Blockmans D, De Langhe E. Prevalence and clinical correlates of rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *RMD Open*. 2018;4(2):e000661.
109. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-1682.
110. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2018.
111. Ishikawa Y, Yukawa N, Kawabata D, et al. A case of antisynthetase syndrome in a rheumatoid arthritis patient with anti-PL-12 antibody following treatment with etanercept. *Clin Rheumatol*. 2011;30(3):429-432.
112. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(2):131-136.
113. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg O. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):301-308.
114. Collison J. Cancer risk associated with anti-TIF1 antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(2):64.
115. Oldroyd A, Sergeant JC, New P, et al. The temporal relationship between cancer and adult onset anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):650-655.
116. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9639.
117. Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gomez X, Trallero-Araguas E, Pinal-Fernandez I. The diagnostic work-up of cancer-associated myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):630-636.
118. Hoesly PM, Sluzevich JC, Jambusaria-Pahlajani A, Lesser ER, Heckman MG, Abril A. Association of antinuclear antibody status with clinical features and malignancy risk in adult-onset dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2018.
119. Nuno-Nuno L, Joven BE, Carreira PE, et al. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: A retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry. *Int J Rheum Dis*. 2019.
120. Lilleker JB, Diederichsen ACP, Jacobsen S, et al. Using serum troponins to screen for cardiac involvement and assess disease activity in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1041-1046.
121. Leclair V, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Acute coronary syndrome in idiopathic inflammatory myopathies: a population-based study. *J Rheumatol*. 2019.

122. Chen F, Peng Y, Chen M. Diagnostic Approach to Cardiac Involvement in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Int Heart J*. 2018;59(2):256-262.
123. Keyßer G, Zierz S, Kornhuber MJZfR. Treatment of adult idiopathic inflammatory myopathies with conventional immunosuppressive drugs. 2018.
124. Limaye VS, Blumbergs P. The prevalence of rimmed vacuoles in biopsy-proven dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):288-289; 288.
125. Yoshida T, Yoshida M, Mitsuyo K, Jonosono M, Higuchi I. Dropped Head Syndrome and the Presence of Rimmed Vacuoles in a Muscle Biopsy in Scleroderma-polymyositis Overlap Syndrome Associated with Anti-Ku Antibody. *Intern Med*. 2018;57(6):887-891.
126. Kubo S, Todoroki Y, Nakayamada S, et al. Significance of nailfold videocapillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):120-130.
127. Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2018;4(4):299-315.
128. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(5):640-646.
129. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1864-1868.
130. de Souza FHC, Miozzi R, de Moraes JCB, Bonfa E, Shinjo SK. Favorable rituximab response in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):31.
131. Leclair V, Galindo-Feria AS, Dastmalchi M, Holmqvist M, Lundberg IE. Efficacy and safety of rituximab in anti-synthetase antibody positive and negative subjects with idiopathic inflammatory myopathy: a registry-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
132. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1100-1104.
133. Alexanderson H, Munters LA, Dastmalchi M, et al. Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis -- a randomized controlled single-blinded study with a 2-year followup. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1124-1132.
134. Alexanderson H, Stenstrom CH, Lundberg I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):608-611.
135. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14:269.
136. Parker MJS, Oldroyd A, Roberts ME, et al. The performance of the European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology idiopathic inflammatory myopathies classification criteria in an expert-defined 10 year incident cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2018.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. J. Kekow für die Bereitstellung des Themas, die wertvollen Anregungen und die gute Betreuung.

Danken möchte ich auch Prof. Dr. med. Mawrin für seine Unterstützung, die ständige Bereitschaft für Rückfragen in Verfügung zu stehen und seinem Team für die Möglichkeit der Datenerhebung.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Björn Walther, PhD für die persönliche Betreuung während der statistischen Auswertung und die kritische Begleitung bei der Auswahl der Testverfahren.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner lieben Frau Sindy Tomaras für ihre Geduld und den starken Rückhalt. Ihr gilt auch mein Dank für das Korrekturlesen.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Retrospektive Datenanalyse von 32 Patienten mit Myositis“

in der HELIOS Klinik für Rheumatologie Vogelsang-Gommern GmbH ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort ausgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 2019

Stylios Tomaras

Personalien/Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.