

**Aus der Universitätsklinik und Klinik für Innere Medizin II der
Medizinischen Fakultät der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
(Direktor : Prof. Dr. med. habil. Matthias Girndt)**

**Polymyositis und Dermatomyositis:
Retrospektive Auswertung klinischer und paraklinischer
Charakteristika und der Effektivität der immunsuppressiven
Therapie**

**D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des akademischen Grades
<Doktor der Medizin (Dr. med.)>**

**vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**von Ulrike Löbe
geboren am 21.03.1986 in Leipzig**

Gutachter :

- 1) Prof. Dr. med. habil. G. Keyßer**
- 2) Prof. Dr. med. J. – O. Schröder, Kiel**
- 3) PD Dr. med. R. Fischer-Beetz, Düsseldorf**

**Datum der Promotionseröffnung : 07.07.2015
Datum der öffentlichen Promotionsverteidigung : 16.02.2016**

Referat

Dermatomyositis und Polymyositis sind seltene Erkrankungen und gehören zu den inflammatorisch idiopathischen Myopathien. Das Anti-Jo-1 Syndrom sowie Overlap-Syndrome stellen Sonderformen dar. Die medikamentöse Therapie erfolgt empirisch und orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung. Randomisierte kontrollierte Studien über den Einsatz von Immunsuppressiva sind selten. In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 63 Patienten mit den Diagnosen Polymyositis und Jo-1 Syndrom (33), Dermatomyositis (23), Overlap-Syndrome (4), und nicht klassifizierbare Myositis (3) eingeschlossen. Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung des Patientenkollektivs, wie Geschlechts- und Altersverteilung, waren mit Daten der Literatur vergleichbar. Laborparameter wie Kreatinkinase, apparative Diagnostik wie Elektromyographie, Magnetresonanztomographie und Muskelbiopsie wurden zur Diagnosesicherung eingesetzt sowie Organbeteiligungen erfasst. Werte für Sensitivitäten waren, außer für die Magnetresonanztomographie, mit Daten der Literatur vergleichbar. Zur Auswertung der Behandlungsregimes kamen zwei Strategien zum Einsatz: einerseits die fünf am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen (Steroide, Azathioprin, Methotrexat, sonstige Immunsuppressiva, Kombinationstherapien), andererseits wurden die first-, second-, third-line therapy betrachtet. Im Drug survival konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den fünf Medikamentengruppen, vor allem eine längere Einnahmedauer für Azathioprin und Methotrexat, welche häufig eingesetzte Immunsuppressiva waren, gezeigt werden. In der Auswertung der Therapieeffizienz unter Verwendung der ANOVA-Analyse konnte ein signifikant zeitlicher Effekt für alle Auswertungsgruppen für die Verbesserung der Kreatinkinase sowie Änderung der Kraft in einem Therapiezyklus gezeigt werden. Innerhalb der Gruppen sind nur für Methotrexat, Azathioprin, Kombinationstherapien, first- und third-line therapy signifikante Verbesserungen der Kreatinkinase, für Methotrexat, Azathioprin und first line therapy signifikante Kraftgradverbesserungen gezeigt. Steroidmonotherapien führen als einzige Gruppe zu tendenzieller Verschlechterung der Kraft. Die vorliegende Arbeit soll als Beitrag hinsichtlich des Verständnisses von klinischen Charakteristika sowie Therapieregimes der inflammatorisch idiopathischen Myopathien verstanden werden.

Löbe, Ulrike: Polymyositis und Dermatomyositis: Retrospektive Auswertung klinischer und paraklinischer Charakteristika und der Effektivität der immunsuppressiven Therapie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 65 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1. Definition Dermatomyositis und Polymyositis	1
1.2. Epidemiologie	1
1.3. Ätiologie	2
1.4. Pathogenese	3
1.4.1. Pathomechanismus Dermatomyositis	3
1.4.2. Pathomechanismus Polymyositis	4
1.4.3. Myositis- assoziierte und Myositis- spezifische Autoantikörper	4
1.5. Klinisches Bild	5
1.5.1. Sonderform Dermatomyositis	7
1.5.2. Sonderform Polymyositis	8
1.5.3. Sonderform Jo-1- Syndrom	8
1.5.4. Sonderform Overlap-Syndrom	8
1.6. Diagnosestellung	9
1.7. Therapie	11
1.7.1. Glukokortikoide	11
1.7.2. Azathioprin	12
1.7.3. Methotrexat	12
1.7.4. Cyclosporin A	12
1.7.5. Cyclophosphamid	13
1.7.6. Mycophenolatmofetil	13
1.7.7. Intravenöse Immunglobuline	13
1.7.8. Weitere Therapiemöglichkeiten	13
1.8. Prognose	14
1.9. Differenzialdiagnosen	15
2 Zielsetzung der Arbeit	16
3 Material und Methoden	17
3.1. Patienten und Datenerfassung	17
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.1.2. Datenmaterial	17
3.2. Datenverarbeitung und Datenauswertung	21
4 Ergebnisse	22

4.1.	Patientenkollektiv	22
4.1.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	22
4.1.2.	Autoantikörper	23
4.2.	Diagnosesicherung	24
4.2.1.	Kreatinkinase	24
4.2.2.	Elektromyographie	25
4.2.3.	Magnetresonanztomographie	25
4.2.4.	Muskelbiopsie	25
4.2.5.	Hautbiopsie	25
4.3.	Organbeteiligungen	25
4.3.1.	Hautbeteiligung	26
4.3.2.	Lungenbeteiligung	27
4.4.	Auswertung der Therapiezyklen	27
4.4.1.	Deskriptive Statistik	27
4.4.2.	Drug survival der Medikamentengruppen	30
4.4.3.	Vergleich der Effizienz der Medikamentengruppen durch Paaranalysen	32
5	Diskussion	39
5.1.	Patientenkollektiv	39
5.2.	Diagnosestellung	40
5.3.	Organbeteiligungen	41
5.4.	Therapie	42
5.4.1.	Beschreibung der Therapiezyklen	42
5.4.2.	Drug survival	43
5.4.3.	Interpretation der Auswertung der Therapieeffizienz	43
5.4.4.	Vergleich mit der Literatur	46
5.4.5.	Ausblick	53
6	Zusammenfassung	54
	Literaturverzeichnis	57
	Thesen	64
	Curriculum vitae	
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis:

Abb	Abbildung
Ak	Antikörper
ALAT	Alaninaminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Asparginaminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CK	Kreatinkinase
CT	Computertomographie
d	Tag
DM	Dermatomyositis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EMG	Elektromyographie
FEV ₁	Einsekundenkapazität
Hb	Hämoglobin
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IBM	Einschlusskörpermyositis
IIM	Inflammatorische idiopathische Myopathien
IVIG	intravenöse Immunglobuline
k.A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MAA	Myositis-assoziierte Antikörper
MAC	Membranangriffskomplex
mg	Milligramm
MMF	Mycophenolatmofetil

MMT *manual muscle testing* (manueller Muskeltest)
MRC Medical research council
MRT Magnetresonanztomographie
MSA Myositis-spezifische Antikörper
MTCD mixed connective tissue disease
MTX Methotrexat
o.p.B. Ohne pathologischen Befund
PAH Pulmonalarterielle Hypertonie
PM Polymyositis
RA Rheumatoide Arthritis
RNA Ribonukleinsäure
SLE Systemischer Lupus erythematodes
SRP Signal recognition particle
SSc Systemische Sklerodermie
TNF Tumornekrosefaktor
VC Vitalkapazität
VEGF Vascular endothelial growth factor

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Skala des MRC für die Standardisierung der Muskelkraft	5
Tab. 2	Klassifikationskriterien der Poly- und Dermatomyositis nach Bohan und Peter	7
Tab. 3	Übersicht Autoantikörper bei IIM	10
Tab. 4	Differenzialdiagnosen der IIM	15
Tab. 5	Gesamte Datenerfassung	18
Tab. 6	Geschlechts- und Alterscharakteristik des Patientenkollektivs	22
Tab. 7	Auswertung diagnostischer Parameter	24
Tab. 8	Häufigkeit der Organbeteiligungen	26
Tab. 9	Übersicht der 5 am häufigsten Medikamentengruppen der IIM	28
Tab. 10	Gründe des Ab- / Umsetzens der Therapie in den 5 Medikamentengruppen	29
Tab. 11	Übersicht der Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie der IIM	29
Tab. 12	Übersicht der einzelnen Medikamente in den Behandlungsstrategien	29
Tab. 13	Gründe des Ab- / Umsetzens der Therapie in den 3 Behandlungsstrategien	30
Tab. 14	Vergleich der Patientencharakteristika bei Erstdiagnose	39

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Pathogenese der Dermatomyositis	4
Abb. 2	Erkrankungsalter bei Erstmanifestation der verschiedenen Subgruppen in sieben Altersgruppen	23
Abb. 3	Vorhandene Hautbeteiligung in allen Diagnosen	27
Abb. 4	Drug survival der 5 häufigsten Medikamentengruppen	31
Abb. 5	Drug survival der 3 Behandlungsstrategien	32
Abb. 6	CK-Verlauf der 5 Medikamentengruppen	33
Abb. 7	CRP-Verlauf der 5 Medikamentengruppen	34
Abb. 8	Verlauf der Kraftgrade in den 5 Medikamentengruppen	35
Abb. 9	CK-Verlauf der 3 Therapiezyklen	36
Abb. 10	CRP-Verlauf der 3 Therapiezyklen	37
Abb. 11	Verlauf der Kraftgrade in den 3 Behandlungszyklen	38

1. Einleitung

1. 1. Definition Dermatomyositis und Polymyositis

Dermatomyositis (DM) und Polymyositis (PM) gehören zu den erworbenen entzündlichen Muskelerkrankungen, den Myositiden (Synonym: Inflammatorische idiopathische Myopathien IIM). Diese immunologisch vermittelten Systemerkrankungen zählen zu den Kollagenosen und sind eine heterogene Gruppe von subakuten, chronischen oder akuten erworbenen Erkrankungen der Skelettmuskulatur [1]. Als klinisches Charakteristikum steht die Muskelschwäche allen voran, aber auch die Beteiligung innerer Organe ist häufig. Sonderformen wie die Einschlusskörpermyositis (IBM) sowie Überlappungen mit anderen Kollagenosen, den sogenannten Overlap-Syndromen, sind zu unterscheiden. In folgender Abschrift wird die IBM als besondere Entität nicht betrachtet. Durch zusätzliche Hauterscheinungen wird die DM von der PM abgegrenzt.

Meist als Sonderform der PM wird das Anti-Jo1-Syndrom gezählt, welches durch die Präsenz von Antikörpern gegen die Histidyl-tRNA-Synthetase (Anti-Jo1-Antikörpern) und einer Lungenbeteiligung wie der fibrosierenden Alveolitis geprägt ist. Eine Sonderstellung nehmen die Overlap- Syndrome, aus einer Myositis und einer anderen definierten entzündlichen Bindegewebserkrankung bestehend, ein.

1. 2. Epidemiologie

IIM sind seltene Erkrankungen. Die durchschnittliche Inzidenz wird in der kaukasischen Bevölkerung auf 0,5 bis 8,4 Fälle pro Million geschätzt [2] (andere Quelle: zwischen 1,9 und 7,7 pro 1 Mio Einwohner [3]), wobei ein leichter Anstieg in den letzten Jahrzehnten zu verzeichnen ist, obwohl dies auf besserer Diagnosestellung basieren kann. Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen sind bewiesen; in den Vereinigten Staaten von Amerika wurde die niedrigste Prävalenzrate von adulten Myositiden bei Japanern, die höchste in der afroamerikanischen Bevölkerung aufgezeigt. Auch bei der juvenilen Form der DM wurden deutlich erhöhte Inzidenzen zwischen dem asiatischen und afrikanischen Kontinent gegenüber Amerika und Europa beschrieben [2]. Weiterhin wurden geoklimatische Unterschiede berichtet. Einer gesamteuropäischen Studie zufolge steigt die Prävalenz von IIM signifikant mit Abnahme der

geographischen Breite [4].

Betrachtet man alle Altersgruppen, ist die DM die häufigste und die PM die am wenigsten beobachtete Form der IIM. Die Altersverteilung ist durch zwei Gipfel gekennzeichnet, eine Spitze zwischen dem fünften und 15. Lebensjahr, der andere Gipfel zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr. Die Entität DM wird im Kindes- und Erwachsenenalter diagnostiziert, wogegen die Entität PM vermehrt in der zweiten Lebenshälfte gesehen wird. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung wird über eine höhere Prävalenz bei Frauen berichtet. Diese wird häufig in einem Verhältnis von weiblich: männlich 2:1 angegeben [1,2,5].

1. 3. Ätiologie

Die Ätiologie der PM und der DM ist unbekannt. Diskutiert wird eine Virusätiologie, aber auch Infektionen allgemein sowie Neoplasien könnten eine bedeutende Rolle im Krankheitsgeschehen spielen. Vor allem Coxsackie- und Echo-Viren, aber auch das HI-Virus werden als Auslöser von Myositiden autoimmuner Prozesse angenommen [5].

Weiterhin wurde eine genetische Prädisposition beschrieben, da die Erkrankung in einigen Familien gehäuft auftrat. So wurden spezifische HLA (Human leucocyte antigens)- Gene in Verbindung mit bestimmten Myositis-Formen gebracht. Die stärkste Assoziation besteht zwischen den Phänotypen HLA-B8, HLA-DR3 und HLA-DRW52 in Verbindung mit juveniler und adulter DM und PM [2].

Saisonales Auftreten von bestimmten Untergruppen der PM lassen Umwelteinflüsse in der Entstehung der IIM vermuten. So zeigte eine Studie, dass Patienten mit positiven Jo-1-Antikörpern häufig von Februar bis Juli erstmalig Beschwerden hatten; dagegen erlebten Anti-SRP-positive Patienten ihren Krankheitsbeginn vermehrt von September bis Februar [4].

1. 4. Pathogenese

In der Pathogenese der DM und PM kommt es zur Aktivierung antigenpräsentierender Zellen. Nachfolgend werden zum einen autoreaktive Lymphozyten stimuliert, die in die Muskulatur einwandern. Auf der anderen Seite werden Autoantikörper gegen die aktivierten Antigene, zum Beispiel Endothelzellantigene, gebildet [5]. Diese Erkenntnisse wurden meist an Tiermodellen gewonnen, allerdings existiert bis heute kein wirklich repräsentatives Tiermodell für die Erkrankung [6]. Bei den Pathomechanismen müssen DM und PM unterschieden werden.

1.4.1. Pathomechanismus DM

Bei der DM überwiegen die humoralen Effektormechanismen. Der entzündliche Prozess ist dabei primär auf das intramuskuläre Gefäßsystem gerichtet. Wie auf Abbildung 1 zu erkennen ist, nimmt man an, dass es durch Autoantikörper zu einer Aktivierung von Komplement C3 kommt. Daraufhin wird der lytische Membranangriffskomplex (MAC) gebildet, dessen Anlagerung auf Endothelzellen zur Zellschwellung, Kapillarnekrösen, Ischämien, Vakuolisierung sowie zum Untergang von Muskelfasern führt. Durch Komplementaktivierung werden Zytokine und Chemokine aktiviert, welche die verschiedenen Adhäsionsmoleküle auf den Endothelzellen (VCAM-1, ICAM-1) heraufregulieren. Nachfolgend wandern T-Zellen (vor allem CD4 positive T-Zellen), B-Zellen und Makrophagen in das Muskelgewebe ein [7]. Seit der Arbeit von *Greenberg et al.* [8] gilt die Annahme der Ablagerung von MAC und die daraus folgende Verletzung der Endothelzellen als nahezu gesichert [9]. Die Ischämie der Muskelfasern, als Folge des Umbaus der Mikrogefäße, wurde in dieser Arbeit als bedeutsam beschrieben. Mehrere Autoren beschreiben weiterhin einen für die DM charakteristischen neovaskularisierten Muskel. Dieser Umbauprozess wird durch Hypoxie gefördert, welche die Bildung von vascular endothelial growth factor (VEGF) zur Folge hat. VEGF wurde vermehrt im Muskelgewebe nachgewiesen [7,9,10].

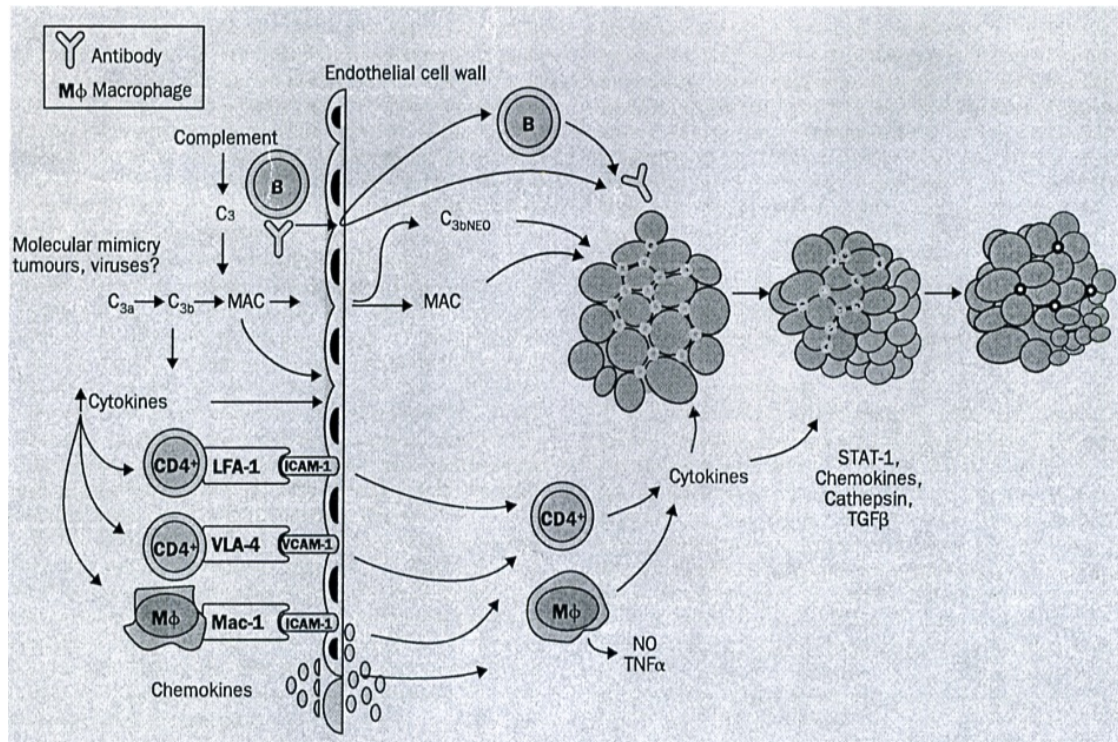


Abb. 1: Pathogenese der Dermatomyositis aus [1]

1.4.2. Pathomechanismus PM

Bei der Pathogenese der Polymyositis steht ein zellulärer, durch zytotoxische T-Zellen (CD8-positive T-Zellen) vermittelter Schädigungsmechanismus gegen die Muskelzelle als primäres Ziel im Vordergrund. Im Erkrankungsfall kommt es zur Überexpression von MHC-I-Molekülen, welche in gesunden Muskelfasern nicht exprimiert werden [1]. In einem Mausmodell führte dies zur Muskelentzündung und zur Produktion von myositischen Autoantikörpern [11]. Lymphozyten auf erkrankten Muskelfasern exprimieren die Moleküle CD45RO sowie das Adhäsionsmolekül ICAM-1, welche als Gedächtnis- und Aktivierungsmarker fungieren. Zusätzlich ist eine Interaktion dieser Zellen mit T-Zellen anzunehmen [12]. T-Zellen exprimieren Perforine und Granzyme, die gegen die Oberfläche der Muskelfasern gerichtet sind und somit die Nekrose der Muskelzelle zur Folge haben. Der Perforinweg stellt den zytotoxischen Haupteffektor dar, bei dem Proteasen und Kalzium die Zielzelle zerstören [7]. Die direkte Invasion von Muskelzellen durch CD8-positive T-Zellen fehlt bei der Dermatomyositis.

1.4.3. Myositis- assoziierte und Myositis- spezifische Autoantikörper

Die Bildung von Autoantikörpern betrifft beide Formen und spielt in der Pathogenese eine wichtige Rolle. Myositis-assoziierte (MAA) und Myositis-spezifische Autoantikörper

(MSA) werden unterschieden, wobei die Entstehung beider Formen unklar bleibt. Welche Rolle die MSA in der Pathophysiologie spielen, oder ob das Auftreten dieser Antigene „nur“ Epiphänomene sind, ist eine offene Frage [7]. Das gehäufte Auftreten bestimmter Antikörper in den verschiedenen Entitäten der Myositiden und deren Korrelation mit dem klinischen Verlauf wurde durch Studien belegt. Eine Übersicht gibt Tabelle 3 [13-19]. Eine Gemeinsamkeit der häufigsten MSA besteht im Angriffspunkt; meist zytoplasmatische Ribonukleoproteinkomplexe, welche in allen Zellen vorhanden sind und im Prozess der Proteinsynthese mitwirken [13]. Ein Phänomen in der Entstehung wurde an einem Mausmodell gezeigt: die Heraufregulierung von MHC-I - Molekülen im Skelettmuskel führte in 35% der jungen Mäuse zur Expression von Jo-1-Antikörpern. Diese gehören zu den 20 Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, wobei der Histidyl-Typ als Majorantigen das Jo-1-Autoantigen darstellt [13].

1. 5. Klinisches Bild

Klinisches Leitsymptom ist die proximal betonte symmetrische Muskelschwäche. In weniger als 30% können Myalgien [1] auftreten. Charakteristischerweise kommt es zu Einschränkungen beim Heben der Arme oder beim Treppensteigen. Bei ausgeprägtem Befall sind Nackenmuskulatur, Pharynxmuskulatur und in seltenen Fällen die Atemmuskulatur betroffen. Eine Quantifizierung der Muskelkraft erfolgt über die Skala des Medical Research Council (MRC), wobei 6 Kraftgrade unterschieden werden (siehe Tabelle 1) [5]. Eine weitere muskuläre Symptomatik kann in Form von Druckempfindlichkeit und ödematöser Muskelschwellung bestehen.

Tabelle 1: Skala des MRC für die Standardisierung der Muskelkraft; Quelle: [5]

Kraftgrad	Charakteristik
5	<i>Normalbefund, volles Bewegungsausmaß gegen Widerstand</i>
4	<i>Volles Bewegungsausmaß gegen leichten Widerstand</i>
3	<i>Volles Bewegungsausmaß gegen die Schwerkraft</i>
2	<i>Volles Bewegungsausmaß ohne Schwerkraft</i>
1	<i>Unvollständiges Bewegungsausmaß, sicht - / tastbare Aktivität</i>
0	<i>Komplette Lähmung, keine Kontraktion</i>

Als extramuskuläre Begleitsymptomatik können Fieber und Gewichtsverlust auftreten. Zudem werden bei etwa einem Drittel der Fälle Arthralgien und eine Raynaud-Symptomatik beobachtet [20]. Zusätzlich kann es zu einer Beteiligung von inneren Organen kommen. Die Häufigkeit von interstitiellen Lungenerkrankungen variiert in der Literatur zwischen 5 und 46% [20-22], eine prospektive Studie gibt 65% an [23]. Eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit Myositiden wird mit 6 bis 75 % angegeben, wobei die Anzahl von dem untersuchten Patientenkollektiv sowie der in den unterschiedlichen Studien verwendeten Methoden abhängig ist. Man beobachtet am häufigsten Herzinsuffizienzen, linksventrikuläre diastolische Ventrikelfunktionsstörungen sowie subklinische EKG-Veränderungen, wobei letztere signifikant häufiger in einer Patientenpopulation mit Myositis im Vergleich zu einer Kontrollpopulation vorkamen [24].

Für die Poly- und Dermatomyositis wurden nach *Bohan* und *Peter* im Jahre 1975 Klassifikationskriterien aufgestellt, die auch heute noch gebräuchlich sind (siehe Tabelle 2) [5]. Die Polymyositis ist gesichert bei Vorliegen aller 4, wahrscheinlich bei 3 und möglich bei Vorliegen von 2 der erstgenannten Kriterien. Die Dermatomyositis gilt als gesichert, wenn 3 (wahrscheinlich 2, möglich bei 1) der 4 erstgenannten Kriterien in Verbindung mit den unter Punkt 5 genannten typischen Hautmanifestationen erfüllt sind [5]. Rezente Studien haben diese Kriterien in Frage gestellt. [1, 25-27] Die Autoren *Troyanov*, *Targoff et al.* setzten sich beispielsweise 2005 mit den klassischen Kriterien kritisch auseinander, und schlugen nach einer breiten Kohortenstudie modifizierte Kriterien vor. Der Anteil der Patienten mit anfangs diagnostizierter PM (45%) sank nach Modifizierung der Kriterien sowie unter Verwendung von Autoantikörpern auf 10% [25]. Auffällig ist die hohe Anzahl an diagnostizierten Overlap-Syndromen in dieser Studie. Die vorgeschlagenen, revidierten Diagnosekriterien sollen vor allem der Standardisierung von klinischen Studien dienen [28].

Tabelle 2: Klassifikationskriterien der Poly- und Dermatomyositis nach Bohan and Peter [5]

1.	<i>Klinisch symmetrische proximale Muskelschwäche (Schulter- und Beckengürtel, Halsflexoren);</i>
2.	<i>Histologisch gesicherte Nekrosen von Typ-I und Typ-II Muskelfasern, Myophagie, perifaszikuläre Atrophie, entzündliches Infiltrat (interstitiell oder perivaskulär)</i>
3.	<i>Labormedizinisch Erhöhung muskeltypischer Enzyme im Serum (Kreatinkinase u.a.) und/oder Myoglobin in Serum oder Urin</i>
4.	<i>Elektromyographisch kurze, kleine polyphasische Aktionspotentiale, Fibrillationen, positive scharfe Wellen, insertionale Irritabilität und bizarre hochfrequente Entladungen</i>
5.	<i>Dermatomyositis-typische Hautveränderungen: periorbitale, livide Erytheme oder Ödeme, erythematöse Dermatitis (Gesicht, Hals, Hände, Nagelfalz)</i>

1.5.1. Sonderform Dermatomyositis:

Alle Altersgruppen betreffend, ist ein dermatomyositistypisches generalisiertes Exanthem meist Primärzeichen der Erkrankung, gefolgt von proximaler Muskelschwäche. Beide Manifestationen können auch gleichzeitig auftreten [1]. Charakteristische Hautzeichen sind das heliotrope Exanthem, ein violette, periorbitales Exanthem, häufig begleitend von Lidödemen und Gottron'sche Papeln (violette Rötungen im Bereich der Metakarpalgelenke, Ellenbogen oder Kniegelenke). Weiterhin sind Hautrötungen im Bereich des Dekolletés (V-Zeichen), im Nacken- und Schulterbereich (Shawl-Zeichen) oder an den lateralen Hüftseiten (Holster-Zeichen) beschrieben. Ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal in Hinblick auf den Lupus erythematosus ist der Pruritus, der beim SLE nur selten vorkommt [29]. Ein buntes Bild von De- und Hyperpigmentierungen, Atrophien und Teleangiektasien kann entstehen. An den Händen entwickeln sich die sogenannten „mechanic's hands“, Hautabschilferungen und Fissuren im Bereich der Fingerbeeren [5,29]. Extramuskuläre Manifestationen, vor allem innerer Organe, aber auch subkutane Kalzifikationen werden bei der DM durch begleitende vaskulitische Reaktionen häufiger im Vergleich zur PM beobachtet. Eine maligne Neoplasie ist bei der DM in bis zu 15 % der Fälle (in einer anderen Kohorte: 32% [7]) assoziiert. Vor allem Ovarial - , Gastrointestinal - , Lungen - , Mammatumoren und Non-Hodgkin-Lymphome werden beobachtet. Diese

Assoziation erfordert in den ersten drei Jahren nach Erstmanifestation der Erkrankung eine wachsame Betreuung in Hinblick auf eine Früherkennung insbesondere älterer Patienten.

In der größten Kohortenstudie wurden 618 DM und 914 PM Patienten auf eine Neoplasie untersucht. [30] Hierbei wurde ein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Population ohne myositische Erkrankung präsentiert. Besonders im ersten Jahr nach Diagnosestellung einer Myositis wurden maligne Neoplasien detektiert. Daher gehört ein Tumorsuchprogramm in die Erstdiagnostik der DM. *Chinoy et al.* zeigten einen Zusammenhang zwischen MAA's und MSA's und der Häufigkeit des Auftretens maligner Geschehen. Patienten ohne nachweisbaren Autoantikörper im Routinelabor der Myositis wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko für Malignität auf [15]. Es wurde eine erhöhte Assoziation zwischen der DM und Neoplasien ab dem 40./45. Lebensjahr gesehen [31,32].

1.5.2. Sonderform Polymyositis:

Diese Form der Myositis wird als subakute Form definiert, die meist Erwachsene betrifft. Als Hauptsymptom besteht eine über Wochen bis Monate ansteigende Muskelschwäche. Die fazialen und okulären Muskeln werden hierbei ausgespart. Aufgrund fehlender Hauterscheinungen muss hierbei an eine Ausschlussdiagnose gedacht werden. Differenzialdiagnosen werden in Kapitel 1.9. beschrieben.

1.5.3. Sonderform Anti-Jo-1-Syndrom:

Als Unterform der Polymyositis zeichnet sich dieses Syndrom durch den Nachweis von Antikörpern gegen die Histidyl-tRNA-Synthetase aus. Dabei wird häufig eine fibrosierende Alveolitis als pulmonale Beteiligung nachgewiesen. Fieber, Polyarthrit, Myositis, Raynaud-Syndrom, Sklerodaktylie und Sicca-Syndrom werden als zusätzliche Manifestationen beobachtet [5,33].

1.5.4. Overlap-Syndrome:

Das gemeinsame Auftreten einer Myositis mit anderen definierten entzündlichen Bindegewebserkrankungen wie Systemische Sklerose (SSc), Sjögren' s Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes (SLE), mixed connective tissue disease (MCTD) oder Rheumatoide Arthritis (RA) wird als Overlap- Syndrom bezeichnet. Mehrere Autoren zählen das Antisynthetase-Syndrom (wie das Anti-Jo- 1- Syndrom) zu den

Overlap- Syndromen [34,35]. In Untersuchungen von Sklerodermie- Patienten wurden bei 5 bis 11 % zusätzliche myositische Symptome gefunden [36]. Häufig ist das Zusammentreffen der PM mit der systemischen Sklerose in etwa 33 % aller Overlap- Syndrome [17], wobei Antikörper gegen Anti-PM/Scl mit einer Häufigkeit von 25 bis 50% nachgewiesen werden [1,5]. Das Antigen ist im granulären Anteil des Nukleolus lokalisiert [5]. In einer ungarischen Studie mit 169 Patienten mit den Diagnosen Myositis und Overlap-Syndrom wurden Seren untersucht und die Ergebnisse mit klinischen Bildern verglichen. Dabei zählten Anti-Ku, -SS-A, -SS-B, -U1snRNP, -Scl-70 und -zentromere zu den typischen Overlap- Antikörpern. Auch Kombinationen oben genannter Antikörper wurden dokumentiert. Die stärkste Assoziation mit charakteristischen klinischen Bildern zeigten vor allem die Antikörper Jo-1 und U1snRNP. Anti-U1snRNP korrelierte mit einer MTCD sowie mit Arthritiden [17].

1. 6. Diagnosestellung

Die klinische Diagnose besteht aus drei Säulen, wobei die wichtigste Komponente die klinischen Befunde darstellen. Eine sorgfältige Anamneseerhebung sowie klinische Untersuchung ist somit unerlässlich.

Die zweite Säule stützt sich auf die Labordiagnostik [5]. Wichtigste Parameter sind hierbei Muskelenzyme, wie die Kreatinkinase (CK), die Transaminasen (ALAT, ASAT, AP), das Myoglobin und die Laktatdehydrogenase. Die Kreatinkinase ist jedoch wichtigster Verlaufparameter, wobei eine hohe Aktivität mit einem schweren Krankheitsbild einhergeht. Zusätzlich sollten Myositis-assoziierte (MAA) und Myositis-spezifische Antikörper (MSA) bestimmt werden. Die wichtigsten antinukleären Antikörper sind in Tabelle 3 dargestellt. Klassische Entzündungsparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG und C-reaktives Protein CRP können erhöht sein, tragen jedoch nicht zur Diagnosestellung bei.

Tabelle 3: Übersicht Autoantikörper bei IIM (aus [2,13,18])

Myositis-spezifische Antikörper			
Anti-Jo-1	Histidyl-tRNA-Synthetase	Zytoplasma	30-40%
Anti-PL-7	andere Aminoacyl-tRNA-Synthetasen	Zytoplasma	
Anti-PL-12			
Anti-EJ			
Anti-OJ			
Anti-Mi-2	Helikaseprotein	Nukleolus	<10%
Anti-SRP	Signalerkennungspartikel	Zytoplasma/ER	5,00%
Myositis-assoziierte Antikörper			
Anti-PM/Scl	unklar	Nukleolus	8-10% bei PM, 25-50% bei Overlap
Anti-U1/RNP	unklar		bei Overlap-Syndromen
Anti-Ku	unklar		bei Overlap-Syndrom 5-25%

(ER: Endoplasmatisches Retikulum)

Als dritte Komponente ist die apparative Diagnostik zu nennen, vor allem die Magnetresonanztomographie MRT und die Elektromyographie. T2-gewichtete MRT-Bilder sind derzeit als sensitivste Methode zur Diagnosestellung empfohlen [37]; Muskelödeme oder Muskelatrophien werden erkannt. Diese MRT-Wichtung wird auch für die MRT-gesteuerte Muskelbiopsie genutzt. *Reimers et al.* zeigten in einer Studie mit 58 an einer IIM erkrankten Patienten in 96% positive MRT-Veränderungen [38].

Die Elektromyographie zeigt bei myositischen Veränderungen erhöhte Spontanaktivität mit Fibrillationen, komplexe repetitive Entladungen und positive Sharpwaves [1]. Die Sensitivität dieser Methode beträgt etwa 85%, dagegen wird eine geringere Spezifität von 33% angegeben [39].

Zusätzlich wird die Histopathologie eingesetzt [5]. Die Muskelbiopsie, häufig am M. Vastus lateralis entnommen, ist ein wichtiger Test. Sind bei der DM vorrangig perivaskulär oder in den interfaszialen Septen entzündliche Infiltrate zu sehen, erkennt man bei der PM multifokale, vor allem peri- und endomysiale CD8-positive Lymphozyteninfiltrate [1]. Eine Hautbiopsie zeigt perivaskuläre CD4-positive Entzündungszellen in der Dermis [29].

Weitere Untersuchungen betreffen vor allem die frühzeitige Erkennung einer möglichen pulmonalen Beteiligung. Die Messung der Diffusionskapazität in der Lungenfunktionsdiagnostik ist von Bedeutung, eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) sowie ein CT- Thorax stellen diagnostische Mittel zum Nachweis einer Alveolitis oder Fibrose dar [20].

1. 7. Therapie

Die Behandlung orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung sowie an den extramuskulären Manifestationen.

1.7.1. Glukokortikoide:

Aktuell besteht Konsens darüber, dass Kortikosteroide Mittel der ersten Wahl darstellen. Obwohl ihr Nutzen in keiner randomisierten kontrollierten Studie mit einem Placebo evaluiert worden ist [40], werden Glukokortikoide in der Initialtherapie zur Normalisierung der Muskelkraft sowie der Kreatinkinase verwendet. Sie wirken vor allem auf zellulärer Ebene und hemmen spezifische Entzündungsreaktionen, wie die Bildung von Zytokinen. Desweiteren können die Produktion von Entzündungsmediatoren mit Lipidnatur, beispielsweise Prostaglandine, gebremst werden. Alle Kortikoide besitzen eine antiphlogistische, antiallergische und immunsuppressive Wirkung. Unterschiede bei den synthetischen Kortikoiden bestehen in der relativen antiphlogistischen und mineralokortikoiden Wirkung. Da die Angaben zur Dosierung und der Dauer der Einnahme von Steroiden in der heutigen Literatur variieren, soll hier das übliche Vorgehen in der Praxis beschrieben werden. Laut AWMF- Leitlinie zu den Myositiden wird initial eine Dosis von 1-2 mg Prednison-Äquivalent /kg KG /d über 2- 4 Wochen verabreicht, anschließend erfolgt eine wöchentliche Dosisreduktion um 5-10 mg der Tagesdosis oder eine langsame Dosisreduktion bis zur alternierenden Gabe jeden 2. Tag. Bei Fällen mit ausgeprägter muskulärer Symptomatik wird zu Beginn eine Stoßtherapie mit intravenösem Methylprednisolon 500mg/ d über 3- 5- Tage durchgeführt [28]. In der Erhaltungstherapie der Myositis sollte eine Dosisreduktion unter die Cushingschwelle angestrebt und eine alternierende Gabe alle 2 Tage bevorzugt werden. Bereits bei Therapiebeginn empfiehlt sich der Einsatz von steroidsparenden, immunsuppressiven Substanzen [3].

Die Verwendung von Immunsuppressiva als Mittel der zweiten Wahl beruht heutzutage eher auf klinischer Erfahrung als auf kontrollierten Studien [41].

1.7.2. Azathioprin:

Dieses Prodrug, aus dem in der Leber 6-Mercaptopurin entsteht, blockiert als aktiver Metabolit die Synthese von DNA und RNA und somit die Vermehrung von T- und B-Zellen. Als steroidsparendes Agens wird er bei Myositiden empfohlen, wobei die Therapie in retrospektiven Studien über 75 Prozent der behandelten Patienten Erfolge zeigte [41]. Azathioprin besitzt jedoch eine bekannte Latenz bis zum Wirkeintritt von 3-6 Monaten [28]. Weiterhin zeigte die kombinierte Gabe von Azathioprin mit Kortikoiden eine bessere Langzeitprognose nach drei Jahren als die alleinige Gabe von Kortikoiden [41].

1.7.3. Methotrexat:

Dieser Folsäure-Antagonist lagert sich an die Dihydrofolsäure-Reduktase an und inhibiert unter anderem die Proliferation von Zellen. Zudem hemmt MTX direkt Enzyme für die Synthese von Purinen und Thymin. In der niedrig dosierten Therapie bei Myositiden führt MTX zur Blockade von Enzymen im Purinmetabolismus, was schließlich die Freisetzung von Adenosin fördert, einer stark antiinflammatorischen Substanz [42]. In der Therapie von DM und PM wird MTX in einer Dosierung von 7,5-25mg/ Woche eingesetzt. Über 88% der Patienten zeigten klinische Erfolge, zudem konnten bei 43% die Steroiddosis reduziert werden, so dass auch Methotrexat einen steroidsparenden Effekt aufweist. Hautsymptome einer DM verbesserten sich bei allen untersuchten Patienten [41].

1.7.4. Cyclosporin A:

Dieses Agens ist ein zyklisches Peptid, welches sich im Zytosol der T-Helferzelle mit dem Enzym Cyclophilin verbindet. Dieser Komplex ist für die Hemmung von Calcineurin verantwortlich. Auf diese Weise wird die Sekretion von Interleukin-2 gehemmt und die Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten gebremst [42]. In einer retrospektiven Metaanalyse von über 60 Patienten mit PM und DM, die refraktär auf MTX, Immunglobulinen, Azathioprin sowie Cyclophosphamid waren, zeigte sich eine verbesserte Muskelkraft sowie ein steroidsparender Effekt von Cyclosporin A [43]. Erwähnt sei jedoch die hohe Nebenwirkungsrate dieser Therapie, wie Nephrotoxizität und arterielle Hypertonie [3].

1.7.5. Cyclophosphamid:

Cyclophosphamid ist für die Alkylierung von DNA verantwortlich und hemmt somit Zellteilungsvorgänge. Der Einsatz dieses Medikaments, meist in Form von monatlichen intravenösen Gaben, sollte bei einer kardiopulmonalen Beteiligung in Erwägung gezogen werden. Aufgrund seiner hohen Langzeit-Toxizität sollte es nur bei Versagen herkömmlicher Immunsuppressiva eingesetzt werden. In einer klinischen Studie von 2007 wurde ein positiver Effekt von Cyclophosphamid bei 17 Patienten mit interstitieller Pneumonie im Rahmen von Myositiden aufgezeigt. Hierbei kam es zur Verbesserung von Lungenfunktionstests sowie zur Reduktion der Anzahl sauerstoffpflichtiger Patienten [44].

1.7.6. Mycophenolatmofetil:

MMF ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit Mycophenolsäure die Proliferation von T- und B-Lymphozyten hemmt. Da Mycophenolsäure ein Enzym zur Neusynthese von Purin hemmt, sind die genannten Lymphozyten relativ spezifisch beeinträchtigt. Das Präparat stellt eine geeignete Alternative zu anderen steroidsparenden Substanzen dar, auch wenn die Datenlage spärlich ist [3].

1.7.7. Intravenöse Immunglobuline:

Bei vielen autoimmunen Erkrankungen eingesetzt, ist der Wirkmechanismus von Immunglobulinen weitgehend ungeklärt. Es wird eine Hemmung der Komplementaktivierung angenommen, sowie eine Regulation von Aktivierung, Wachstum und Funktion von T- und B-Zellen. Nach intravenöser Gabe sind Immunglobuline beim Empfänger unmittelbar und vollständig bioverfügbar. Ein aktueller Reviewartikel von 2012 zeigt, dass die IVIG- Therapie bei DM und PM, vor allem bei therapieresistenten und schweren Formen, eine effektive Behandlung darstellt, einen steroidsparenden Effekt aufweist und Nebenwirkungen gut toleriert werden [45].

1.7.8. Weitere Therapiemöglichkeiten:

Leflunomid, dessen Metabolit die Proliferation von T- und B- Lymphozyten hemmt, wird in der Literatur als weitere Behandlungsoption für refraktäre Myositiden angesehen. Hierzu fehlen klinische Studien; Einzelfallberichte bei der Behandlung von Anti- Jo1-Syndromen mit Leflunomid beschrieben Erfolge [33].

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen das CD 20 Antigen von B-

Zellen. Die B-Zell-Depletion ist möglicherweise eine weitere Behandlungsoption (siehe Seite 54).

Eine untergeordnete Rolle spielen **TNF-alpha-Inhibitoren** in der Behandlung von refraktären Myositiden. TNF alpha ist ein körpereigenes multifunktionales Zytokin des Immunsystems, welches bei lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt ist. Die Blockade ist in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis etabliert. Ein partielles Ansprechen wurde in einzelnen Fallberichten beschrieben [46,47].

Laut veröffentlichter AWMF- Leitlinie für Myositiden ist bei schweren Krankheitsbildern ohne extramuskuläre Organbeteiligung in der immunsuppressiven Therapie Azathioprin Mittel der 1. Wahl, gefolgt von Methotrexat, Immunglobulinen und Cyclosporin A. Alternative Therapiemethoden stellen hierbei Rituximab, Mycophenolatmofetil sowie Tacrolimus dar. Bei einer schweren Krankheitsform mit manifester kardiopulmonaler Beteiligung wird Cyclophosphamid sowie als experimentelle Alternativen monoklonale Antikörper (Rituximab, TNF-alpha-Inhibitoren) empfohlen [28].

Allgemein akzeptierte Empfehlungen für eine remissionserhaltende Therapie sind aktuell nicht verfügbar.

1. 8. Prognose

Der Behandlungserfolg ist von der Krankheitsdauer bis zur Therapieeinleitung sowie von der Anwesenheit bestimmter Autoantikörper abhängig [3]. Weiterhin wird die Prognose bestimmt vom Alter des Patienten bei der Erstmanifestation der Erkrankung, dem Schweregrad der Myositis und der Beteiligung innerer Organe.

Die Erstmanifestation im höheren Alter sowie die Assoziation mit Neoplasien hat eine schlechtere Prognose [1]. Eine kleine Kohortenstudie ergab ein 5-Jahres-Überleben von 95%, ein 10-Jahres-Überleben von 84% [48]. In einer Langzeitstudie von 2006 beschrieben finnische Autoren eine 5-Jahres- Überlebensrate von 63 bis 75% [49].

Bewiesen ist die schlechtere Prognose von Myositiden im Zusammenhang bestimmter Autoantikörper. Die Präsenz von Anti-Jo1-Antikörpern weist eine doppelt so hohe Mortalitätsrate sowie ein geringeres Ansprechen auf Kortikosteroide und Immunsuppressiva als die anderen Formen von DM und PM auf [33]. Patienten mit einem Overlap-Syndrom und positiven Anti-Pm/Scl-Antikörpern weisen eine 10-Jahres- Überlebensrate von 100% und signifikant weniger extramuskuläre Manifestationen, Kalzinosen und Arthritiden auf [5].

1. 9. Differenzialdiagnosen

Umschriebene myopathische Symptome sind differenzialdiagnostisch von verschiedenen Krankheitsbildern, siehe Tabelle 4, abzugrenzen. Vor allem Erkrankungen aus dem neurologischen Formenkreis sind zu unterscheiden, welche häufig durch asymmetrische Muskelschwäche gekennzeichnet sind.

Tabelle 4: Differenzialdiagnosen der IIM [2,5]

<i>Differenzialdiagnosen</i>	<i>Beispiele</i>
<i>1. Neurologische Erkrankungen</i>	Muskeldystrophien (z.B. Typ Duchenne)
	Denervierende Erkrankungen des 2. Motoneuron oder beider Motoneurone (z.B. Spinale Muskeldystrophie, Amyotrophe Lateralsklerose)
	Erkrankungen der motorischen Endplatte (z.B.: Myasthenia gravis)
	Neuropathien (z.B. Polyneuropathie, Guillain-Barré-Syndrom)
<i>2. Polymyalgia rheumatica</i>	
<i>3. Endokrinopathien</i>	z.B. Conn-Syndrom, Hypo-/ Hyperthyreose, Cushing-Syndrom
<i>4. Durchblutungsstörungen</i>	
<i>5. Speicherkrankheiten</i>	z.B. Glykogenosen
<i>6. Rhabdomyolysen</i>	z.B. im Rahmen von Intoxikationen, Schock
<i>7. Infektionen</i>	Bakterien (z.B. Staphylokokken, Streptokokken, Salmonellen) Viren (z.B. CMV, EBV, HIV) Pilze (z.B. Kryptokokken) Parasiten (z.B. Toxoplasmose)
<i>8. Medikamente</i>	z.B.: Statine, Amiodaron, Clofibrate, Kortikosteroide, Penicillamine, Ethanol, Heroin
<i>9. Andere</i>	Sarkoidose, Fibromyalgie-Syndrom, Psychosomatische Genese

2. Zielsetzung der Arbeit

Vergleichende Untersuchungen zu verschiedenen Immunsuppressiva bei entzündlichen Muskelerkrankungen sind selten. In der Literatur sind zudem noch seltener prospektive Studien zu diesem Thema zu finden. In Betracht des relativ großen Patientenkollektivs an der Universitätsklinik Halle stellte sich unsere Überlegung einer retrospektiven Auswertung aller Patienten mit Myositiden. Die Daten bieten die Möglichkeit, Langzeitverläufe von Patienten mit Dermatomyositiden, Polymyositiden und Overlap-Syndromen zu beurteilen und den Erfolg einzelner Therapieregimes miteinander zu vergleichen. Darauf basierend leitet sich die folgende Zielstellung der Arbeit ab:

- 1) Auswertung des Patientenkollektivs in Bezug auf demographische und krankheitsbezogene Daten, sowie anteilige Organmanifestationen
- 2) Beschreibung der medikamentösen Behandlung, Art und Dauer des jeweiligen Therapiezyklus
- 3) Vergleichende Untersuchung der Effizienz der Therapiezyklen anhand etablierter Outcome-Parameter wie Laborparameter, Lungenfunktionsveränderungen, bildgebende Verfahren sowie Kraftgrade
- 4) Angaben zum Langzeitverlauf und Komplikationen sowie Nebenwirkungen der Therapie

3. Material und Methoden

3.1. Patienten und Datenerfassung

Es handelt sich bei der vorliegenden Auswertung um eine retrospektive Analyse. Durch das Klinikrechenzentrum wurde uns eine Liste aller Patienten mit möglicher Myositisdiagnose zur Verfügung gestellt. Weiterhin wurde eine Liste aller Patienten der rheumatologischen Ambulanz des Klinikums ausgewertet. Folgende Kliniken wurden um Akteneinsicht gebeten:

1. Klinik für Innere Medizin II (Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie)
2. Klinik für Innere Medizin I (bis 2008 für den rheumatologischen Arbeitsbereich zuständig)
3. Klinik für Innere Medizin III
4. Klinik für Neurologie
5. Klinik Dermatologie
6. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
7. Chirurgische Kliniken

Das Archiv des Universitätsklinikums stellte uns somit Akten von insgesamt 152 Patienten zur Einsicht zur Verfügung. Dabei wurden 63 Patienten mit den Diagnosen Dermatomyositis, Polymyositis und Jo-1-Syndrom, Overlap-Syndrom sowie nicht klassifizierbare Myositis eingeschlossen, welche ab den Jahren 1995 am Universitätsklinikum Halle therapeutisch behandelt wurden.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien:

Alle Patienten, die eine gesicherte Diagnose einer Myositis zeigten sowie mindestens einen Therapiezyklus mit Immunsuppressiva aufwiesen, fanden Eingang in die Studie. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine idiopathische Einschlusskörpermyositis aufwiesen.

3.1.2. Datenmaterial:

Die Daten wurden pseudonymisiert aus den ambulanten und stationären Krankenakten der Patienten nach folgenden Kriterien gewonnen und in eine datenkodierte Excel[®] - Tabelle übernommen. Tabelle 5 stellt die gesamte Datenerfassung als Übersicht dar.

Tabelle 5 : Gesamte Datenerfassung

Beschreibung Effizienz Therapiezyklus	Kraftgradbestimmung (je zu Beginn und Ende des Zyklus)
	Apparative Diagnostik : Lungenfunktion, CT-Lunge, MRT-Muskel (je zu Beginn und Ende des Zyklus)
	Labor : CRP, Kreatinin, Jo-1-Titer, ALAT, AP, Leukozyten, Thrombozyten, Hb (je zu Beginn und Ende des Zyklus)
	Labor : Kreatinkinase : vor Therapiebeginn, nach 1 Monat, nach mehreren Monaten, am Ende des Therapiezyklus
Beschreibung Therapiezyklus	Zeit bis eventuellem myositischen Schub in Monaten
	Grund für Ab-/ Umsetzen (Wirkungslosigkeit, Nebenwirkungen, kumulative Dosis, Remission)
	Dauer der Einnahme in Monaten
	Dosisangabe
	Immunsuppressivum (Steroid, Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Cellcept, Rituximab, IVIG, Kombinationstherapien)
	Nummer des Therapiezyklus pro Patient
Organbeteiligung	Lunge (keine, Alveolitis, Fibrose, PAH, Neoplasie)
	Haut (keine, Exanthem, Gottron-Papeln, Andere)
	Muskel (keine, Schwäche, Myalgien)
Diagnosesicherung	Apparative Diagnostik (EMG, MRT, Muskelbiopsie, Hautbiopsie) Jeweils : nicht durchgeführt, pathologisch, o.p.B., unspezifisch
	Labor (CK erhöht/nicht erhöht)
Patienten - kollektiv	Ak`s (Jo-1, Mi-2, Pm/Scl, U1-RNP, Ro, ANA unspez., Sonstige)
	Erkrankungsform (PM, DM, Jo-1-Scl, Overlap, nicht klass.)
	Geburtsjahr
	Geschlecht
	Patienteninitialien

Einzelne Unterpunkte werden in Textform genauer erläutert

1) Daten zum Patientenkollektiv:

Die Patienten wurden mit ihren Initialen, ihrem Geschlecht, ihrem Geburtsjahr sowie dem Alter bei Erkrankung in die Arbeit aufgenommen. Zur Klassifizierung der Erkrankungsform der Myositis wurde die Diagnose aus den Patientenakten genutzt. Die Erfassung der vorhandenen Autoantikörper der Patienten basierte auf der im Labor für Immunserologie des Universitätsklinikums Halle durchgeführten Diagnostik.

2) Diagnosesicherung:

Zur Diagnosesicherung wurden einerseits Laborwerte und andererseits Auswertungen der apparativen Diagnostik erfasst. Als pathologisch erhöhte Kreatinkinase galt ein Wert von über 2,85 $\mu\text{mol/l}$ s, welcher vom Zentrallabor des Universitätsklinikums als Grenzwert ausgegeben wird. Eine zur Diagnosesicherung benötigte Elektromyographie wurde, falls nicht bereits auswärtig geschehen, stets durch die Klinik für Neurologie durchgeführt und befundet. Die MRT zeigte als typisch pathologischen Befund Muskelödeme, wobei der Befund als unspezifisch in der Datenerhebung galt, wenn die Abteilung für Radiologie zwar Veränderungen beschrieb, allerdings keinen typisch myositischen Befund. Eine durchgeführte Muskelbiopsie wurde durch das eigene Muskellabor der Klinik für Neurologie oder durch das Institut für Pathologie der Universität Halle analysiert. Hierbei konnten, wenn typische Befunde vorlagen, die verschiedenen Entitäten unterschieden werden. Durch die Klinik für Dermatologie wurden eventuelle Hautbiopsien, meist bei Patienten mit Verdacht auf Dermatomyositis, befundet. In der Auswertung der apparativen Diagnostik wurden vereinzelt unvollständige Patientenakten berücksichtigt.

3) Organbeteiligung:

Die Dokumentation der Manifestation der beteiligten Organgruppen („Muskel“, „Haut“ und „Lunge“) basiert auf den klinischen Berichten der Krankenakten. Falls eine Lungenbeteiligung dokumentiert war, wurden die Ergebnisse mittels objektiver diagnostischer Verfahren (Ergebnisse des Lungenfunktionstests, CT-Thorax, Bronchoalveoläre Lavage BAL) erfasst.

4) Beschreibung der Therapiezyklen:

Erfasst wurden die Nummer und Anzahl der Therapiezyklen pro Patient, das jeweils

verwendete Basisedikament mit Dosisangaben, die Dauer der Einnahme in Monaten, der Grund für das Ab- bzw. Umsetzen des Medikaments sowie die Zeit (in Monaten) bis zum Auftreten eines eventuellen myositischen Schubs. Ein Therapiezyklus wurde von Beginn einer bestimmten immunsuppressiven Therapie bis zur Umstellung auf ein anderes Medikament, zum Datenabbruch oder zum Absetzen aus anderen Gründen definiert. Jeder Patient wies mindestens einen Therapiezyklus auf, die maximale Anzahl erstreckt sich auf 7 Zyklen. Insgesamt konnten somit 112 Therapiezyklen betrachtet werden. Das verwendete Immunsuppressivum als Basisedikament wurde meist einzeln verabreicht. Kombinationen aus verschiedenen Immunsuppressiva wurden in Einzelfällen angewendet. Zum weiteren Zusammenfassen der Therapiemöglichkeiten wurden 2 Betrachtungsweisen gewählt. Auf der einen Seite wurden die 5 häufigsten Medikamentengruppen zusammengefasst (Methotrexat, Azathioprin, Steroide, sonstige Immunsuppressiva, Kombinationstherapien), auf der anderen Seite wurden *first-line*, *second-line* und *third-line-therapy* betrachtet. Dabei entspricht die *third-line-therapy* dem 3. und eventuell weiteren Behandlungszyklen. Aufgrund einer hohen Anzahl von 17 Therapiemöglichkeiten entschieden wir uns im Nachhinein für das weitere Zusammenfassen der Gruppen und folgten somit den 2 beschriebenen Auswertungsstrategien. Auf dieser Grundlage basiert die weitere Auswertung.

Falls die Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch fortgeführt wurde, oder der Behandlungsverlauf bei wahrscheinlicher Fortführung der Therapie nicht weiter ersichtlich war (z.B. bei Klinikwechsel oder Weiterführung im ambulanten Bereich), wurde der Grund „Datenabbruch“ in der Datenerhebung angegeben.

5) Beschreibung der Effizienz der Therapiezyklen:

Um die Effizienz eines Therapiezyklus beschreiben zu können, wurde die Kreatinkinase zu verschiedenen Messpunkten, weitere Labordiagnostik, apparative diagnostische Mittel (bildgebende Diagnostik, Lungenfunktionstest) und Kraftgrade zu Beginn und am Ende eines Zyklus erfasst. Die CK als wichtigster Verlaufsparemeter, wurde, falls dokumentiert, zu Anfang eines Therapiezyklus CK1, nach etwa einem Monat CK2, am Ende eines Zyklus CK4 erfasst sowie ein Zwischenwert CK3, der etwa in der Hälfte der Zeit zwischen CK3 und CK4 registriert wurde. Bei kurzen Therapiezyklen von beispielsweise einem Monat wurde bei gegebener Dokumentation der Wert CK2 bereits bei Zyklushälfte bestimmt. Ein Zyklus wurde in die Analyse aufgenommen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: eine dokumentierte Dosis und

entweder mindestens 2 dokumentierte CK-Werte oder 2 dokumentierte Kraftgrade im Zyklusverlauf. Nach diesen Kriterien mussten 6 Zyklen aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Die Kraftgradbestimmung zu Anfang und am Ende eines Zyklus wurde von den behandelnden Ärzten nicht regelmäßig nach der Klassifikation des MRC eingeteilt. So entschieden wir uns in Anlehnung an die MRC für eine Einteilung nach 3 Kraftgraden: Normalbefund (gemäß KG 5), leichte Muskelschwäche (gemäß KG 3- 4) und eine erhebliche, progressive Muskelschwäche (gemäß KG 0- 2).

6) Outcome der Patienten

Hierbei wurde, falls dokumentiert, eine Remission der Erkrankung sowie weitere Ereignisse wie Tod oder Therapiepausierung aus anderen Gründen angegeben. Eine Remission konnte in unserer Aufzeichnung nur dokumentiert werden, wenn dies aus den klinischen Verlaufsberichten deutlich wurde. Die Erfassung von Remissionskriterien gelang nicht.

3. 2. Datenverarbeitung und Datenauswertung

Zur Datenverarbeitung wurden die Patientendaten in eine Excel[®]- Tabelle aufgenommen und in das SPSS[®]-Programm (Version 18) übertragen. Dadurch konnte eine deskriptive Statistik sowie graphische Darstellungen durchgeführt werden. Zur Auswertung von Zusammenhängen zwischen den Variablen dienten die Funktionen des Programms SPSS[®].

Um eventuelle Signifikanzen und Wechselwirkungen zu überprüfen, wurde die Varianzanalyse „ANOVA“ mit Messwiederholung verwendet. Diese Ergebnisse wurden durch post-hoc-Tests im Rahmen der ANOVA- Analyse genauer betrachtet und durch den t- Test sowie Wilcoxon-Test kontrolliert. Für die Untersuchung von Signifikanzen der Drug survival Analyse wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen Diagramme aufgestellt und der Log Rank Test angewendet. Ein p- Wert von < 0,05 galt als statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Alters – und Geschlechtsverteilung

Es wurden insgesamt 63 Patienten in die vorliegende retrospektive Untersuchung eingeschlossen. Einen Überblick über Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Krankheitshäufigkeit liefert Tabelle 6.

Tabelle 6: Geschlechts- und Alterscharakteristik des Patientenkollektivs

	PM & Jo-1-Sd	DM	Overlap	nicht klassifizierbar
Anzahl insgesamt n, %	33 (52,4)	23 (36,5)	4 (6,3)	3 (4,8)
davon weiblich	22	17	2	3
davon männlich	11	6	2	0
Mittleres Alter bei Erkrankung (Minimum- Maximum)	53,9 (28-75)	56,4 (15-84)	50,3 (14-78)	44 (36-56)

Betrachtet man das Alter der Erstmanifestation in 7 Altersgruppen (siehe Abbildung 2), so ist ein Unterschied zwischen den Entitäten bei den Patienten am Universitätsklinikum Halle erkennbar. Bei den Patienten mit PM ist eine Spitze in der sechsten Lebensdekade mit 11 Patienten zu verzeichnen. Betrachtet man den Altersgipfel der DM, findet sich dieser bei den eingeschlossenen Patienten in der achten Lebensdekade.

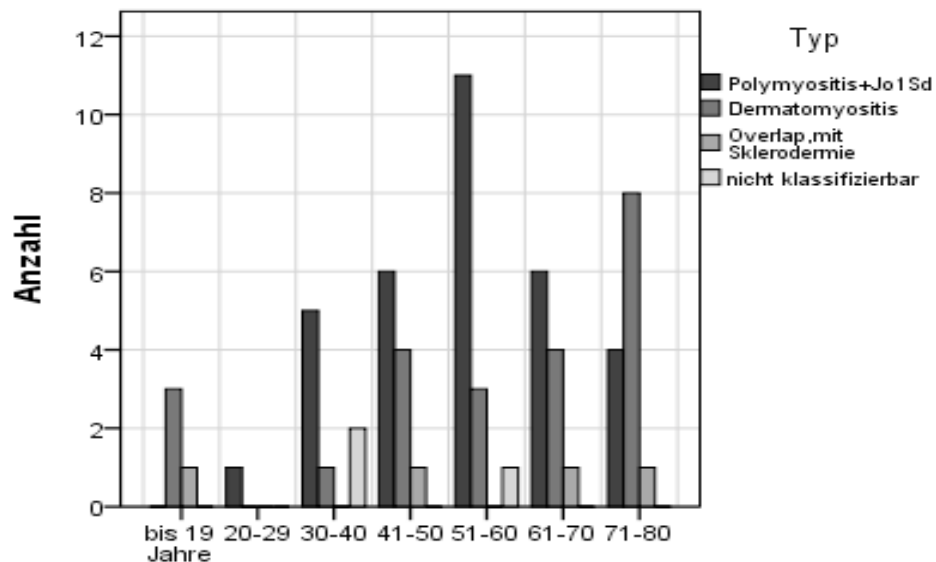


Abb 2: Erkrankungsalter bei Erstmanifestation der verschiedenen Subgruppen in sieben Altersgruppen

4.1.2. Autoantikörper

Von 23 an Dermatomyositis erkrankten Patienten hatten 6 (26%) ein negatives Antikörperprofil, 7 Patienten (30,4%) wiesen unspezifische antinukleäre Antikörper auf, 7 weitere Patienten waren Anti-Mi-2 positiv. Je ein Patient mit DM wies einen positiven Anti-Pm/ScI- Ak, einen positiven Anti- Ro-Ak sowie einen positiven Anti- U1/RNP- Ak auf. Eventuell fehlende Angaben wurden als negatives Antikörperprofil gewertet.

Die Gruppe der Patienten mit PM zeigte in 13 von 21 Fällen (61,9%) ein negatives Antikörperprofil. Weiterhin wiesen 5 von 21 Patienten (23,8%) ein unspezifisch positives ANA-Profil auf. Je 1 Patient dieser Gruppe (4,7%) besaßen einen positiven Ro-Ak, einen positiven Mi-2-Ak oder einen sonstigen, nicht näher bezeichneten Ak. Von 12 Patienten mit Jo-1-Syndrom wiesen zum Zeitpunkt der Erfassung 11 (91,7%) positive Jo-1-Ak auf und ein Patient (8,3%) einen positiven Ro-Ak. Anzumerken ist, dass die Gesamtsumme der Ak größer als die Stichprobe $n=12$, da 6 Jo-1-positive Patienten zusätzlich positive Ro-Ak aufwiesen und 1 Patient mit positiven Jo-1-Ak auch positive Ro-Ak und sonstige Ak aufwiesen.

Die 4 mit einem Overlap- Syndrom diagnostizierten Patienten waren Anti- Pm/ScI positiv, wobei ein Patient dieser Gruppe noch zusätzliche Anti-U1RNP und Anti-Mi-2-

Antikörper aufwies. Das Antikörperprofil der 3 nicht klassifizierbaren Myositiden zeigte zweimalig ein unspezifisches ANA- Muster sowie einmalig den Anti-U1RNP Antikörper.

4. 2. Diagnosesicherung

In Tabelle 7 sind die diagnostischen Mittel zur Diagnosesicherung tabellarisch dargestellt. Hierbei wird das Jo-1- Syndrom von der PM gesondert betrachtet.

Tabelle 7: Auswertung diagnostischer Parameter

	PM	Jo-1-Sd	DM	Overlap	n. klass.
Anzahl	21	12	23	4	3
Kreatinkinase					
erhöht (%)	95,2	100	82,6	100	66,7
nicht erhöht (%)	4,8	0	17,4	0	33,3
Mittelwert in $\mu\text{mol/l}$ s (Standardabweichung)	38,3 (44,2)	86,7 (84,1)	32,4 (50,8)	53,4 (75,6)	67 (105,4)
EMG					
nicht durchgeführt/ k.A. (%)	9,5	16,7	13	50	33,3
durchgeführt (%)	90,5	83,3	87	50	66,7
davon pathologisch bzw. im Verlauf (%)	84,2	90	70	50	100
davon unauffällig/unspezifisch (%)	15,8	10	30	50	0
MRT					
nicht durchgeführt/ k.A. (%)	42,9	33,3	52,2	50	66,7
durchgeführt (%)	57,1	66,7	47,8	50	33,3
davon pathologisch bzw. im Verlauf (%)	41,7	100	54,5	50	100
davon unauffällig/unspezifisch (%)	58,3	0	45,5	50	0
Muskelbiopsie					
nicht durchgeführt/ k.A. (%)	4,8	25	30,4	100	0
durchgeführt (%)	95,2	75	69,6	0	100
davon pathologisch bzw. im Verlauf (%)	85	88,9	87,5	0	100
davon unauffällig/unspezifisch (%)	15	11,1	12,5	0	0
Hautbiopsie					
nicht durchgeführt/ k.A. (%)	90,5	83,3	43,5	100	66,7
durchgeführt (%)	9,5	16,7	56,5	0	33,3
davon pathologisch bzw. im Verlauf (%)	0	100	84,6	0	0
davon unauffällig/unspezifisch (%)	100	0	15,4	0	100

4.2.1. Kreatinkinase

Von allen 63 Patienten mit IIM wiesen 57 Patienten mit gesicherten Diagnosen eine erhöhte CK auf. Dies entspricht einer Sensitivität von 90,5%.

4.2.2. Elektromyographie

In 84 %, also bei 53 von 63 Patienten aller IIM konnte eine EMG als apparativer diagnostischer Parameter erfasst werden. Von den dokumentierten Ergebnissen waren 79 % pathologisch.

4.2.3. Magnetresonanztomographie

Diese bildgebende Diagnostik wurde in 34 Fällen aller IIM durchgeführt (54%). Von diesen konnte in 21 MRT-Untersuchungen myositistypische Veränderungen festgestellt werden, was einer Sensitivität von 61,8% entspricht.

4.2.4. Muskelbiopsie

In den meisten Fällen wurde eine Muskelbiopsie als Standard für die Diagnosesicherung der Myositis durchgeführt. Bei den Polymyositiden konnte eine Sensitivität von 85% erreicht werden, bei Patienten mit Jo-1-Syndrom von 89% und bei Patienten mit einer DM von 87,5%. Dies entspricht einer Gesamtsensitivität aller IIM für Myositis- typische Befunde von 88%.

4.2.5. Hautbiopsie

Für die Absicherung der Verdachtsdiagnose DM wurde in 56,5% eine Hautbiopsie als diagnostisches Mittel eingesetzt. Dabei ist eine Sensitivität von 84,6% der untersuchten Proben zu registrieren. Auch bei Patienten mit anderen myositischen Diagnosen wurde in einigen Fällen eine Hautbiopsie zur weiteren Diagnosenklärung eingesetzt.

4.3. Organbeteiligungen

In folgender Tabellenübersicht sind die verschiedenen Organbeteiligungen in den einzelnen Erkrankungsgruppen dargestellt. Dabei wird das Jo-1-Syndrom als eigene Entität aufgrund des hohen Anteils in der Lungenbeteiligung aufgeführt.

Tabelle 8: Häufigkeit der Organbeteiligungen

	PM	Jo-1-Sd	DM	Overlap	n. klass.
Anzahl	21	12	23	4	3
Muskelbeteiligung					
Schwäche (%)	100	100	91,3	75	66,7
Myalgien (%)	0	0	8,7	25	33,3
keine (%)	0	0	0	0	0
Hautbeteiligung					
vorhanden (%)	0	33,3	95,7	50	33,3
nicht vorhanden/ k.A. (%)	100	66,7	4,3	50	66,7
Lungenbeteiligung					
Vorhanden (%)	0	83,3	13	75	0
nicht vorhanden/ k.A. (%)	100	16,7	87	25	100

Bei allen Patienten mit einer PM sowie dem Jo-1- Syndrom wurde eine Muskelschwäche beschrieben. Bei 2 von 23 Patienten mit DM fielen primär Myalgien auf.

4.3.1. Hautbeteiligung

In der Erkrankungsgruppe DM ist die Hautbeteiligung als häufigste Organmanifestation neben einer Muskelschwäche zu erkennen. Nur einer von 23 Patienten wies bei Diagnosestellung keine Hautzeichen auf. In 4 von 12 Fällen der Jo-1- Syndrome, bei 2 von 4 diagnostizierten Overlap-Syndromen sowie ein von drei Fällen mit nicht klassifizierbarer Myositis sind Hautbeteiligungen beschrieben (siehe Tabelle 8). In Abbildung 3 sind die Hautbeteiligungen für alle Krankheitsklassen näher beschrieben. Die Summe aller Hautbeteiligungen ist mit 39 größer als die Zahl der Patienten (31), da 7 Patienten mehr als eine Manifestation aufwiesen. Als häufigste Hauterscheinung wurde ein Exanthem (n=27) dokumentiert. Danach folgend war ein Auftreten von Gottron'schen Papeln sowie anderen, selteneren Hautmanifestationen wie beispielsweise akrale Ulzera, Erosionen und infiltrierte Erytheme. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass bei Patienten, die eine andere myositische Erkrankung als DM aufwiesen, vor allem unspezifische Exantheme sowie „Andere“ Hautmanifestationen beschrieben wurden.

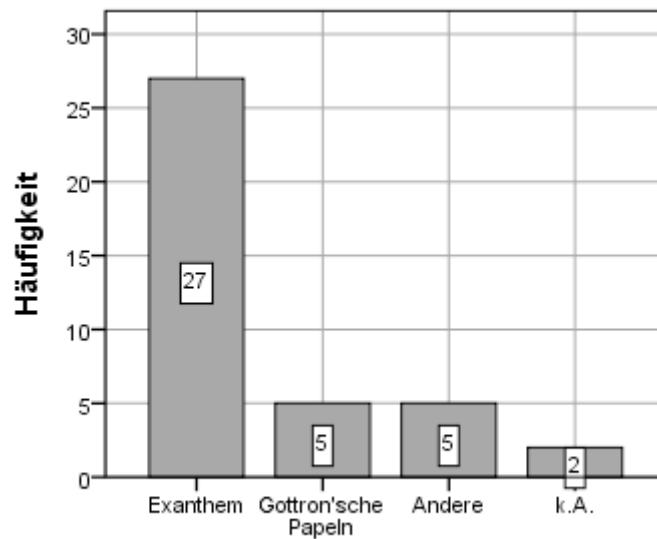


Abb 3: Vorhandene Hautbeteiligung (n=39) in allen Diagnosen
 k A: = Hautbeteiligung vorhanden, jedoch nicht näher bezeichnet

4.3.2. Lungenbeteiligung

Hierbei ist ein überdurchschnittlich hoher Anteil in der Erkrankungsgruppe Jo-1-Syndrom zu erkennen. Bei den anderen Subtypen ist in manchen Fällen eine pulmonale Beteiligung beschrieben (siehe Tabelle 8).

Für die 16 Patienten aller betroffenen Diagnosegruppen wurden die Lungenbeteiligungen (zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung) detaillierter aufgeführt. Da 5 Patienten mehrere Manifestationen aufwiesen, ist die Summe aller Lungenbeteiligungen (n=24) größer als 16. Als häufigste Manifestation wurde eine pulmonale Fibrose bei 12 von 24 Lungenbeteiligungen diagnostiziert. Eine Alveolitis wurde in 7 und eine pulmonale Hypertonie in 4 von 24 Fällen beschrieben. Ein Patient wies eine nicht näher bezeichnete pulmonale Beteiligung auf.

4. 4. Auswertung der Therapiezyklen

4.4.1. Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der 112 Therapiezyklen kamen 2 Strategien zur Anwendung. Auf der einen Seite wurden die 5 häufigsten Medikamentengruppen zusammengefasst, auf der anderen die *first-line*, *second-line* und *third-line-therapy* betrachtet. In der Subgruppe

Polymyositis und Jo-1- Syndrom wurden bei 33 Patienten insgesamt 65 Therapiezyklen beschrieben. Bei 23 Patienten mit diagnostizierter Dermatomyositis sind 36 Therapiezyklen dokumentiert. In 4 Fällen mit einem Overlap-Syndrom sind insgesamt 8 Zyklen vorhanden. Die Patienten mit nicht klassifizierbarer Myositis bekamen je einen Therapiezyklus. Somit wurden im Mittelwert etwa 2 Therapiezyklen pro Patient beschrieben.

Tabelle 9 stellt eine Übersicht über die 5 (von initial 17) am häufigsten angewendeten Medikamentengruppen in allen Erkrankungsgruppen dar. Die Medikamentengruppe „Sonstige“ fasst folgende Immunsuppressiva zusammen: Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Immunglobuline, Rituximab und Cellcept.

Tabelle 9: Übersicht der 5 häufigsten Medikamentengruppen der IIM

	Polymyositis + Jo-1-Sd ¹⁾ (%)	Dermatomyositis ²⁾ (%)	Overlap-syndrom ³⁾ (%)	nicht klassifizierbar ⁴⁾ (%)
1: Methotrexat n= 24	10 (41,7)	11 (45,8)	2 (8,3)	1 (4,2)
2: Azathioprin n= 38	24 (63,2)	11 (28,9)	2 (5,3)	1 (2,6)
3: Steroide n= 9	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)	0
4: Sonstige n= 22	14 (63,6)	6 (27,3)	2 (9,1)	0
5: Kombinationstherapien n=19	13 (68,4)	4 (21,1)	1 (5,3)	1 (5,3)

1) insgesamt 65 Therapiezyklen bei 33 Patienten mit PM/ Jo-1-Syndrom

2) insgesamt 36 Therapiezyklen bei 23 Patienten mit DM

3) insgesamt 8 Therapiezyklen bei 4 Patienten mit Overlap- Syndrom

4) insgesamt 3 Therapiezyklen bei 3 Patienten mit nicht klassifizierbarer Myositis

Die Gründe für das Ab - oder Umsetzen der Therapie in den 5 Medikamentengruppen sind in Tabelle 10 für alle erfassten Myositiden dargestellt. Sind die Therapiezyklen nicht aufgeführt, so wurde die Therapie bei Datenaufnahme fortgeführt. In 58% aller MTX-Zyklen und in 50% aller Azathioprin-Zyklen wurde die Therapie weitergegeben. In den anderen 3 Medikamentengruppen wurde die Medikation in weniger als 50% fortgeführt. Auffällig ist die deutlich niedrigere Rate an Wirkungslosigkeit in der Mtx-Gruppe im Vergleich zu den anderen 4 Gruppen. Desweiteren wird eine Remissionsrate von etwa 10% in den ersten 4 Medikamentengruppen deutlich; nur bei Kombinationstherapien konnte keine Remission erreicht werden.

Die Dauer der Einnahme bleibt in dieser Übersicht unberücksichtigt und soll im weiteren Kapitel (4.4.2) besprochen werden.

Tabelle 10: Gründe des Ab- /Umsetzens der Therapie in den 5 Medikamentengruppen

	Wirkungslosigkeit (%)	Nebenwirkungen (%)	Remission (%)	Andere ¹⁾ (%)
Methotrexat n=24	2 (8,3)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)
Azathioprin n=38	11(28,9)	4 (10,5)	3 (7,9)	1(2,6)
Steroide n=9	6 (66,7)	0	1 (11,1)	0
Sonstige n=22	6 (27,3)	4 (18,2)	2 (9,1)	3 (13,6)*
Kombinationstherapien n=19	6 (31,6)	4 (21,1)	0	2 (10,5)

¹⁾ = Kumulative Dosis bei Cyclophosphamid*, Ereignis Tod, Pause aufgrund Zytostatikaeinnahme, auf eigenen Wunsch

Eine Übersicht über die in zeitlicher Abfolge durchgeführten Behandlungsstrategien (*first-line, second-line, third-line-therapy*) in den Erkrankungsklassen gibt Tabelle 11. Die einzeln aufgelisteten Medikamente, welche in den 3 Behandlungsstrategien zur Anwendung kamen, sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 11: Übersicht der Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie der IIM

	Polymyositis + Jo-1-Sd (%)	Dermatomyositis (%)	Overlap-syndrom (%)	nicht klassifizierbar (%)
1: first-line-therapy n=63	33 (52,3)	23 (36,5)	4 (6,3)	3 (4,8)
2: second-line-therapy n=25	13 (52)	8 (32)	4 (16)	0
3: third-line therapy n=24	19 (79,2)	5 (20,8)	0	0

Tabelle 12: Übersicht der einzelnen Medikamente in den Behandlungsstrategien

	first-line-therapy n= 63	second-line-therapy n= 25	third-line-therapy n= 24
Steroide	8	1	0
Methotrexat	12	10	2
Azathioprin	28	7	3
Cyclosporin A	0	1	2
Cellcept	0	0	3
Cyclophosphamid	4	3	0
Rituximab	0	0	3
Immunglobuline	3	1	2
Kombinationstherapien ¹⁾	8	2	9

¹⁾ aus 2, maximal 3 Präparaten, insgesamt 9 dokumentierte Kombinationstherapien

Die Gründe für das Ab- bzw. Umsetzen einer Behandlungsstrategie in allen Myositisformen sind in Tabelle 13 dargestellt. 56% der *second-line*-Behandlungen wurden zum Zeitpunkt der Datenerfassung fortgeführt, dagegen nur in je 41% der *first*- und *third-line-therapy*. Die höchste Remissionsrate konnte in der *first-line-therapy* erzielt werden, wobei in der 3. Behandlungsstrategie in keinem dokumentierten Fall eine Remission erreicht wurde.

Tabelle 13: Gründe des Ab-/Umsetzens der Therapie in den 3 Behandlungsstrategien

	Wirkungs- losigkeit (%)	Nebenwir- kungen (%)	Remis- sion (%)	Andere ¹⁾ (%)
1: first-line-therapy n=63	17 (27)	7 (11,1)	6 (9,5)	7 (11,2)*
2: second-line-therapy n=25	5 (20)	4 (16)	2 (8)	0
3: third-line therapy n=24	9 (37,5)	5 (20,8)	0	0

1) = Kumulative Dosis bei Cyclophosphamid* (3), Ereignis Tod, Pause aufgrund Zytostatikaeinnahme, auf eigenen Wunsch

4.4.2. Drug survival der Medikamentengruppen

Aufgrund der unterschiedlichen Einnahmedauer der verschiedenen Medikamentengruppen wurde in folgenden Diagrammen für die 5 häufigsten Medikamentengruppen (Abb. 4) und für *first*-, *second*-, und *third-line therapy* (Abb. 5) die durchschnittliche Einnahmedauer dargestellt. Dabei wurden Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, Erkrankungsgruppe oder zusätzliche Organmanifestationen nicht berücksichtigt. Die zensierten Daten stellen eine Fortführung der Medikamentengabe dar.

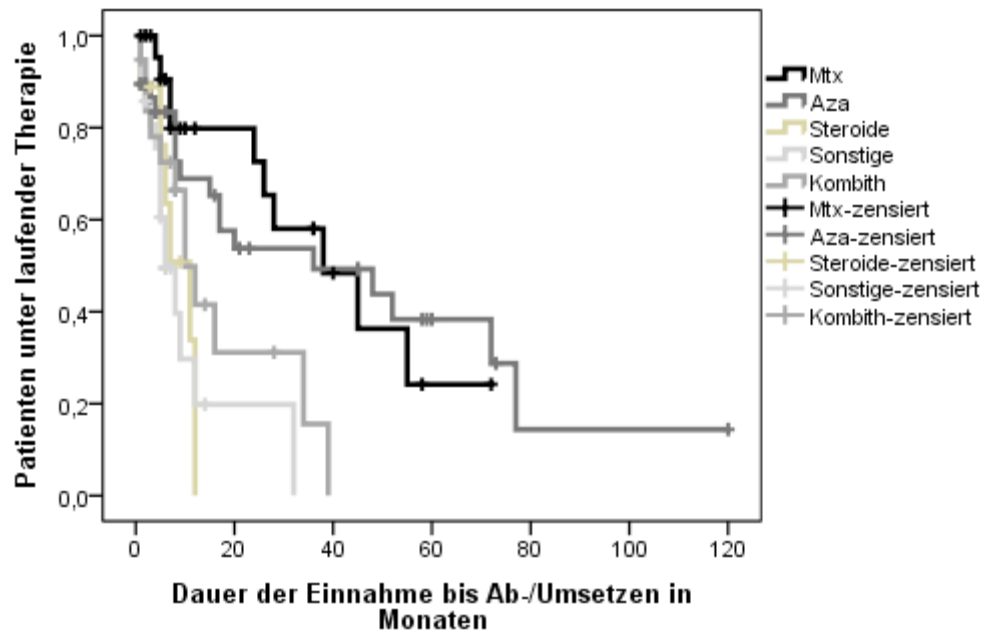


Abb. 4: Drug survival der 5 häufigsten Medikamentengruppen

In Abbildung 4 ist zu erkennen, dass die Medikamente Azathioprin und Methotrexat länger als die anderen 3 Gruppen eingenommen wurden. Nach dem Log rank Test mit 4 Freiheitsgraden gibt es einen signifikanten Unterschied in der Dauer der Anwendung zwischen den 5 Medikamentengruppen ($p < 0,005$). Die Hauptgründe für Ereignisse sind aus Tabelle 10 zu entnehmen: Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen eines Immunsuppressivums.

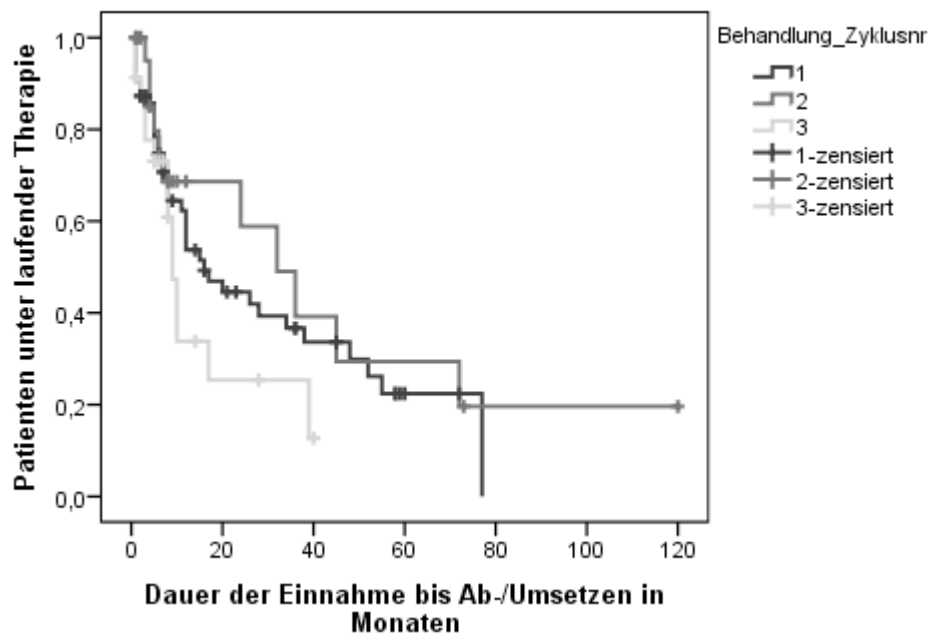


Abb. 5: Drug survival der 3 Behandlungsstrategien

In Abbildung 5 wird deutlich, dass tendenziell in der *second-line-therapy* nach längerer Einnahmedauer eine Fortführung der Therapie bei Datenaufnahme möglich war. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Einnahmedauer in den Behandlungszyklen.

4.4.3. Vergleich der Effizienz der Medikamentengruppen durch Paaranalysen

Für den Vergleich der Medikamentengruppen wurden aufgrund der sonst geringen Fallzahlen die myositischen Formen zusammengefasst. Auch blieben wiederum Einflussfaktoren wie Geschlecht, Erkrankungsalter oder spezifische Organmanifestationen unberücksichtigt. Als Grundlage der Auswertung diente die ANOVA-Analyse mit Messwiederholung. So konnten Aussagen zum zeitlichen Verlauf (Interpretation von Innersubjektfaktoren), Wechselwirkungseffekten sowie zu Unterschieden der einzelnen Medikamentengruppen (Interpretation Zwischensubjektfaktoren) getroffen werden. Aufgrund meist fehlender Angaben zu Verläufen der apparativen diagnostischen Mittel (bildgebende Diagnostik, Lungenfunktionstest), wurden in der Auswertung Laborwerte sowie der Verlauf der Kraftgrade an Anfang und Ende des Therapiezyklus ausgewertet.

Vergleich der 5 häufigsten Medikamentengruppen:

Zuerst wird folgend die Auswertung der 5 am häufigsten verabreichten Medikamente/Medikamentengruppen betrachtet.

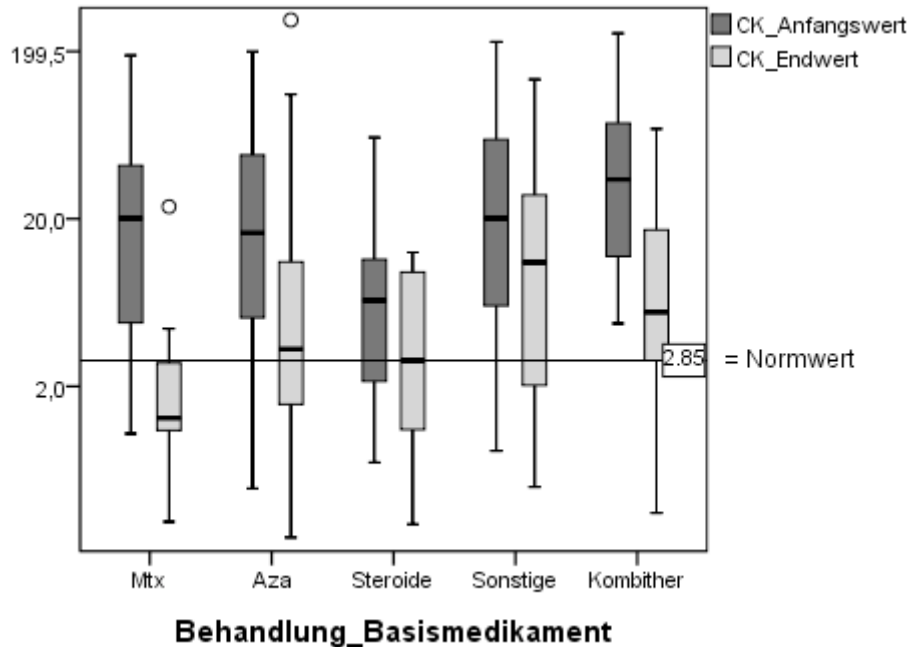


Abb. 6: CK- Verlauf der 5 Medikamentengruppen, Werte in µmol/l

Für den Verlauf der Kreatinkinase (siehe Abb. 6) gibt es einen signifikanten zeitlichen Effekt ($p < 0,0005$). Die Medikamentengruppen unterscheiden sich bezüglich der CK-Veränderung, jedoch wird der Signifikanznachweis knapp verfehlt ($p = 0,056$). Paarweise Vergleiche zwischen je 2 Medikamentengruppen zeigten keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,5$). Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so lässt sich eine signifikante CK-Verbesserung für Methotrexat (Median: von 16,6 auf 1,3 µmol/l, $p < 0,0005$), Azathioprin (Median: von 14,4 auf 3,9 µmol/l, $p < 0,005$) und Kombinationstherapien (Median: von 34,2 auf 5,5 µmol/l, $p < 0,005$) zeigen. Dagegen sind die CK-Verläufe der Steroide (Median : von 6,5 auf 2,9 µmol/l) sowie sonstigen Monotherapien (Median: von 13,6 auf 8,4 µmol/l) nicht signifikant.

Der CRP-Verlauf wird in Abbildung 7 dargestellt. Es ist deutlich, dass eine tendenzielle Verbesserung der Werte aufgrund eines entzündungshemmenden Effekts aller Immunsuppressiva, ausgenommen der alleinigen Steroid- Therapie, besteht. Signifikanzen werden weder im zeitlichen Verlauf ($p = 0,176$) noch zwischen den

Medikamentengruppen ($p=0,06$) gesehen.

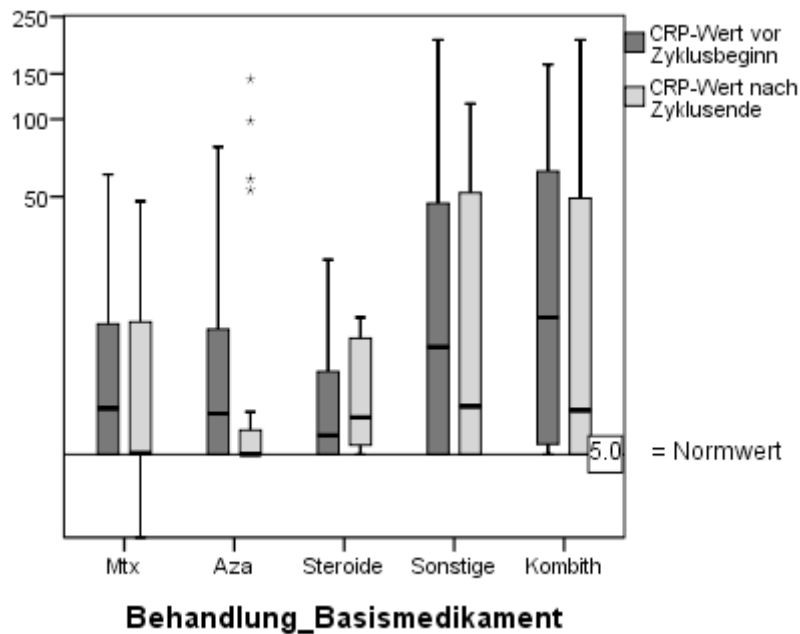


Abb. 7: CRP- Verlauf der 5 Medikamentengruppen, Werte in mg/l

Betrachtet man die Auswertung der ALAT- Werte, so wird zuerst deutlich, dass viele Werte außerhalb des Normbereichs dem Grenzwert ($< 0,74 \mu\text{mol/l}$) nahe lagen. Es existiert ein zeitlicher signifikanter Effekt ($p<0,005$) der Werte, in allen Gruppen ist eine Verbesserung der Werte abgrenzbar, wobei Signifikanzen für Methotrexat, Azathioprin, Steroide und Kombinationstherapien bestehen. Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede ($p=0,179$).

Hämoglobinverläufe wurden in der Auswertung aufgrund der unterschiedlichen Referenzbereiche für weibliche und männliche Patienten getrennt betrachtet. Während bei Patientinnen die Hb-Werte meist im Referenzbereich lagen, wurde bei den männlichen Myositis-Patienten häufig Anämien dokumentiert. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist signifikant ($p<0,05$). Dagegen ist weder ein zeitlicher Effekt noch ein Unterschied zwischen den Medikamentengruppen abgrenzbar.

Bei der Auswertung der Kreatininwerte, Alkalische Phosphatase, Thrombozyten- und Leukozytenverläufe in den 5 Medikamentengruppen fallen Werte auf, die sich außer wenigen Ausreißern im Normbereich befinden. Unterschiede zwischen den Gruppen und im zeitlichen Verlauf traten nicht auf.

Der Verlauf der Kraftgrade wird im Fehlerbalkendiagramm (Abb. 8) dargestellt.

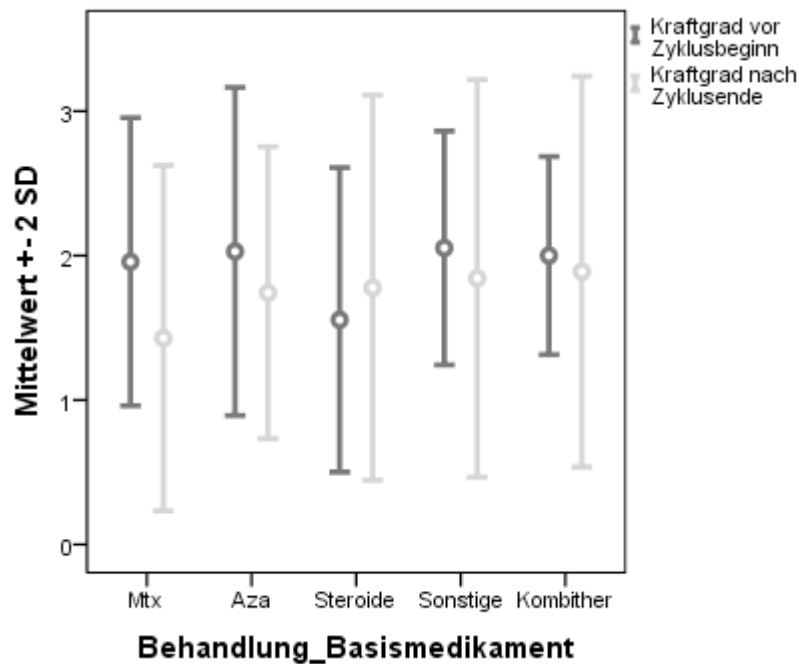


Abb. 8: Verlauf der Kraftgrade in den 5 Medikamentengruppen

(1= Normalbefund, 2= leichte Muskelschwäche, 3= erhebliche, progressive Muskelschwäche)

Für den Verlauf der Kraftgrade gibt es einen signifikanten zeitlichen Effekt ($p < 0,05$). Ein Unterschied zwischen den Medikamentengruppen ist jedoch nicht abzugrenzen ($p = 0,212$). Auch in paarweisen Vergleichen konnten keine signifikante Veränderungen nachgewiesen werden. Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so lässt sich eine signifikante Kraftgrad-Verbesserung für Methotrexat ($p < 0,005$) und Azathioprin ($p < 0,05$) darstellen. Für sonstige Monotherapien und Kombinationstherapien konnten nur tendenzielle Verbesserungen gezeigt werden. Im Gegensatz dazu führen Steroide zu einer tendenziellen Verschlechterung der Kraft.

Vergleich der *first- /second- /third- line therapy*:

Die Auswertung nach den Behandlungszyklen (*first-, second-, third- line- therapy*) ist folgend, in graphischer und summarischer Form, dargestellt.

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Kreatinkinase. Hierbei ist ein signifikanter zeitlicher Effekt ($p < 0,005$) zu sehen. Zwischen den Therapiezyklen existiert kein signifikanter

Unterschied ($p=0,24$). Auch paarweise Vergleiche ergaben keine signifikanten Resultate. Betrachtet man die einzelnen Zyklen, so wird eine signifikante CK-Verbesserung für die *first-line-therapy* (Median: von 18,5 auf 2,28 $\mu\text{mol/l}$, $p<0,005$) und *third-line-therapy* (Median: von 10,1 auf 8,36 $\mu\text{mol/l}$, $p<0,05$) beobachtet. Obwohl man es dem Boxplot-Diagramm optisch zufolge erwarten würde, besteht in der *second-line-therapy* zwar eine CK-Verbesserung (Median: von 9,7 auf 2,97 $\mu\text{mol/l}$), allerdings wird das Signifikanzniveau verfehlt ($p=0,67$).

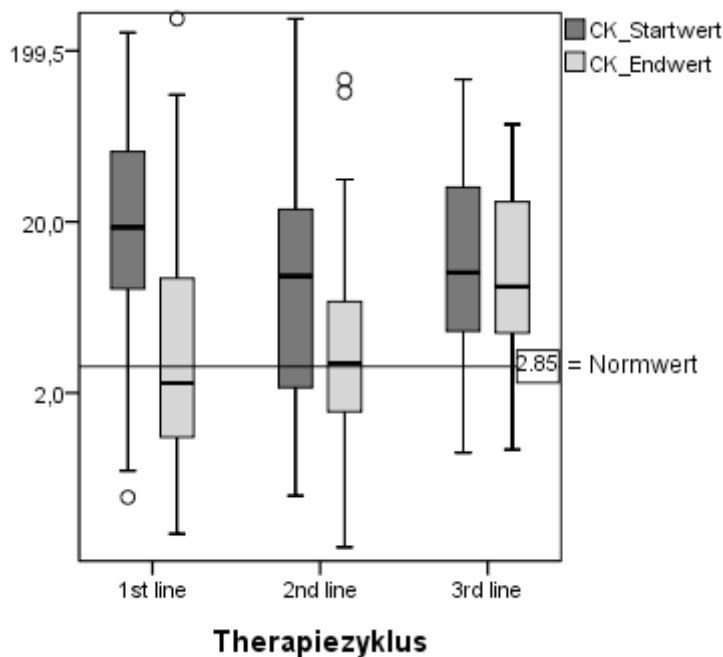


Abb. 9: CK- Verlauf der 3 Therapiezyklen, Werte in $\mu\text{mol/l}$

Der CRP-Verlauf wird in Abbildung 10 dargestellt. Es wird deutlich, dass eine Verbesserung der Werte in den ersten beiden Behandlungsstrategien zu verzeichnen ist, in dem 3. und eventuell folgenden Behandlungszyklen ist ein Anstieg der CRP-Werte zu sehen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ist vorhanden ($p<0,05$), wobei nach paarweisen Vergleichen nur ein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und dritten Behandlungszyklus ($p<0,05$) besteht.

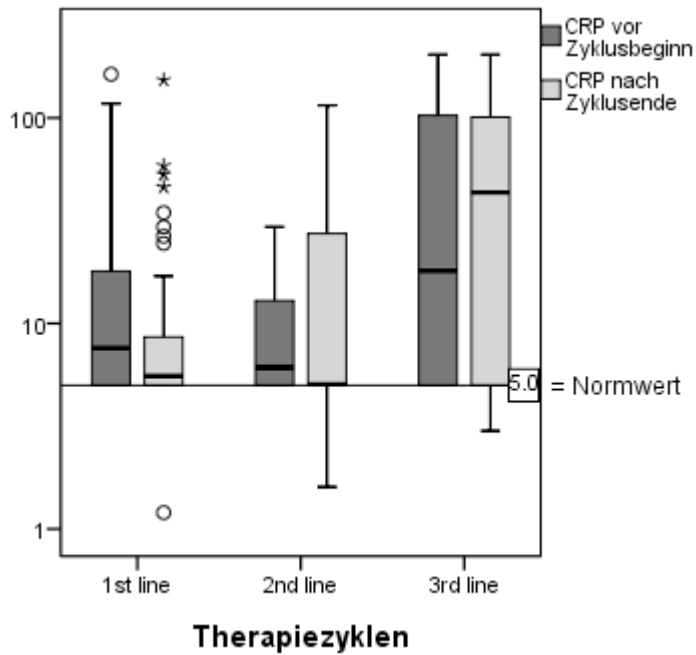


Abb. 10: CRP- Verlauf der 3 Therapiezyklen, Werte in mg/l

Die Auswertung der ALAT- Werte ergibt einen zeitlichen signifikanten Effekt ($p < 0,05$), vor allem in der *first-line-therapy* kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Werte in den Referenzbereich (Median: von 1,33 auf 0,65 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,005$). Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,2$).

Im Leukozytenverlauf wird deutlich, dass im Gegensatz zu den 5 am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen Unterschiede zwischen den 3 Behandlungsgruppen bestehen. Im 3. Behandlungszyklus gibt es viele Werte oberhalb des Referenzbereichs vor Beginn und nach Zyklusende. Somit kommt ein signifikanter Unterschied zwischen dem Leukozytenverlauf der *first-line-* und der *third-line-therapy* ($p < 0,05$) zustande.

Hämoglobinverläufe wurden auch in der Auswertung der 3 Behandlungszyklen für weibliche und männliche Patienten getrennt betrachtet. Abermals ist zwischen den Geschlechtern der Hämoglobinverlauf signifikant verschieden ($p < 0,005$). Ein zeitlicher Effekt und ein Unterschied zwischen den 3 Strategien ist jeweils nicht abgrenzbar.

Bei der Auswertung der Kreatininwerte, Alkalische Phosphatase und Thrombozytenwerte in den 3 Behandlungszyklen befinden sich die Werte außer

wenigen Ausreißern im Normbereich, so dass auch hier die berechneten, nicht signifikanten Unterschiede vernachlässigt werden können.

Die Kraftgrad-Verbesserungen in den 3 Behandlungszyklen sind in Abbildung 11 dargestellt. Es existiert ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf ($p < 0,05$) sowie zwischen den Behandlungszyklen ($p < 0,05$). Eine signifikante Verbesserung innerhalb der Zyklen wird nur in der *first-line-therapy* deutlich ($p < 0,005$), in der *second-* und *third-line-therapy* bestehen tendenzielle Verbesserungen.

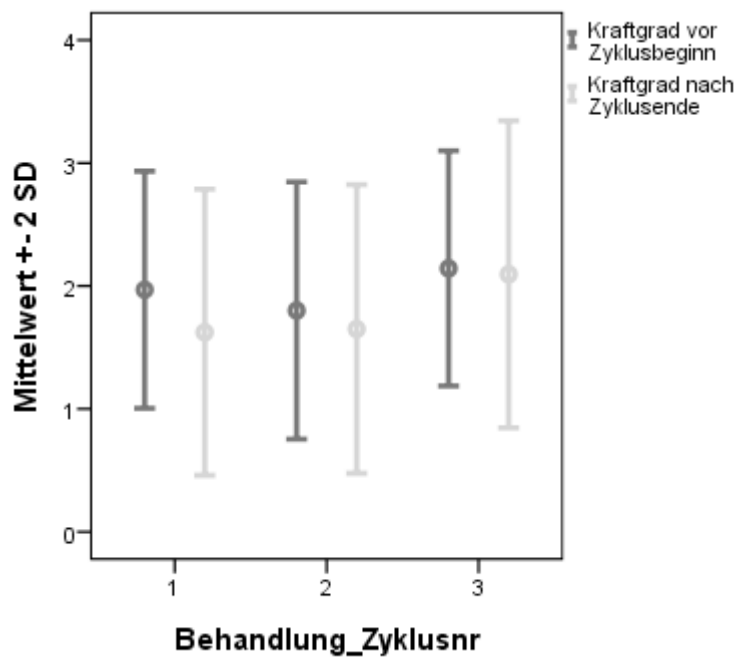


Abb. 11: Verlauf der Kraftgrade in den 3 Behandlungszyklen (1= Normalbefund, 2= leichte Muskelschwäche, 3= erhebliche, progressive Muskelschwäche)

5. Diskussion

5.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Untersuchung umfasst Daten zu 63 Patienten mit idiopathisch inflammatorischen Myopathien. Davon wurden in unserer Arbeit 33 Patienten mit PM und Jo-1- Syndrom, 23 Patienten mit DM, 4 Patienten mit Overlap-Syndrom und 3 Patienten mit nicht klassifizierbarer Myositis diagnostiziert. Es ist anzumerken, dass bis heute keine einheitlichen Klassifikationskriterien existieren. Rezente Studien berücksichtigen nur teilweise die modifizierten Kriterien von *Targoff et al* sowie *Tanimoto et al* [25, 27], so dass große Unterschiede in den Prävalenzangaben der einzelnen Subgruppen bestehen. In Tabelle 14 sind für die Untergruppen DM und PM Charakteristika von vergleichenden, ebenfalls retrospektiven Studien aufgestellt. Epidemiologische Studien zu IIM sind selten, so dass Tendenzen, jedoch keine eindeutigen Daten demonstriert werden können. 5 Vergleichsstudien beschrieben eine stärkere Prävalenz der Gruppe DM [50-54]. In Review-Artikeln ist ein Geschlechterverhältnis (weiblich: männlich) für alle IIM von 2:1 angegeben. [4,5,7,26] Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Das Overlap- Syndrom wird selten als eigene Entität betrachtet. In unserer Arbeit sind 4 Patienten erkannt worden, je 2 weibliche und 2 männliche Patienten. In der Literatur wird bei den Overlap-Syndromen eine deutliche weibliche Prädominanz beschrieben, die Angaben reichen von 1,7:1 bis 18,5:1. Weiterhin besteht in der Literatur Konsens über das sichtlich jüngere Erkrankungsalter. In 4 Vergleichsstudien reicht das mittlere Alter von 38,3 bis 42,9 Jahren. [17,50,51,55] In unserer Arbeit ist der Mittelwert bei 50,3 Jahren, niedriger als bei den Entitäten DM und PM.

Tabelle 14: Vergleich der Patientencharakteristika bei Erstdiagnose (7 Studien)

Studie	Aktuelle Studie	Singapur [55] 1993	China [50] 2011	Kanada [51] 1996	Japan [52] 2007	Taiwan [53] 2011	Michigan, USA [54] 2012
Fallzahl	63	75	188	30	23	1303	160
PM (%)	33(52,4)	22(29,3)	41(21,8)	8(27)	9(39,1)	500(38,4)	77(48)
♀:♂	2:1	2,6:1	2,4:1	3:1	3,5:1	2,4:1	3,5:1
Alter: Ø	53,9	54,9	44,9	(Median:49)	54	49,2	49,7
DM (%)	23(36,5)	21(28)	100(53,2)	9(30)	14(60,9)	803(61,6)	83(52)
♀:♂	2,8:1	2:1	1,8:1	1,25:1	2,5:1	2,23:1	3,3:1
Alter: Ø	56,4	46,3	44,9	(Median:42)	54	44	47,2

Das Autoantikörperprofil der Patienten unserer Studie lässt sich mit den Literaturdaten vergleichen. Charakteristische Antikörper in unserer Arbeit wie auch in der erhältlichen Literatur sind Anti-Jo-1 für das Antisynthetase-Syndrom, Anti-Mi-2 für die Dermatomyositis sowie Anti-PmScl und Anti-U1snRNP für das Overlap-Syndrom [15, 17, 19, 26]. Alle 4 Patienten mit Overlap-Syndromen wiesen positive Autoantikörper auf. In einer ungarischen Arbeit mit 39 diagnostizierten Overlap-Syndromen ist das Auftreten von Autoantikörpern in 61,5%, signifikant höher als bei anderen Myositiden, beschrieben [17, 55]. Die unterschiedliche Methodik der Labore und Betrachtungsweise der Zugehörigkeit der Antikörper zu den einzelnen Subgruppen der Myositiden sind beim Vergleich des Antikörperprofils zu berücksichtigen. In der vorliegenden Untersuchung wurden beispielsweise keine anderen Antisynthetase-Antikörper als Anti-Jo-1 betrachtet. Das aktuelle Laborspektrum des Universitätsklinikum Halle wurde im Jahr 2003 erweitert. Vor diesem Zeitpunkt waren zum Beispiel Nachweise von Mi-2-Antikörpern nicht zu führen. Da die meisten Erstdiagnosen vor 2003 stattfanden, könnte ein Teil der Patienten in der Autoantikörper-Diagnostik nicht erfasst werden sein.

5.2. Diagnosestellung

Bei den Patienten unserer Stichprobe wurde die Diagnose anhand folgender Parameter gesichert: die Kreatinkinase, die Elektromyographie, die Muskelbiopsie und die Magnetresonanztomographie. Eine Hautbiopsie wurde bei der Dermatomyositis sowie unklaren Krankheitsbildern eingesetzt. In der Literatur sind diagnostische Charakteristika häufig für alle IIM zusammengefasst. Die Kreatinkinase ist dabei bei Erstdiagnose in 83 bis 91% [51, 52, 55, 56- 58] im Vergleich zu unserem Wert von 90,5% erhöht. Die Angaben für eine positiv befundete Elektromyographie bei allen Myositiden variieren in der Literatur von 79 bis 90% [51, 55, 56- 58]. Die Sensitivität in unserer Arbeit liegt im Vergleich für alle Myositiden bei 79%. In der Literatur wird eine Sensitivität für die Muskelbiopsie in verschiedenen Studien von 75 bis 92% angegeben [48, 51, 55-58]. Dazu entsprechend liegt diese in unserer Arbeit bei 88%. Die Ergebnisse der durchgeführten MRT- Untersuchungen konnte nur mit einer Studie von *Reimers et al.* von 1993 verglichen werden. Dabei wurde eine hohe Sensitivität von 96% für MRT-Ergebnisse bei 58 Patienten mit IIM im Gegensatz zu unserer Studie (61,8%) beobachtet [38]. Dieses Ergebnis sollte jedoch kritisch betrachtet werden. In

der Vergleichsstudie zählten bereits unspezifische Veränderungen zu einem positiven Befund. Es wird deutlich, dass außer für die MRT-Ergebnisse die Sensitivität der diagnostischen Parameter unserer Arbeit mit den Referenzbereichen der vorhandenen Literatur übereinstimmen. Die Bestimmung von Sensitivitäten ist allerdings primär Aufgabe von prospektiven Studien. Die Vergleichsliteratur sowie unsere Arbeit sind jedoch retrospektive Erhebungen, so dass die Angaben eingeschränkt beurteilbar sind. Die pathologischen Befunde könnten beispielsweise in anderen Krankenhäusern erfasst worden sein und wurden in unserem Klinikum nicht wiederholt. Retrospektive Daten werden meist über einen längeren Zeitraum erhoben, so wie auch in unserer Studie. In dieser Zeit können sich Klinikstandards geändert haben.

Wie in unserer Stichprobe ist auch in der Literatur [50,54] der durchschnittliche CK-Wert bei PM höher als bei DM. Dabei wurde das Jo-1-Syndrom in unserer Arbeit der PM zugeordnet. In der erhältlichen Literatur sind Zuordnungen des Jo-1-Syndroms zur PM, aber auch zum Overlap-Syndrom zu finden.

Hautbiopsien wurden in 56,5% unserer DM-Patienten durchgeführt, wobei eine Sensitivität von 84,6% für einen dermatomyositistypischen Befund zu verzeichnen ist. Auch in der Literatur ist beschrieben, dass vor allem bei unklaren Hautbefunden eine Biopsie entnommen wurde, da es eine relativ einfache und wenig invasive Methode zur Diagnosesicherung darstellt [29]. Vergleichende Zahlen zur Durchführung oder Sensitivität sind nicht vorhanden.

5.3. Organbeteiligungen

In dieser Arbeit sind Organbeteiligungen für jedes Krankheitsbild betrachtet worden. Dabei wurden seltene Manifestationen wie Herzbeteiligungen [24] sowie zusätzliche Organbeteiligungen bei Overlap-Syndromen wie eine Systemische Sklerose oder ein SLE nicht erfasst. Wie bei den IIM zu erwarten, geht die Symptomatik in 94% aller 63 Patienten dieser Studie mit einer Muskelschwäche einher. Dies steht im vergleichbaren Verhältnis zu den Ergebnissen der Literatur; die Angaben streuen von 87 bis 100% [51, 55-57].

In Bezug auf die Hautbeteiligung bei der DM waren auch in unserer Stichprobe die in der Literatur typischen Hautsymptome Rash, Exantheme und Gottron'sche Papeln [29] am häufigsten vorhanden. Eine weitere Aufspaltung der Hautbeteiligungen in die für die DM beschriebenen Symptome war aufgrund lückenhafter Krankenakten nicht

möglich. In 2 Vergleichsstudien wird für die DM ein Auftreten von 100%, für das Overlap-Syndrom eine Häufigkeit von 77% einer Hautbeteiligung angegeben [55,57]. Das Jo-1 Syndrom wurde in der Auswertung der Organbeteiligung aufgrund der starken Lungenbeteiligung als eigene Entität betrachtet. In 83,3% dieser Fälle ist eine Manifestation der Lunge, häufig die vielfach beschriebene Interstitielle Lungenerkrankung, aufgetreten. Eine ungarische Studie von 2010 mit 169 Patienten mit Myositiden demonstrierte den Zusammenhang von untersuchten Antikörpern mit der gebotenen Klinik [17]. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation von Jo-1 Antikörpern mit Interstitieller Lungenerkrankung. Weiterhin wurde in dieser Arbeit betont, dass auch andere Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper charakteristischen Organmanifestationen zugeordnet sind. Beispielsweise waren Anti-SS-A und Anti-U1snRNP-Antikörper bei den Overlap-Syndromen signifikant häufiger vertreten als in den primären Myositiden.

Eine Auswertung der Verläufe einer pulmonalen Symptomatik konnte in unserer Arbeit aufgrund vieler fehlender Werte nicht erfolgen. Außer der nichtinvasiven Lungenfunktion hätten hierfür die Untersuchungen CT-Thorax und BAL zum Einsatz kommen müssen.

5.4. Therapie

5.4.1. Beschreibung der Therapiezyklen

In unserer Arbeit konnten insgesamt 65 Therapiezyklen bei 33 Patienten betrachtet werden. In der Beschreibung der Therapiezyklen und der folgenden Auswertung der Therapieeffizienz wurden zwei Auswertungsstrategien verfolgt: einerseits wurden die 5 oben genannten Medikamentengruppen betrachtet, andererseits die *first-/ second-/ third- line therapy*. Diese sind auch in der Literatur angewandte Auswertungsverfahren. Aufgrund der geringen Prävalenz der IIM gehen meist kleine Fallzahlen in die Auswertung ein [48,51,55,58]. *Khader et al.* beispielsweise bleibt in der Auswertung von 30 jordanischen Patienten mit IIM bei der deskriptiven Statistik, da kein Vergleich der verschiedenen Immunsuppressiva möglich war [57].

Vergleicht man die 5 am häufigsten verwendeten Medikamente und die 3 Behandlungszyklen, so finden sich Parallelen. Steroide und Azathioprin sind vor allem Medikamente, die in einem frühen Krankheitsstadium eingesetzt werden [28, 59, 60]. Methotrexat wurde in unserer Arbeit vorrangig in frühen und mittleren Stadien

verabreicht. Die „sonstigen“ Medikamente und Kombinationstherapien werden vor allem in den *second-* und *third-line*-Therapien, also in vermehrt therapierefraktären Erkrankungsformen, gegeben. In einigen Kombinationstherapien, IVIG und Cyclophosphamid sind Ausnahmen zu verzeichnen. Cyclophosphamid wird in der Literatur bereits zu Anfang bei schwerem myositischen Verlauf mit Interstitiellen Lungenerkrankungen eingesetzt [59,61]. Die in unserer Studie verwendeten Medikamente der *first-line-therapy* sind kritisch zu betrachten. In einigen Fällen kamen bereits Immunsuppressiva zum Einsatz, welche in der Literatur erst in späteren Stadien empfohlen werden.

5.4.2. Drug survival

Die Auswertung des drug survivals der einzelnen Medikamentengruppen ist in der Literatur bisher nicht erfolgt. Unsere Daten zeigen, dass die am häufigsten verwendeten Immunsuppressiva, Azathioprin und Methotrexat, auch am längsten verabreicht wurden. Allerdings ist die bestehende Signifikanz nur bedingt aussagekräftig. Wir haben uns bei geringer Fallzahl gegen eine Stratifizierung nach Parametern wie Erkrankungsgruppe, Erkrankungsstadium, Patientenkollektiv und andere entschieden. Das Verfahren der drug survival Analyse ist für die Auswertung der Cyclophosphamid- Therapien nur bedingt geeignet, da diese Behandlung in der Regel nach 6 Monaten aufgrund ihrer kumulativen Toxizität beendet wird, auch wenn zu diesem Zeitpunkt weder Ineffizienz noch Unverträglichkeit besteht. Vorteil unserer retrospektiven Auswertung ist die zum Teil lange Beobachtungsdauer. In der *first-/ second-/ third- line-therapy* wird das Signifikanzniveau verfehlt; tendenziell ist eine kürzere Einnahmedauer in der *third-line-therapy* zu sehen, was unterstreicht, wie kompliziert die Behandlung therapierefraktärer Formen ist.

5.4.3. Interpretation der Auswertung der Therapieeffizienz

In der Auswertung der Therapieeffizienz mit Paarvergleichen wurden die verschiedenen Subformen der IIM zusammengefasst. Auch wurden Einflussfaktoren wie Patientencharakteristik und Organmanifestation außer Acht gelassen.

Kreatinkinase:

Die Kreatinkinase ist ein anerkannter Outcome-Parameter in retrospektiven und prospektiven Studien zum Vergleich der Therapieeffizienz in IIM (z.B. [48,58,62-64]).

Sie wird in manchen Arbeiten zur Definition eines Remissionsstadiums der Erkrankung herangezogen. In einer retrospektiven Studie [51] wird eine Remission konstatiert, wenn die CK nach Therapie im Normbereich lag. In unserer ANOVA-Analyse wurden CK-Verbesserungen als Erfolgskriterium gewertet und in der Auswertung nur die Anfangs- und Endwerte betrachtet. In einer graphischen Zwischendarstellung aller CK-Werte wird deutlich, dass es in jeder Gruppe zu einer Besserung der Werte kam, allerdings teilweise Zwischenwerte deutlich niedriger waren als die Endwerte. Eine systematische Auswertung von Zwischenwerten scheiterte in unserer Analyse an der zu geringen Stichprobengröße. Der Vergleich von CK-Zwischenwerte wird in der Literatur meist in prospektiven Studien eingesetzt [63,65]. In unserer Analyse wird deutlich, dass Methotrexat, Azathioprin und Kombinationstherapien zu einer signifikanten CK-Verbesserung führen. Dies spiegelt sich in signifikanten CK-Verbesserungen für die *first-* und *second-line therapy* wider. Auffällig ist desweiteren ein niedrigerer CK-Ausgangswert für Steroide sowie ein höherer Wert für Kombinationstherapien. In einer retrospektiven Arbeit von *Uthman et al.*, in der Daten bei 30 kanadischen Patienten mit IIM ausgewertet wurden, konnte ebenfalls ein niedrigerer CK-Ausgangswert für Steroidmonotherapien und Monotherapien mit anderen Immunsuppressiva im Vergleich zu Kombinationstherapien gezeigt werden [51]. Somit kann interpretierend ausgesagt werden, dass mildere Krankheitsverläufe mit Steroiden sowie mit Monotherapien mit Immunsuppressiva behandelt werden. Bei therapierefraktären Verläufen werden häufig Kombinationstherapien eingesetzt.

Weitere Laborparameter:

In unserer Auswertung wurden weitere Laborparameter (CRP, ALAT, Kreatinin, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Alkalische Phosphatase) zur Beurteilung der Therapieeffizienz betrachtet. Diese Werte werden häufig als „*baseline*“-Charakteristika in der Literatur in retrospektiven Studien angegeben [52,57,58,66]. Allerdings werden diese Outcome-Parameter im Vergleich der Therapieformen nur selten eingesetzt. Anhand des CRP-Wertes wird in unserer Auswertung der entzündungshemmende Effekt der eingesetzten Immunsuppressiva deutlich. Zwischen den 5 am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen in unserer Arbeit kristallisiert sich kein signifikanter Unterschied in den Laborwerten heraus. In einer Studie von *Vencovsky et al.*, welche die Immunsuppressiva Cyclosporin A und Methotrexat in der Behandlung von DM und PM verglichen, gab es ebenfalls keine signifikanten Bewegungen im CRP-Verlauf [62]. In der Auswertung der 3 Therapiezyklen zeigte sich ein signifikanter

Unterschied zwischen *first-* und *third-line-therapy*, wobei es in letztgenannter zum tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Anstieg der CRP-Werte kam. Dies kann wiederum mit der verhältnismäßig höheren Rate an Wirkungslosigkeit und Nebenwirkungen dieser Gruppe korrelieren. Ein Vergleich dieser Erkenntnis anhand des CRP-Verlaufs ist in der Literatur nicht zu finden.

Die „*International myositis assessment and clinical studies group – IMACS*“ (siehe weiter unten) schlägt folgende Laborwerte als relevante Outcomeparameter vor: die Muskelenzyme CK, Aldolase, Laktatdehydrogenase, ALAT oder ASAT. Inflammatorische Marker oder Blutbildkontrollen werden nicht als notwendig angesehen [64]. Initial wurde in unsere Analyse die Werte ALAT, ASAT und Alkalische Phosphatase aufgenommen. Aufgrund vieler fehlender Werte konnte im Therapievergleich nur die ALAT betrachtet werden, obwohl bewiesen ist, dass die ASAT im Vergleich in höherer Konzentration in der Skelettmuskulatur vorkommt. In unserer Auswertung des ALAT-Verlaufs ist für alle Behandlungsgruppen ein Abfall, mit einem zeitlichen, signifikanten Effekt zu sehen. Relativierend muss angesprochen werden, dass jedoch in den meisten Fällen nur leicht erhöhte Werte dokumentiert waren, und diese somit wenig Aussagekraft haben. In einer retrospektiven Arbeit, in der die Therapieerfolge von Prednison, Azathioprin und MTX bei IIM getestet wurde, stellten unter anderem Transaminasen, die in den Normbereich abfielen, einen Parameter zur Beschreibung des Therapieerfolgs dar [67].

Ramirez et al. beschrieben in einer weiteren retrospektiven Arbeit an 25 Patienten mit DM und PM ebenfalls die ALAT und ASAT als zusätzlichen Outcome-Parameter [66].

Kraftgrade:

Die Messung der Kraftgrade ist für die Auswertung der Therapieeffizienz bei IIM ein gängiger und sinnvoller Parameter. Häufig wird das *MMT-manual muscle testing* eingesetzt, ein Test an verschiedenen Muskeln oder Muskelgruppen zur Evaluation der Funktion und der Kraft. Die Auswertung erfolgt meist nach der Skala der MRC (siehe 1.5.) [58,63,68,69,70]. Mehrere Autoren setzten sich mit den Problemen der Auswertung kritisch auseinander: ein Einfluss durch die eigene Kraft des Untersuchers, sowie kognitive und emotionale Faktoren des Patienten und des Untersuchers sind Störgrößen des Tests [71-73]. In unserer Recherche ist die Dokumentation sehr unvollständig, so dass auf eine von uns für die Arbeit entwickelte Einteilung nach 3 Kraftgraden zurückgegriffen werden musste. Auch in vergleichenden retrospektiven Arbeiten wurden ähnliche Einteilungen festgelegt. So grenzte man in einer Analyse mit

68 Fällen IIM lediglich eine milde (Kraftgrad $\leq 3/5$ nach MRC) von einer schweren (ab Kraftgrad $4/5$ nach MRC) Muskelschwäche ab [58]. Hierbei konnte eine Verbesserung der Kraft nach Therapiebeginn, ohne statistische Signifikanz, gezeigt werden. Im Vergleich dazu ist in unserer Arbeit ein signifikanter zeitlicher Effekt in beiden Auswertungsstrategien zu verzeichnen.

In der gegenwärtigen Literatur werden neben Laborwerten und Kraftgradänderungen als zusätzliche Parameter die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt („*physician global disease activity assessment*“) oder auch der Einsatz von Fragebögen zur Lebensqualität (zum Beispiel *HAQ-Health assessment questionnaire*) verwendet [48,63,64]. Dies konnte in unserer retrospektiven Auswertung nicht realisiert werden, da unsere Patienten in verschiedenen Abteilungen des Universitätsklinikums betreut wurden. Fragebögen zur Lebensqualität von Patienten mit myositischer Erkrankung kamen an unserer Klinik nur selten zum Einsatz und wurden bei Datenaufnahme nicht berücksichtigt.

5.4.4. Vergleich mit der Literatur

In vielen Vergleichsstudien werden alle IIM bei der Auswertung von Therapiestrategien zusammengefasst betrachtet, so wie auch in unserer Stichprobe. Da aktuell keine einheitliche Leitlinien für die Behandlung der IIM existiert, können sich die behandelnden Ärzte nur an Empfehlungen orientieren. Die Therapie sollte sich nach Schweregrad und Organmanifestation richten. In einigen Reviewartikeln ist der Einsatz steroidsparender Substanzen in frühen Krankheitsstadien [18,74,75] als Mittel der ersten Wahl [3,28,40] empfohlen. In unserer deskriptiven Auswertung wird deutlich, dass bei nur 9 von 33 Patienten ein Zyklus mit einer Steroidmonotherapie beschrieben ist. Als Erklärung kann ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten von schweren Krankheitsverläufen am Universitätsklinikum Halle vermutet werden. Desweiteren wurden möglicherweise Patienten in der Arbeit registriert, die ambulant oder in anderen Kliniken schon über einen längeren Zeitraum vorbehandelt wurden, ohne dass dies von uns erfasst werden konnte.

In mehreren Übersichtsartikeln erfolgt die Behandlungsempfehlung in 3 Gruppen, der „*first line therapy*“, der „*second line therapy*“ sowie in einer dritten Gruppe bei refraktärer Myositis die Wahl eines Medikaments der „*third line therapy*“. Dabei wurde nicht definiert, ab welchem Zeitpunkt eine Myositis als „refraktär“ bezeichnet wird. Es

besteht Konsens über den Einsatz von Steroiden an erster Stelle. Nachfolgend erklären *Aggarwal and Oddis* Methotrexat allein, *Amato et al.* Methotrexat, Azathioprin und IVIG, *Keck und Walker* Methotrexat, Azathioprin und Cyclosporin A, *Marie et al.* Methotrexat, Azathioprin sowie die Kombination beider zu Strategien der second line therapy [59,60,71,75].

Retrospektive Studien, welche das Patientenkollektiv von IIM bezüglich ihrer Charakteristika, aber auch der Therapiestrategien, auswerten, sind in der Literatur zu finden. In einer Analyse von 44 Patienten in der North Canterbury in Neuseeland wurden in 70% andere Immunsuppressiva außer Steroide eingesetzt, vor allem Methotrexat und Azathioprin. Beide Medikamente zeigten wie in unserer Arbeit gute Ansprechraten, wobei in der Vergleichsstudie die Form der Therapieauswertung nicht beschrieben wird [76]. Eine Arbeit aus dem Jahr 1990 zeigte die Therapiestrategien von 25 an IIM erkrankten Patienten: abweichend von unserer Stichprobe erhielten initial die Patienten eine Steroidmonotherapie, im Verlauf wurde bei 23 von 25 Patienten Azathioprin eingesetzt, nur selten kamen Methotrexat und andere Immunsuppressiva zum Einsatz [66].

Klinisch kontrollierte randomisierte Therapiestudien zu DM und PM sind selten. Eine aktuelle Cochrane Analyse von 2012 konnte insgesamt 10 relevante Studien einschließen [77]. Es existieren zusätzlich prospektive und retrospektive Auswertungen, aber auch Fallberichte, mit meist geringer Probandenzahl, die eine Hilfestellung für Therapieempfehlungen geben.

Steroide:

Der Nutzen von Steroiden wurde bisher in keiner randomisierten kontrollierten Studie mit Placebogabe evaluiert [40,75]. Aus retrospektiven Studien geht hervor, dass die Therapie mit Steroiden eine Ansprechrate von 58-100% aller Myositiden besitzt [60]. Etwa 80% der Patienten mit Polymyositis zeigten ein positives Ansprechen auf die Steroidtherapie, wogegen nur 30-66% der Patienten mit Dermatomyositis erfolgreich mit Steroiden behandelt wurden [60]. Eine Hochdosis-Prednisolontherapie zu Beginn scheint effektiv [41]. In unserer Arbeit konnte in 9 Steroidmonozyklen ein jeweils nicht signifikanter Trend zur Verbesserung der CK, allerdings auch ein Rückgang der Kraft gesehen werden. An dieser Stelle ist die Möglichkeit einer steroidinduzierten Myopathie zu erwähnen. Hohe Steroiddosen, deren Gabe über einen langen Zeitraum

und körperliche Inaktivität können eine Muskelatrophie und -schwäche induzieren. Zu unseren Daten zeigt sich ein schlechteres Ansprechen bei 6 von 9 Patienten, außerdem findet sich eine tendenziell kürzere Einnahmedauer im Drug survival, wobei die geringe Fallzahl die Aussagekraft limitiert. Eine Steroidgabe als Behandlungsstrategie zu Beginn einer Myositis fand sich auch in unserer Auswertung. Genauere Angaben zu Dosis und Subklasse des Glukokortikoids konnten bei uns nicht getroffen werden. In einer randomisierten klinischen Studie sowie einer retrospektiven Arbeit wurden Unterschiede zwischen verschiedenen Steroidgaben untersucht. Eine orale Hochdosis-Dexamethason-Therapie in einem 18-Monate-Follow up zeigte im Vergleich mit täglichen Prednisolongaben keinen signifikanten Unterschied, jedoch ein signifikant günstigeres Nebenwirkungsprofil. Die verwendeten Outcomeparameter berücksichtigten die CK-Werte, Kraftbestimmungen nach MRC, eine visuelle Analogskala zu Muskelschmerzen sowie Symptome des Cushing-Syndroms [78]. Äquivalente Ergebnisse brachte eine etwas jüngere retrospektive Auswertung aus dem Jahr 2012, welche eine alternierende Hochdosis-Steroidtherapie mit einer täglichen Niedrigdosisgabe Prednisolon verglich [79].

Azathioprin:

Retrospektive Studien bezeugen die Effizienz der Azathioprintherapie in Myositiden. Die Responderate beträgt dabei 64-75% [3,41,60,66,75]. Eine randomisierte klinische Studie an 16 Patienten, wobei eine Gruppe Azathioprin plus Prednison und die andere Gruppe Prednison und ein Placebo erhielten, zeigte keinen signifikant unterschiedlichen Benefit nach 3 Monaten. Erfolgskriterien schlossen den CK-Verlauf, Kraftgradveränderungen anhand des MMT an 18 Muskeln sowie Veränderungen an Muskelbiopsien ein [80]. Nach einem 3-Jahres follow up konnten allerdings signifikante Vorteile für die Azathiopringruppe gesehen werden [3,41]. Ein gutes Ansprechen (signifikante CK-Verbesserung, nicht signifikante Verbesserung von CRP- und ALAT-Werten, signifikante Kraftverbesserung) und eine tendenziell lange Einnahmedauer bezeugen in unserer Arbeit die Wirksamkeit von Azathioprin. Bei den analysierten Patienten wird deutlich, dass Azathioprin in unserer „*first line therapy*“ häufig eingesetzt wurde, was einigen gängigen Therapieempfehlungen [59,60,71] entspricht.

Methotrexat:

In der Literatur besteht Konsens über einen frühzeitigen Einsatz von Methotrexat in der Therapie von Myositiden. Autoren einiger Review-Artikel diskutieren sogar die Anwendung des Immunsuppressivum nach alleiniger Gabe von Steroiden bei schnellerem Wirkeintritt als beispielsweise Azathioprin sowie günstigerem Nebenwirkungsprofil [3,41,59,61,75]. *Bohan and Peter* beschrieben an 25 Patienten einen response von 88% [41]. Eine klinische Verbesserung sowie eine Steroiddosisreduktion von 43% konnten gezeigt werden [3,41,61]. Die Effizienz von Methotrexat konnte in unserer Arbeit durch eine signifikante CK- Verbesserung bis in den Normbereich, Verbesserungen im Paarvergleich anderer Laborwerte sowie eine signifikante Kraftgradverbesserung gezeigt werden. Im Vergleich zu anderen Präparaten fällt in unserer Stichprobe eine niedrige Absetzungsrate durch Wirkungslosigkeit auf. Auch in einer randomisierten Vergleichsstudie von Methotrexat mit Cyclosporin A, bei der 36 Betroffene eingeschlossen wurden, war eine nicht signifikante Tendenz für ein besseres Ansprechen auf die Methotrexat- Therapie nachweisbar. Hierbei wurden Outcomeparameter wie Kreatinkinase, klinische Einschätzung durch den Untersucher, Muskelfunktionstests und Autoantikörperstatus verwendet [62]. Es wird allerdings deutlich, dass bei unseren Patienten Methotrexat etwa nur zur Hälfte als *first-line therapy* eingesetzt wurde. Im Vergleich zu anderen Medikamenten in unserer Auswertung wurde Methotrexat bei der DM häufiger angewendet. In der Literatur finden sich Angaben über eine Besserung der Hautsymptomatik durch Methotrexat [41,81]. Angaben zur Hautbeteiligung waren aus unserer retrospektiven Analyse nicht zuverlässig zu generieren.

Vergleich Methotrexat/Azathioprin:

Da Methotrexat und Azathioprin häufig verwendete Medikamente in der Therapie der IIM sind, existieren in der Literatur vergleichende Studien, welche tendenzielle Vorteile für die Methotrexat-Gabe darstellen. In einer retrospektiven Untersuchung von 160 Patienten konnte im Vergleich keine signifikanten Unterschiede im CK-Medianverlauf gesehen werden, allerdings ein signifikant besseres 10-Jahres-Überleben für die Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden. *Schiopu et al.* beschrieben eine subjektive Überlegenheit der Methotrexatbehandlung [82]. Auch *Miller et al.* verglichen in einer randomisierten Studie, welche unter anderem in die Cochrane-Analyse eingeschlossen wurde, die Wirksamkeit beider Präparate. Hierbei wurde ebenfalls in einem follow up von 6 Monaten kein signifikanter Unterschied der Kraftverbesserung

gesehen, allerdings ein besseres Nebenwirkungsprofil von Methotrexat [41,77]. Methotrexat scheint einen schnelleren Wirkeintritt als Azathioprin aufzuweisen [3]. Der direkte Vergleich beider Immunsuppressiva war in unserer Arbeit aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht möglich. Beide Medikamente zeigen in unserer Auswertung der Laborparameter sowie Kraftgrade ein gutes Ansprechen. Allerdings ließen sich in post-hoc Tests jedoch keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen darstellen. In der graphischen Abbildung (siehe Abb. 6) zeigte sich bei Methotrexat bei ähnlichem CK- Ausgangswert eine Verbesserung bis in den Normbereich. Auch für die Kraftgradverbesserung zeigt sich ein tendenziell besserer Mittelwert nach Methotrexat-Behandlung. In unserer Stichprobe ist kein Fall mit der gemeinsamen Gabe beider Präparate beschrieben. Bei steroidrefraktären Myositiden konnten *Villalba et al.* dagegen in einer prospektiven Studie an 30 Patienten einen response von 53% bei gleichzeitiger Gabe von Methotrexat und Azathioprin zeigen [61]. In einer retrospektiven Studie von *Joffe et al.* konnte abermals ein gutes Ansprechen auf die angeführten Medikamente beschrieben werden [67]. Es kristallisierte sich ein besseres Ansprechen für Azathioprin als steroidsparendes Präparat heraus, wenn die Patienten vorher gut auf Steroide reagierten. Dagegen wurde ein tendenziell besserer response auf Methotrexat nachgewiesen, wenn das Ansprechen auf Steroide initial gering war. *Richter et al.* beschreiben einen unvollständigen Response des Jo-1-Syndroms auf MTX und Azathioprin [3]. Da das Jo-1-Syndrom (12 Erkrankungsfälle) in unserer Studie als Subform zu den Polymyositiden (insgesamt 33 Fälle) gezählt wurde und hierbei oft schwere, therapierefraktäre Verläufe gesehen werden, ist dies eine Erklärung für die Häufung der Gabe von „sonstigen“ Medikamenten (Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Immunglobuline, Rituximab und Cellcept) und Kombinationstherapien in Therapiezyklen mit PM sein.

Intravenöse Immunglobulintherapie (IVIG):

Die Autorengruppe *Amato et al.* [60] zählen IVIG zu einer Therapie, welche in frühen Krankheitsstadien angewendet werden kann. Es scheint eine exzellente Wahl in refraktärer und rasch progressiver Myositis zu sein [61,75], was einige retrospektive und prospektive Studien bezeugen [54,62,83,84]. In einer Studie bei Patienten mit refraktärer DM führte die IVIG - Therapie zu signifikanter Verbesserung der Muskelkraft [41]. Bis zum Jahr 2002 wurde keine Studie zur Wirkung der IVIG bei PM publiziert. *Cherin et al.* führte eine kontrollierte klinische Studie mit 35 Patienten mit refraktärer PM durch und beobachtete bei 25 Patienten eine klinische Verbesserung sowie einen

steroidsparenden Effekt [83]. Eine randomisierte plazebokontrollierte Studie an 26 japanischen Patienten zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der IVIG- und der Plazebokontrollgruppe, nur eine Tendenz [63]. In unserer Arbeit wurden Immunglobuline nicht einzeln betrachtet. Es wurde bei unseren Patienten zur Hälfte bereits als *first-line therapy* verabreicht. Zu den sonstigen Immunsuppressiva gehörend, wird die häufigere Einnahme bei refraktären Myositiden bestätigt. In dieser Gruppe zeigt sich eine nicht signifikante, tendenzielle Verbesserung der CK-Werte sowie der Kraftgrade.

Cyclosporin A:

Cyclosporin A wird von der Autorengruppe *Keck und Walker* [71] zu den Medikamenten erster Wahl gerechnet. Dies konnte in unserer Studie bei geringer Fallzahl nicht bestätigt werden, die Anwendung erfolgte in 9 Therapiezyklen in Kombination mit einem anderen Immunsuppressivum, in 3 Monozyklen Cyclosporin wurde es vor allem in späteren Krankheitsstadien eingesetzt. Gründe für die seltene Verwendung könnten die bekannten Nebenwirkungen (Nierenschädigung, Induktion einer arteriellen Hypertonie) sein, die MTX und Azathioprin als günstigere Alternativen erscheinen lassen. Erfolge wurde in einigen retrospektiven und kleinen prospektiven Untersuchungen beschrieben, wie beispielsweise als *first-line* Medikament bei der DM [68]. Obwohl nie in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie geprüft, wurde weiterhin bei schweren Verläufen von IIM gezeigt, dass Cyclosporin A zu einer Besserung der Kraft, zu einem CK-Rückgang sowie zu einer Steroiddosisreduktion führt [3,43,75,60].

Sonstige:

In unserer Arbeit wurden Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil MMF und Rituximab als weitere Immunsuppressiva angewendet. In der Literatur werden weitere Therapiestrategien, bereits im Einleitungsteil angesprochen, wie TNF-alpha-Inhibitoren, Leflunomid oder beispielsweise die Plasmapherese untersucht.

In wenigen Studien konnte gezeigt werden, dass **Cyclophosphamid** vor allem in schweren Krankheitsverläufen mit einer pulmonalen Beteiligung eingesetzt wird; Symptome, wie Belastungsdyspnoe sowie die objektiven Parameter (meist HRCT und Lungenfunktionstest) zeigten unter der Therapie eine Besserung [44,61,75,85]. Obwohl Cyclophosphamid in unserer Auswertung zu den sonstigen Therapien zählt, wird

deutlich, dass die Gabe bei 5 von 7 Patienten in Zusammenhang mit einer Lungenbeteiligung stand und bereits in der *first-line therapy* verabreicht wurde.

Die seltene Verordnung von **MMF** in unserer Stichprobe (n=3) unterstreicht den Einsatz bei refraktären IIM, welcher in wenigen Fallberichten berichtet wurde [3,61,75,86]. Eine klinische Studie mit 4 Patienten, die eine DM zeigten, führte die Behandlung zu klinischer Verbesserung, vor allem zum Rückgang der Hautsymptomatik. Allerdings war die Therapie mit MMF bei einer Patientin mit paraneoplastischer DM nicht effektiv [86].

Auch **Rituximab** wurde in unserer Arbeit bei nur 3 Patienten als *third-line therapy* gegeben. Es wurde in kleineren Fallserien beschrieben, dass Rituximab bei refraktären Myositiden ein gutes Ansprechen zeigt. Ein besserer Effekt konnte bei Vorhandensein von Autoantikörpern gezeigt werden [69,75,84,87]. Eine Studie mit 8 Patienten mit DM zeigte eine nicht signifikante Verbesserung der Hauterscheinungen [87]. In einer randomisierten plazebokontrollierten Cross-Over-Studie an 200 Patienten wurden die definierten Endpunkte (nach den Kriterien der IMACS, siehe unten) in 83% erreicht, ein signifikanter Unterschied zwischen der Rituximab- und der Kontrollgruppe konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [70].

Für **TNF- α -Inhibitoren** existieren mehrere Studien mit kleineren Fallzahlen, welche einen Einsatz bei therapierefraktären Myositiden empfehlen [40,46,47,65,88]. In einer aktuellen randomisierten plazebokontrollierten Studie mit Etanercept bei Dermatomyositiden konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Outcomes Kraft gezeigt werden, ein steroidsparender Effekt ist allerdings vorhanden [89]. In einer Beobachtungsstudie von 2 Patienten mit refraktären Myositiden wurde eine positive Wirkung von Infliximab nach 12 Wochen gezeigt, allerdings nach längerer Behandlungszeit durch Entwicklung von Antikörpern, Anaphylaxien und relevanten weiteren Nebenwirkungen limitiert [65,88].

Kombinationstherapien:

Zu Kombinationstherapien stehen wenige Daten in der Literatur zur Verfügung. Es besteht Konsens über die Einnahme bei refraktären IIM. Im Vergleich hierzu erhielten in unserer Stichprobe bereits 8 Patienten eine Kombinationstherapie als *first line therapy*. Die Aufnahme in das Universitätsklinikum Halle sowie die Einleitung und somit Erstdokumentation der Therapie erfolgte teilweise in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

5.4.5. Ausblick

Aufgrund der niedrigen Prävalenzrate von IIM stehen den behandelnden Gruppen wenige Daten, vor allem eine limitierte Anzahl von kontrollierten randomisierten Studien, zur Verfügung. Für die Zukunft wäre es demzufolge von Vorteil, wenn weitere Studien mit vor allem größeren Fallzahlen entstehen würden, um eine einheitliche Behandlungsstrategie zu formulieren. Erst vor kurzem bildete sich eine internationale, interdisziplinäre Gruppe (IMACS – International Myositis Assessment and Clinical Studies Group) [64]. Diese multidisziplinäre Gruppe aus Rheumatologen, Neurologen, Dermatologen, Fachärzte für physikalische Medizin und andere Experten hat für die IIM Kriterien für klinische Studien aufgestellt. Es werden globale Einschätzungen (durch den Patienten und den Arzt anhand von visuellen Analogskalen), Muskelkraft (anhand von MMT), körperliche Aktivität (anhand von beispielsweise HAQ-Fragebögen), Laborwerte (Muskelenzyme) und weitere Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität bestimmt. Daraus ergeben sich nach bestimmten Berechnungsmethoden definierte Kriterien zur Verbesserung der Krankheitsaktivität. Klinische Remission soll ein realistisches Therapieziel darstellen. Eine aktuelle Studie mit Rituximab orientiert sich bereits an den aufgestellten Studienkriterien (*DOI-„definition of improvement“*) [70].

Auf der Internetpräsentation von klinischen Studien („clinicaltrial.gov“) ist erkenntlich, dass seit August 2012 ein weltweites Register für IIM aufgebaut wird. Momentan entsteht zudem eine randomisierte plazebokontrollierte Studie mit Methotrexat, wobei die Ergebnisse noch ausstehend sind. Dies sind hoffnungsvolle Voraussetzungen für die Durchführung größerer Studien sowie die Entstehung einheitlicher Leitlinien.

Die AWMF-Leitlinien aus dem Jahr 2008 wurden zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Dissertation aktualisiert.

6. Zusammenfassung

Dermatomyositis DM und Polymyositis PM sind seltene Erkrankungen. Sie gehören zu den inflammatorisch idiopathischen Myopathien IIM. Als klinisches Leitsymptom steht eine proximal betonte symmetrische Muskelschwäche im Vordergrund. Das Anti-Jo-1 Syndrom wird als Sonderform zur PM gezählt. Eine weitere Sonderstellung nehmen die Overlap-Syndrome ein, welche durch eine Myositis und Merkmale anderer entzündlicher Bindegewebserkrankungen geprägt sind. 1975 wurden nach *Bohan und Peter* Klassifikationskriterien aufgestellt, welche durch rezente Studien erweitert wurden.

Die medikamentöse Therapie der IIM erfolgt im Wesentlichen empirisch und orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung. Es besteht Konsens über den Einsatz von Glukokortikoiden in der Initialtherapie. Die Verwendung von Immunsuppressiva als Mittel der zweiten Wahl beruht heutzutage eher auf klinischer Erfahrung. Randomisierte kontrollierte Studien sind selten.

In der hier vorgestellten retrospektiven Studie wurden 63 Patienten mit oben genannten Diagnosen eingeschlossen, welche ab 1995 am Universitätsklinikum Halle medikamentös behandelt wurden.

Die Auswertung des Patientenkollektivs erbrachte für die PM ein Geschlechterverhältnis weiblich: männlich 2:1, für die DM 2,8:1. Das Erkrankungsalter entsprach bei der PM mit 53,9 und bei der DM mit 56,4 Jahren den Daten der Literatur. Charakteristische Antikörper waren Anti-Jo-1 für das Antisynthetase-Syndrom, Anti-Mi-2 für die DM sowie Anti-PmScl und Anti-U1snRNP für das Overlap-Syndrom.

In 90,5% aller Patienten konnte eine CK-Erhöhung zur Diagnosesicherung festgestellt werden. Zudem wurde die apparative Diagnostik wie Magnetresonanztomographie MRT, Muskelbiopsie und Elektromyographie ausgewertet. Die Werte der Sensitivitäten sind außer für die MRT mit der Literatur vergleichbar. Die Auswertung der Organbeteiligung zeigte eine Muskelschwäche bei 94% aller Patienten, vergleichbar mit Ergebnissen in der Literatur. Die beschriebenen typischen Hautsymptome der DM waren auch in unserer Stichprobe am häufigsten vorhanden.

Zur Auswertung der Therapieregimes kamen 2 Strategien zur Anwendung. Auf der einen Seite wurden die 5 häufigsten Medikamentengruppen (MTX, Azathioprin, Steroide, sonstige Immunsuppressiva, Kombinationstherapien) analysiert, andererseits wurden die Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie betrachtet. Änderungen des Therapieregime eines Patienten wurden erfasst; im Mittelwert konnten 2 Therapiezyklen pro Patient beschrieben werden.

Zwischen den 5 am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen wird im Drug survival ein signifikanter Unterschied in der Einnahmedauer deutlich. Die am häufigsten verabreichten Medikamente Azathioprin und MTX konnten länger als die anderen 3 Gruppen eingenommen werden. Eine tendenziell kürzere Einnahmedauer zeigt die Drittlinientherapie, ohne Signifikanznachweis, wodurch eine komplizierte Behandlung therapierefraktärer Formen unterstrichen wird.

Im Vergleich der Therapieeffizienz wurden die myositischen Erkrankungsformen zusammengefasst und oben genannte Auswertungsstrategien beibehalten. Anerkannte Outcome-Parameter wie CK, weitere Laborparameter und Kraftgradmessungen wurden verglichen.

Für den Verlauf der CK gibt es, für alle Auswertungsgruppen zusammengefasst, einen signifikanten Effekt für die CK-Verbesserung nach Therapie. Einzel betrachtet gibt es für MTX (von 16,6 auf 1,3 $\mu\text{mol/l}$), Azathioprin (von 14,4 auf 3,9 $\mu\text{mol/l}$), Kombinationstherapien (von 34,2 auf 5,5 $\mu\text{mol/l}$), Erstlinientherapie (von 18,5 auf 2,28 $\mu\text{mol/l}$), und Drittlinientherapie (von 10,1 auf 8,36 $\mu\text{mol/l}$) signifikante CK-Verbesserungen.

Die Therapiestrategien zeigen einen signifikanten Effekt in der Kraftgradveränderung für MTX, Azathioprin und der Erstlinientherapie. In den anderen Gruppen zeigen sich tendenzielle Verbesserungen nach einem Therapiezyklus; bei Steroiden ist jedoch eine tendenzielle Verschlechterung der Kraft zu sehen.

Steroidmonotherapien, in der Literatur als primäre Behandlungsstrategie empfohlen, kamen in unserer Studie nur selten zum Einsatz (9 Therapiezyklen). Häufig eingesetzte Immunsuppressiva waren MTX (24 Therapiezyklen) und Azathioprin (38 Therapiezyklen), welche wie in der Literatur gute Wirksamkeiten in unserer Arbeit zeigten. Weitere Immunsuppressiva (Intravenöse Immunglobuline, Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Mycophenolat-mofetil, Rituximab) wurden in unserer

Patientengruppe meist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eingesetzt. Mit Kombinationstherapien sollten der Literatur zufolge refraktäre IIM behandelt werden. In unserer Arbeit erhielten bereits 8 Patienten zu Beginn diese Therapieform.

Aktuell existieren keine einheitlichen Leitlinien für die Behandlung der IIM. Diese vorliegende retrospektive Untersuchung soll als Beitrag zum Verständnis der Wirksamkeit verschiedener Therapieregimes auf klinische und laborchemische Outcomeparameter der inflammatorisch idiopathischen Myopathien verstanden werden.

Literatur:

- [1] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82
- [2] Wortmann R. Inflammatory Diseases of Muscle and other Myopathies, *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 2001, Elsevier, chapter 86
- [3] Richter J, Iking-Konert C. Aktuelle Therapien der Dermatomyositis und Polymyositis. *Z Rheumatol* 2007; 66: 686- 692
- [4] Prieto S, Grau JM. The geoeidemiology of autoimmune muscle disease. *Autoimmunity reviews* 2009;A330-A334
- [5] Burmester GR, Buttgereit F. Dermatomyositis-Polymyositis (M33), aus *Interdisziplinäre Rheumatologie*, 2001, Springer Verlag, Kapitel 59
- [6] Katsumata Y, Ascherman DP. Animal models in myositis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20: 681-685
- [7] Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N.Y. Acad Sci.* 2009; 1184: 134-153
- [8] Greenberg SA, Amato AA. Uncertainties in the pathogenesis of adult dermatomyositis. *Current opinion in Neurology* 2004; 17: 359-364
- [9] Gherardi RK. Pathogenetic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *Presse Med* 2011; 40:e209-e218
- [10] Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat rev Neurol* 2011; 7:343-354
- [11] Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, Parker T, Rochon P, Lee E, Danning C, Wada R, Thompson C, Bahtiyar G, Craft J, van Huijsduijnen RH, Plotz P. Conditional up-regulation of MHC-I class I in skeletal muscle leads to self- sustaining autoimmune myositis and myositis- specific autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(16):9209-14
- [12] Nagaraju K. Update on immunopathogenesis in inflammatory myopathies. *Current Opinion in Rheumatology* 2001;13:461-468
- [13] Hengstman GJ, van Engelen BG, Egberts WT, van Venrooij WJ. Myositis-specific autoantibodies: overview and recent developments. *Current opinion in rheumatology* 2001;13: 476-482
- [14] Gaudin C, Fortenfant F., Adoue D, Beyne-Rauzy O. Autoanticorps anti-Pm-Scl. Etude de prévalence et de signification. *La revue de médecine interne* 2006; 27:665-670
- [15] Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1345-1349

- [16] Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, Casciola-Rosen L, Hong G, Dellaripa PF, Highland KB. Clinical Profile of Anti-PL-12 Autoantibody. Cohort Study and Review of the Literature. *Chest* 2009;135: 1550-1556
- [17] Vancsa A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Nemeth J, Szodoray P, Danko K. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: Relevance for clinical classification: Retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine* 2010;77: 125-130
- [18] Mimori T, Yoshitaka I, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Current Opinion in Rheumatology* 2007; 19: 523-529
- [19] O'Callaghan AS, Labrador-Horrilo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martinez-Gomez X, Vilardell-Tarres M. Myositis-specific and Myositis-associated antibodies in a series of 88 mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 55(5): 791-798
- [20] Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17: 701-706
- [21] Schwarz MI. The lung in polymyositis. *Clinics in chest medicine* 1998; 19 (4): 701-712
- [22] Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/ dermatomyositis A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis and Rheumatism*, 1985; 28(3): 249-255
- [23] Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17: 701-706
- [24] Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2006; 45:iv18-21
- [25] Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on Overlap Syndrome features and autoantibodies. Analysis of 100 French Canadian Patients. *Medicine* 2005; 84(4): 231-249
- [26] Dorph C, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies- myositis. *Best Practice&Research* 2002;16(5): 817-832
- [27] Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *The Journal of rheumatology* 1995; 22:668-674
- [28] AWMF-Leitlinie (S1) für Myositissyndrome, von DGN, 2008
- [29] Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15: 714-722
- [30] Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, Evans SR,

Felson DT. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population based study. *Lancet* 2001;357: 96-100

[31] Antiochos BB, Brown LA; Li Z, Tosteson TD, Wortmann RL, Rigby WF. Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. *J Rheumatol.* 2009; 36(12): 2704-2710

[32] Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci* 2009; 13(2): 77-80

[33] Lange U, Piegsa M, Müller-Ladner U, Strunk J. Anti-Jo-1 antibody positive polymyositis- successful therapy with leflunomide. *Autoimmunity* 2006;39(3):261-264

[34] Ioannou Y, Sultan S, Isenberg DA. Myositis overlap syndromes. *Current opinion in Rheumatology* 1999;11:468-474

[35] Venables PJ. Polymyositis- associated overlap syndromes. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:305-308

[36] Hietarinta M, Meyer O, Haim T, Elias A, Kahn MF. Antinuclear and antinucleolar antibodies in patients with scleroderma-polymyositis overlap syndrome. Letters to the editor. *British Journal of Rheumatology*, 1996; 35:1326-1336

[37] Walker UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Current opinion in Rheumatology* 2008;20: 656-661

[38] Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL, Nägele M, Witt TN, Pongratz DE, Vogl TJ. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* 1994; 241(5): 306-14

[39] Blijham PJ, Hengstman GJ, Laak HJ, vanEngelen B, Zwarts MJ. Muscle-fiber conduction velocity and electromyography as diagnostic tools in patients with suspected inflammatory myopathy: a prospective study. *Muscle Nerve* 2004;29:46-50

[40] Pipitone N, Salvarani C. Established and new treatments of the idiopathic inflammatory myopathies: dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatology* 2007;25: 896-906

[41] Choy EHS, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2002;41: 7-13

[42] Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen- Medikamente gezielt einsetzen.* Lehrbuch. Thieme-Verlag. 2006, 16. Auflage

[43] Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory Adult polymyositis/dermatomyositis: Population based experience in 6 patients and literature review. *Journal of Rheumatol* 2000;27:2855-9

[44] Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, Kurihara Y, Osada H, Satoh M, Ozaki S. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 2007;46:124-130

- [45] Wang DX, Shu XM, Tian XL, Chen F, Zu N, Ma L, Wang GC. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/ dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31(5): 801-806
- [46] Labioche I, Liozon E, Weschler B, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow up. *Rheumatology* 2004; 43:531-532
- [47] Anandacoomarasamy A, Howe G, Manolios N. Advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology* 2005; 44: 562-563
- [48] Marie I, Hachulla E, Hatro PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, Courtois H. Polymyositis and Dermatomyositis: Short Term and Longterm Outcome, and predictive factors of Prognosis. *The Journal of Rheumatology* 2001;28: 2230-2237
- [49] Hui AC, Wong SM, Leung T. Prognosis of polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2007;26: 92
- [50] Shu XM, Lu X, Xie Y, Wang GC. Clinical characteristics and favorable long term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China. *Neurology* 2011; 11:143
- [51] Uthman I, Vazquez-Abad D, Senecal JJ. Distinctive features of Idiopathic Inflammatory Myopathies in french canadians.. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996;26(1): 447-458
- [52] Tani K, Tomioka R, Sato K, Furukawa C, Nakajima T, Toyota Y, Shimizu T, Nakayama M, Miyata J, Kishi J, Sone S. Comparison of clinical course of polymyositis and dermatomyositis: a follow-up study in Tokushima University Hospital. *The journal of medical investigation* 2007;54: 295-302
- [53] Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chang HC, Chiou MJ, Luo SF. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study. *British Journal of Dermatology* 2011;165: 1278-1279
- [54] Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *NEJM* 1993; 329(27): 1993-2000
- [55] Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 857-861
- [56] Sultan SM, Ioannoi Y, Moss K, Isenberg DA, Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology* 2002;41:22-26
- [57] Mustafa KN, Dahbour SS. Clinical characteristics and outcomes of patients with idiopathic inflammatory myopathies from Jordan 1996-2009. *Clin Rheum* 2010;29: 1381-1385
- [58] Ramesha KN, Kuruvilla A, Sarma PS, Radhakrishnan VV. Clinical, elecrophysiologic and histopathologic profile, and outcome in idiopathic inflammtory

myositis: An analysis of 68 cases. *Ann Indian Acad Neurol* 2010;13(4): 250-256

[59] Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity* 2011; 11: 6-13

[60] Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Current opinion in Neurology* 2003;16: 569-575

[61] Tournadre A, Dubost JJ, Soubrier M. Treatment of inflammatory muscle disease in adults. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 390-394

[62] Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J, Nemcova D, Charvat F. Cyclosporine A versus Methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:95-102

[63] Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 382-393

[64] Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(Supp II): i82-i85

[65] Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, van Engelen BG. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with Anti-tumor-necrosis factor alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003; 50(1):10-5.

[66] Ramirez G, Asherson RA, Khamashta A, Cervera R, D'Cruz D, Hughes GR. Adult-onset Polymyositis- Dermatomyositis: Description of 25 Patients with emphasis on treatment. *Seminars in Arthritis an Rheumatism* 1990; 20(2): 114-120

[67] Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff N, Hicks JE, Plotz PH, Miller FW. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine and methotrexate and a comparison of their efficacy. *The American Journal of Medicine* 1993; 94:379-387

[68] Grau JM, Herrero C, Casademont J, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *The Journal of Rheumatology* 1994;21:381-382

[69] Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome- a retrospective case series. *Rheumatology* 2009; 48: 968-971

[70] Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis and Rheumatism* 2013; 65(2) 314-324

[71] Keck AD, Walker UA. Therapie der Myositiden. *Z Rheumatol* 2013; 72(3): 227-235

- [72] Robinson ME, Dannecker EA. Critical issues in the use of muscle testing for the determination of sincerity of effort. *Clin J. Pain* 2004; 20(6): 392-398
- [73] Rider LG. Outcome assessment in the adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 28(4): 935-977
- [74] Pongratz D. Therapeutic options in autoimmune inflammatory myopathies (dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis). *J Neurol* 2006; 253(Suppl 5): 64-65
- [75] Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Current Opinion Rheumatol* 2012;24: 635-641
- [76] Lynn SJ, Sawyers SM, Moller PW, O'Donnell JL, Chapman PT. Adult-onset inflammatory myopathy: North Canterbury experience 1989 -2001. *Internal Medicine Journal* 2005; 35: 170-173
- [77] Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis (review). *The Cochrane Collaboration* 2012, Issue
- [78] Vlekkert J, Hoogendijk JE, deHaan RJ, Algra A, Tweel I, Pol WL, Uijtendaal EV; Visser M. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscular disorders* 2010; 20: 382-389
- [79] Uchino M, Yamashita S, Uchino K, Hara A, Koide T, Suga T, Hirahara T, Kimura E, Yamashita T, Ueda A, Kurisaki R, Suzuki J, Honda S, Maeda Y, Hirano T. Long-Term outcome of polymyositis treated with high single dose alternate-day prednisolone therapy. *Eur Neurology*, 2012; 68:117-121
- [80] Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with Prednisone for Polymyositis. A controlled, clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 1980;92: 365-369
- [81] Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticoidsteroid-sparing agent for the treatment of cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(1): 67-71
- [82] Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis research and therapy* 2012; 14:R22
- [83] Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, Maisonobe T, Eymard B, Herson S. Results and long-term followup of Intravenous Immunglobulin Infusions in Chronic, refractory Polymyositis. *Arthritis&Rheumatism*, 2002;46 (2):467-474
- [84] Mann HF, Vencovsky J. Clinical trials roundup in idiopathic inflammatory myopathies. *Current opinion in Rheumatology* 2011;23:605-611
- [85] Bombardieri S, Hughes GRV, Neri R, Del Bravo P, Del Bono L. Cyclophosphamide in severe polymyositis. *The Lancet* 1989; 20: 1138-1139

[86] Tausche AK, Meurer M. Mycophenolate Mofetil for Dermatomyositis. *Dermatology* 2001;202:341-343

[87] Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of Rituximab in the treatment of patients with dm. *Arch Dermatol* 2007; 143: 763-767

[88] Hengstman GJD, van den Hoogen FHJ, van Engelen BGM. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti TNF-alpha: Long term follow up, *Eur Neurol* 2004; 52:61-63

[89] The Muscle Study group. A randomized, Pilot trial of Etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70:427-436

Thesen

1. Inflammatorisch idiopathische Myopathien IIM sind seltene Erkrankungen, deren Ätiologie unbekannt ist. Charakteristisch ist der Nachweis myositis-typischer Autoantikörper, deren ätiologische Bedeutung allerdings weitgehend unklar ist.
2. Klinisches Leitsymptom ist die proximal betonte Muskelschwäche. Bei der Dermatomyositis existieren zusätzlich typische Hautveränderungen. Eine extramuskuläre Organbeteiligung kann vorhanden sein, insbesondere als pulmonale Manifestation.
3. Klassifikationskriterien zur Diagnosestellung wurden 1975 von Bohan und Peter aufgestellt, die durch rezente Studien erweitert wurden.
4. Die medikamentöse Behandlung der IIM erfolgt empirisch. Es existieren keine evidenzbasierten Aussagen in den Leitlinien, da vergleichende Untersuchungen zu Immunsuppressiva, vor allem randomisierte kontrollierte Studien, selten sind.
5. In dieser retrospektiven Arbeit wurden 63 Patienten mit den Diagnosen Dermatomyositis (23), Polymyositis und Jo-1-Syndrom (33), Overlap (4) und nicht klassifizierbare Myositiden (3) betrachtet, wobei die Alters- und Geschlechtsverteilung mit Daten der Literatur vergleichbar sind.
6. Die deskriptive Auswertung diagnostischer Parameter (Laborparameter wie Kreatinkinase, apparative Diagnostik wie EMG, Muskel- und Hautbiopsie) und Organbeteiligungen von allen 63 Patienten ist mit Daten der Literatur vergleichbar. Nur bei Auswertung der MRT-Ergebnisse wird eine deutlich niedrigere Sensitivität deutlich.
7. Die Auswertung der Behandlungsregimes erfolgte in Therapiezyklen (im Mittelwert 2 Zyklen pro Patient), welche in Gruppen zur weiteren Auswertung zusammengefasst wurden. Einerseits wurden die 5 am häufigsten verabreichten Medikamentengruppen, andererseits die Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie betrachtet.

8. Im Drug survival konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden; MTX und Azathioprin zeigen eine längere Einnahmedauer als Steroidmonotherapien und andere Immunsuppressiva.
9. In der Auswertung der Therapieeffizienz zeigt sich für alle Auswertungsgruppen zusammengefasst ein signifikanter Effekt für die CK-Verbesserung nach Therapie. Innerhalb der Gruppen sind nur für MTX, Azathioprin, Kombinationstherapien, Erst- und Drittlinientherapie signifikante CK-Verbesserungen zu verzeichnen.
10. Die Therapiestrategien zeigen einen signifikant zeitlichen Effekt in der Kraftgradverbesserung. Innerhalb der Gruppen sind nur für MTX, Azathioprin und Erstlinientherapie signifikante Kraftgradverbesserungen zu verzeichnen.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Ulrike Löbe
Anschrift: Heinrich-Roller-Str 26
10405 Berlin
E-Mail: ulrike.loebe@gmail.com
Geburstag, -ort: 21.03.1986, Leipzig
Familienstand: ledig, keine Kinder

Schulbildung

2004 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1996 - 2004 Rudolf-Hildebrand-Schule, Gymnasium, Markkleeberg
1992 - 1996 119. Schule, Grundschule, Leipzig

Studium

10/2005- 11/2011 Studium Humanmedizin an der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg
09/2008 – 09/2009 Auslandsstudium an der Universität Paris V – René Descartes
im Rahmen eines Free mover - Stipendiums

Berufstätigkeit

seit 07/2012 seit 07/2012 Assistenzärztin Kardiologie,
Herrzzentrum Bernau bei Berlin

Berlin, Mai 2015

.....

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit , dass ich die vorliegende Arbeit ohne zulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Berlin, Mai 2015

.....

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Bisherige erfolglose Promotionsversuche liegen nicht vor.

Berlin, Mai 2015

.....

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Keyßer für die Bereitstellung dieses Themas bedanken. Mein Dank gilt seiner wertvollen Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, seinen kritischen Anregungen sowie ausdauernden Geduld bis zur Fertigstellung der Promotion.

Für die Möglichkeit, an der Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Halle zu promovieren, möchte ich mich bei dem Direktor, Herrn Prof. Dr. med. habil. M. Girndt bedanken.

Danken möchte ich Frau Ranneberg für ihren immer herzlichen Empfang und ihre Unterstützung vor allem in der Zeit der Recherchen.

Bei meinen Eltern möchte ich mich ganz besonders bedanken, die mir das gesamte Medizinstudium und somit die Promotion ermöglicht haben. Ihre allgegenwärtige Hilfe und Motivation haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Schließlich möchte ich Herrn Thomas Kahn für seine persönliche Unterstützung und computertechnischen Ratschläge danken.