

KAPITEL  
Erkrankungen der Muskulatur

## Myositissyndrome

Entwicklungsstufe: S1  
Stand: September 2012  
AWMF-Registernummer: 030/054

[COI-Erklärung](#)  
[Clinical Pathway](#)

Federführend  
Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster  
[heinz.wiendl@ukmuenster.de](mailto:heinz.wiendl@ukmuenster.de)

### Was gibt es Neues?

- Die nekrotisierende Myopathie (NM) ist in den letzten Jahren zu einer eigenständigen Entität abgegrenzt worden (Amato u. Barohn 2009, Schmidt u. Dalakas 2010). Bei dieser Form der Myositis kommt es zu einer proximalen Parese und oft deutlichen CK-Erhöhung, sodass die Erkrankung klinisch nicht von der Polymyositis (PM) zu unterscheiden ist. Histologisch finden sich jedoch kein primäres entzündliches Infiltrat und keine ubiquitäre Hochregulation von MHC-I, sondern es stehen eine deutliche Nekrose vieler Muskelfasern und eine sekundäre Abräumreaktion durch Makrophagen im Vordergrund. Die NM kann mit einer Tumorerkrankung, einer Exposition zu myotoxischen Medikamenten oder anderen Substanzen bzw. einer (viralen) Infektion assoziiert sein. Bei vielen Patienten mit NM können „anti-signal recognition particle“- (Anti-SRP-) Antikörper nachgewiesen werden, die zwar nicht spezifisch sind, jedoch als diagnostischer Hinweis gewertet werden können. Es gibt auch Hinweise, dass SRP-Antikörper mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung assoziiert sind (Hengstman et al. 2006).
- Der Nutzen des B-Zellen depletierenden monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab konnte in vielen Fallserien belegt werden (Chiapetta et al. 2005, Lambotte et al. 2005, Levine 2005, Brulhart et al. 2006, Ferrer u. Moral 2006, Mok et al. 2007, Cooper et al. 2007, Chung et al. 2007, Dinh et al. 2007), sodass dieser als therapeutische Alternative bei therapieresistenten Fällen sowohl einer Dermatomyositis (DM) als auch einer PM infrage kommt. Langfristige Remissionen zuvor refraktärer Fälle sind berichtet worden (Levine 2005, Feist et al. 2008).
- Der monoklonale Antikörper Anti-CD52 (Alemtuzumab) wurde in einer kontrollierten Studie bei 13 Patienten mit sporadischer Einschlusskörpermyositis (sIBM) eingesetzt (Dalakas et al. 2009). Die hierdurch induzierte B- und T-Zell-Depletion führte zu einer verminderten Zahl an T-Zellen im Muskel und klinisch zu einer Abschwächung des Kraftverlustes bzw. sogar einer Verbesserung der Muskelkraft. Da die Effekte zwar signifikant, jedoch nur vorübergehend nachweisbar waren und es sich lediglich um eine kleine Pilotstudie gehandelt hat, sollte Alemtuzumab bei sIBM zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eingesetzt werden. Eine placebokontrollierte Studie bleibt abzuwarten.
- Eine Reihe von Fallberichten und Studien zum Einsatz von TNF- $\alpha$ -Blockern bei Myositiden liegen inzwischen vor. Allerdings sollten Myositiden aufgrund der Daten momentan nicht mit TNF- $\alpha$ -Blockern (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab und Golimumab) behandelt werden.
- In einer multizentrischen, doppelblinden Studie zur Myositis unter Ausschluss von sIBM wurde bei 62 Patienten die Behandlung mit täglichem Prednisolon mit monatlichem Dexamethason verglichen (van de Vlekkert 2010). Es kam zu geringeren Nebenwirkungen in der Dexamethasongruppe, jedoch war das Intervall bis zum erneuten Aufflammen der Erkrankung in der Prednisolongruppe länger. Eine monatliche Behandlung mit Dexamethason stellt somit keine überlegene Therapie dar und sollte nicht als Alternative genutzt werden.

- In einer Fallserie von 15 Patienten mit steroidrefraktärer PM oder DM zeigte sich ein positiver Effekt einer Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) (Saito et al. 2008). Diese Studie postuliert, dass IVIg bei PM/DM eingesetzt werden sollte, z. B. wenn andere Therapieformen nicht oder nur unzureichend wirken.
- In einer klinischen Studie an 32 Patienten mit sIBM wurde das Spektrum der Muskel-MRT-Befunde detailliert untersucht (Cox et al. 2011a). Ein Muskel-MRT kann nicht nur hilfreich sein, um einen geeigneten Muskel für eine Biopsie zu identifizieren, sondern weist hinreichende Sensitivität für eine Myositis und deren Differenzierung gegenüber anderen Myopathien auf und sollte daher durchgeführt werden.
- Eine gute Zusammenstellung neuerer Studien zu Myositiden findet sich bei Mann und Vencovsky (2011).
- Bezüglich Schluckstörungen bei Patienten mit sIBM wird die Wichtigkeit des gezielten Nachfragens in der Anamnese sowie die spezielle (z. B. HNO-ärztliche) diagnostische Untersuchung untermauert durch eine Studie bei 43 Patienten: Von den 77 % mit subjektiven Schluckstörungen hatten fast alle einen pathologischen Videofluoroskop-Test (Cox et al. 2009).
- In einer klinisch-histopathologischen Arbeit zur sIBM wurde demonstriert, dass es eine deutliche Schnittmenge zwischen Polymyositis und sIBM gibt und eine hohe diagnostische Sicherheit durch die gezielte Kombination von klinischem und histopathologischem Befund erzielt werden kann (Chahin u. Engel 2008). Dieses gilt insbesondere dann, wenn der Nachweis von Proteinakkumulation fehlt, was möglicherweise durch ein frühes Stadium der Erkrankung erklärt sein kann.
- Eine Übersicht der verschiedenen vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien findet sich bei Hohlfeld (2011).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Die idiopathischen Myositiden gliedern sich in Polymyositis (PM), nekrotisierende Myopathie (NM), Dermatomyositis (DM) und sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM). Eine kausale Therapie der idiopathischen Myositiden ist bislang nicht etabliert, die heute üblichen Therapieformen sind überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien (Choy et al. 2005).

### Therapie der DM/PM/NM

- Die DM/PM/NM lassen sich in der Mehrzahl der Fälle mithilfe immunsuppressiver Therapiemaßnahmen kontrollieren und beinhalten in der Regel eine Phase von Induktions- und Erhaltungs-/Langzeittherapie.
- Für die Initialtherapie der DM/PM/NM sollten Kortikosteroide verwendet werden.
- Für die Langzeittherapie ist oft eine niedrig dosierte Kortikosteroidtherapie, z.T. in Kombination mit Azathioprin, als Rückfallprophylaxe für Zeiträume von 1–3 Jahren oder länger erforderlich.
- Bei Patienten, die auf Kortikosteroide/Azathioprin nicht ansprechen, sollte ein Therapieversuch mit IVIg versucht werden, wobei die Datenlage bei DM Klasse I evidenzbasiert ist.
- Stärker wirksame Immunsuppressiva kommen vor allem bei Patienten mit schwerer extramuskulärer Organmanifestation zum Einsatz.
- Neuere immunselektive Therapien können im Fall von Therapieresistenz erfolgreich sein. Bei DM, aber auch bei der PM/NM, ist der B-Zell-gerichtete monoklonale Antikörper Rituximab eine Option.
- Antikörper, die mit diesen Syndromen assoziiert sind (z. B. Anti-JO-1), präzisieren oder korrelieren nicht notwendigerweise mit dem Therapieansprechen auf Rituximab. Die Behandlung mit Rituximab kann helfen, andere gleichzeitig gegebene Immuntherapien zu reduzieren und ggf. langfristige Remissionen zu erreichen (Feist et al. 2008).

### Therapie der sIBM

- Die sIBM, bei der degenerative Komponenten ebenso wie inflammatorische Anteile eine Rolle spielen, verläuft meist progredient und ist weitgehend therapieresistent.
- Obwohl die Datenlage insgesamt nicht überzeugend ist, besteht ein weitgehender Konsensus der Autoren ebenso wie der deutschen Muskelzentren, dass zunächst ein sechsmonatiger Therapieversuch mit ca. vier- bis sechswöchentlichen IVIg-Infusionen (initial 2 g/kg, danach 1 g/kg) erfolgen sollte, da hierdurch bei einigen Patienten zumindest eine vorübergehende Stabilisierung des Krankheitsverlaufs erzielt werden kann.
- Bei Nichtansprechen von IVIg kann ein zeitlich begrenzter (ca. sechsmonatiger) immunsuppressiver Therapieversuch analog zur PM/DM erfolgen.
- Bei allen Therapieformen sollte vor allem die Muskelkraft zur Verlaufsbeurteilung regelmäßig kontrolliert und die Dosis ggf. angepasst werden; die CK kann bei sIBM unter Kortikosteroiden zurückgehen, ohne dass dieses eine klinische Relevanz hat.

## Einführung

Myositissyndrome sind überwiegend durch zelluläre Immunmechanismen vermittelte Muskelentzündungen, die selten auftreten und sich sehr heterogen äußern. Die in der Praxis oft erfolgreich praktizierten und empirisch gefundenen Therapie-Algorithmen stehen wie bei anderen seltenen Erkrankungen weiterhin auf einer niederen Ebene der evidenzbasierten Therapieempfehlungen. In den vergangenen Jahren hat es jedoch Therapiestudien gegeben, die die Behandlung der Myositissyndrome verbessern können. Deshalb ist eine Aktualisierung der vorliegenden S1-Leitlinien aus dem Jahr 2008 dringend erforderlich.

## Definition und Klassifikation

### Begriffsdefinition

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

### Klassifikation

Die Einteilung der Myositiden erfolgt nach klinischen, histologischen und immunpathologischen Kriterien (► Tab. 69.1 und ► Tab. 69.2).

## Tab. 69.1 Einteilung der Myositiden.

<b>Myositiden</b>	
<b>1.</b>	<b>Idiopathische Myositiden (Dysimmun-Myopathien)</b>
2.	Dermatomyositis (DM)
3.	Polymyositis (PM)
4.	nekrotisierende Myopathie (NM)
5.	sporadische Einschlusskörpermyositis (sporadic inclusion body myositis, sIBM)
<b>2.</b>	<b>Myositiden im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen</b> (vor allem systemischer Lupus erythematodes [SLE], Mischkollagenose, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis [RA])
<b>3.</b>	<b>Erregerbedingte Myositiden</b> (viral, parasitär, bakteriell, mykotisch)
<b>4.</b>	<b>Sonderformen</b> (eosinophile Myositis, vaskulitische Begleitmyositis, granulomatöse Myositis etc.)

Für die Klassifikation der PM und der DM waren die im Jahr 1975 publizierten Kriterien nach Bohan und Peter für klinische Studien und epidemiologische Untersuchungen über mehrere Jahrzehnte die gebräuchlichsten. Für die Diagnose einer PM müssen 1. klinische, 2. elektromyografische, 3. laborchemische und 4. pathologische Zeichen einer inflammatorischen Myopathie vorliegen, jedoch keine Hautzeichen wie bei der DM. Darüber hinaus sollte eine negative Familienanamnese vorliegen, aber keine Zeichen einer infektiösen, medikamenteninduzierten, toxischen oder metabolischen Myopathie bestehen. Neuere Kriterien erweitern die Klassifikation um MRT- und weitere Laborparameter (Targoff et al. 1997, Hoogendijk et al. 2004).

Rezente Studien belegen, dass die Kriterien nach Bohan und Peter heute obsolet sind, da eine Muskelbiopsie unverzichtbarer Bestandteil der Diagnosestellung ist. Des Weiteren zeigen diese Arbeiten, dass die Polymyositis weitaus seltener vorliegt, als in früheren Studien behauptet wurde, und innerhalb der idiopathischen Myositiden die

seltenste Entität darstellt (van der Meulen et al. 2003, Chahin u. Engel 2008). Die sporadische Einschlusskörpermyositis ist die häufigste entzündliche Myopathie im Alter über 50 Jahre, von der Häufigkeit über die gesamten Altersstufen gesehen etwas hinter der Dermatomyositis rangierend. Verschiedene Gruppen haben revidierte Diagnosekriterien für die idiopathischen Myositiden vorgeschlagen, insbesondere um klinische Studien und Studienendpunkte besser zu standardisieren und zu validieren. Dies ist vor allem ein Verdienst der International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group (IMACS) (Hilton-Jones et al. 2010, Benveniste et al. 2011).

Tab. 69.2 Klinische und diagnostische Charakteristika von PM, NM, DM und sIBM.

Merkmale	PM	DM	sIBM	NM
Frauen : Männer	2:1	2:1	1:3	1:1
Erkrankungsalter	> 18 Jahre	5–15 und 45 bis 65 Jahre	> 50 Jahre	> 18 Jahre
Verlauf	akut – subakut	akut – subakut	chronisch > 6 Monate	akut – subakut
Hautveränderungen	nein	ja	nein	nein
Paresen	proximal > distal symmetrisch	proximal > distal symmetrisch	proximal = distal asymmetrisch, Prädislektion: Fingerflexoren und M. quadriceps	proximal > distal symmetrisch
Muskelschmerzen	(+)	+	(+)	+
Muskelatrophien	+	(+)	++	+
EMG	myopathisch	myopathisch	myopathisch und neurogen	myopathisch
CK	bis 50×	normal bis 50×	normal bis < 10×	bis 50×
Muskelbiopsie	endomysiales Infiltrat mit zytotoxischen CD8+ T-Zellen, die Muskelfasern umstellen, Nekrosen	perifaszikuläre Atrophie, perimysiale und perivaskuläre entzündliche Infiltrate; Komplementablagerung um Kapillaren	Entzündung wie bei PM und zusätzlich Myodegeneration mit Faseratrophien, geränderten Vakuolen und eosinophilen Einschlüssen	ausgedehnte Fasernekrosen, sekundäre Makrophageninfiltration, keine wesentliche T-Zell-Infiltration
Immunhistologie	CD8 > CD4, Makrophagen, MHC-I	CD20-immunreaktive B-Zellen, Makrophagen, CD4-Zellen MHC-I perifaszikulär, Komplement	CD8 > CD4, Makrophagen, MHC-I β-Amyloid und andere Neurodegenerations-assoziierte Proteine	Makrophagen
Elektronenmikroskopie		tubulovesikuläre Einschlüsse im Gefäßendothel	Tubulofilamente (15–18 nm)/Fibrillen im Sarkoplasma und in Kernen, autophagische Vakuolen	
assoziierte Probleme	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, (Malignom selten), andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, Malignom, Vaskulitis, andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Neuropathie (mild, sensibel)	kann Statin-induziert sein; Malignom, andere Systemerkrankung (Kollagenose), SRP-Antikörper oft positiv
Ansprechen auf Immuntherapie	ja	ja	nicht oder minimal bzw. nur zeitweise	meistens ja

## Epidemiologie und Prognose der Myositiden

Die Inzidenz von PM, DM und IBM zusammen beträgt etwa 1/100.000 (DM > IBM > PM/NM). Während die hereditäre Einschlusskörpermyositis (hIBM) autosomal-rezessiv oder dominant vererbt wird, sind bei DM und PM Assoziationen mit bestimmten Haplotypen humaner Leukozyten-Antigene (HLA) beschrieben.

Über die Assoziation bestimmter Haplotypen humaner Leukozyten-Antigene mit verschiedenen Myositis-Untergruppen wurden umfangreiche Daten publiziert, so z. B. DM und PM (bei Kaukasiern): HLA-DRB1\*0301, HLA-DQA1\*0501; PM: HLA-B8, HLA-DR3; sIBM: HLA-DR3, HLA-DR52, HLA-B8 (Shamim et al. 2002, Lampe et al. 2003, Badrising et al. 2004, Dalakas 2004b, Wedderburn et al. 2007). Mastaglia et al. (2009) postulieren, dass Interaktionen zwischen dem HLA-DRB1\*03-Allel und anderen Allelen am DRB1-Lokus die Erkrankungsprädisposition und den klinischen Phänotyp bei sIBM beeinflussen. Obwohl ein erheblicher Teil des genetischen Risikos, eine juvenile oder adulte Myositis zu entwickeln, dem HLA-Komplex zuzuordnen ist, zeigen neue Studien, dass auch genetische Regionen außerhalb des HLA-Komplexes möglicherweise an der Erkrankungsprädisposition beteiligt sind. Hier bleiben die Ergebnisse von derzeit laufenden, international koordinierten genomweiten Assoziationsstudien abzuwarten, um die Myositis-Immunogenetik weiter zu erhellen (Chinoy et al. 2009).

Die Eigenständigkeit der Diagnose Polymyositis wird einerseits durch den im Verlauf häufigen Übergang in eine Einschlusskörpermyositis und andererseits durch die Aufdeckung genetischer Muskeldystrophien mit Inflammation in dieser Patientengruppe zunehmend infrage gestellt. Ebenso gehören Patienten mit Diagnose einer sogenannten sporadischen Einschlusskörpermyositis (sIBM) entweder zur wachsenden Gruppe hereditärer Einschlusskörpermyopathien oder aber zur Gruppe der hereditären Proteinaggregationsmyopathien. Diese Reklassifikation reflektiert gut das seit Langem bekannte und klinisch evidente Therapiedilemma bei vielen Patienten mit einer Polymyositis oder Einschlusskörpermyositis (Schoser 2009).

Mehrere Untersuchungen deuten auf ein gehäuftes Auftreten von Myositiden bei Malignomen hin. Metaanalysen schätzen, dass das relative Malignomrisiko bei DM-Patienten etwa vierfach (Zantos et al. 1994, Hill et al. 2001), bei PM-Patienten etwa doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung. Die Myositis kann dem Nachweis der malignen

Erkrankung um bis zu 5 Jahre vorausgehen, empfohlen wird daher eine sorgfältige Suche nach Malignomen. Eine Assoziation der IBM mit Malignomen konnte bislang nicht belegt werden, wohl aber bei ca. 15–20 % mit Autoimmunerkrankungen (Hohlfeld 2002a).

In Abwesenheit von Malignität werden die 5-Jahres-Überlebensraten von Erwachsenen mit DM oder PM in der Literatur zwischen 70 % und 89 % beziffert (z. B. Engel et al. 1994, Airio et al. 2006). Eine retrospektive Studie analysierte den Verlauf von 77 Patienten mit PM und DM (Marie et al. 2002). Unter immunsuppressiver Therapie wurde bei 40 % der Patienten eine Remission, bei weiteren 43 % eine Verbesserung erzielt, bei 17 % kam es zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Die Überlebensraten waren 83 % nach einem Jahr, 77 % nach 5 Jahren. Unter den Todesursachen waren Malignome (47 %) und pulmonale Komplikationen (35 %) am häufigsten. Bei der sIBM wurde unbehandelt ein progredienter Rückgang der Muskelkraft (in MRC-Graden) um durchschnittlich 14 % pro Jahr beschrieben (Rose et al. 2001, Lindberg et al. 2003, Dalakas et al. 2009). Eine neuere Studie zeigte eine projizierte Abnahme der Muskelkraft von ca. 4 % pro Jahr (Cox et al. 2011b). Jedoch gab es hierbei einen möglicherweise starken Bias aufgrund des Versterbens stärker betroffener Patienten über den Beobachtungszeitraum von 12 Jahren.

Die Prognose paraneoplastischer Myositiden wird im Wesentlichen von der malignen Grunderkrankung bestimmt.

## Ätiopathogenese

Die Ätiologie von PM, NM, DM und IBM ist bislang unbekannt (Dalakas u. Hohlfeld 2003, Wiendl et al. 2005b). Während man bei der PM von einem T-Zell-vermittelten Autoimmunprozess ausgeht, stehen bei der DM antikörpervermittelte Effektormechanismen im Vordergrund (Dalakas 2006a, Hohlfeld u. Dornmair 2007). Die Autoantigene, gegen die die Immunreaktionen gerichtet sind, sind bislang unbekannt (Übersichten bei Chevrel et al. 2002, Hohlfeld 2002b, Wiendl et al. 2005a). Bei der sIBM wird neben der Entzündung ein degenerativer Prozess mit Akkumulation pathologischer Proteinfibrillen beobachtet (Übersichten bei Dalakas 2006b, Askanas u. Engel 2007). Neuere Daten sprechen für einen spezifischen Zusammenhang zwischen Entzündung, Zellstress, autophagischen Mechanismen und  $\beta$ -Amyloid (Schmidt et al. 2008, Muth et al. 2009, Keller et al. 2011). Jedoch ist der Auslöser dieser Kaskade von Amyloidablagerung, oxidativem Stress und spezifischer Entzündungsreaktion bei der sIBM bisher unklar. Für die immer wieder diskutierte virale Genese von DM, PM oder IBM ließ sich bislang kein Anhalt finden (Leff et al. 1992, Leon-Monzon u. Dalakas 1992).

Jüngere Arbeiten, insbesondere aus der Gruppe von S.A. Greenberg, haben Anstöße zur Redigierung der traditionellen pathogenetischen Konzepte der Myositiden gegeben (Greenberg 2007). Nicht nur bei der DM, sondern auch bei der PM und IBM finden sich B-Zellen und Plasmazellen in signifikanter Weise. Diese zeigen eine klonal restringierte Immunglobulinproduktion, womit eine Antikörper-vermittelte pathogenetische Effektor Komponente somit auch für die PM sowie IBM infrage käme (Hohlfeld u. Dornmair 2007). Diese Daten sind jedoch bisher noch nicht von anderen Laboren bestätigt worden.

## Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik von Muskelerkrankungen im Allgemeinen wird auf die Leitlinie „Diagnostik von Myopathien“ verwiesen. Im Folgenden wird auf spezielle Aspekte bei Myositiden eingegangen.

Klinische Symptome, Messung der Kreatinkinase-Serumkonzentration (CK), Akutphase-Reaktanten (CRP, BSG), Elektromyografie und Muskelbiopsie sind die Stützpfiler der Myositis-Diagnostik. Die wichtigsten diagnostischen Kriterien sind in ► Tab. 69.2 zusammengefasst.

Schlüsselsymptom aller Formen ist eine Muskelschwäche bei erhaltener Sensibilität und erhaltenen Muskeleigenreflexen. Während diese Muskelschwäche bei der PM, NM und DM ein proximal-symmetrisches Verteilungsmuster aufweist, sind bei der sIBM auch distale Muskelgruppen, besonders Fußextensoren und Fingerflexoren, in asymmetrischer Verteilung mitbetroffen (Übersichten bei Engel et al. 1994, Dalakas u. Hohlfeld 2003, Goebels u. Pongratz 2003, Amato u. Griggs 2003). Bei bis zu 50 % der Patienten treten Schmerzen von Muskeln und/oder Gelenken auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es bei allen 4 Formen zur Beteiligung der Schluck-, Atem- und Nackenmuskulatur kommen. Bei PM/NM und DM können zudem Herz (koronare Herzerkrankung/EKG-Veränderungen, Perikarditis, dilatative Kardiomyopathie, Herzversagen) und Lunge (interstitielle Lungenerkrankung) mitbetroffen sein. Bei der DM treten charakteristische Hautveränderungen auf, die bei kindlichen Formen sogar kalzifizieren können. Zur Differenzialdiagnose siehe auch die Leitlinie „Diagnostik von Myopathien“.

Differenzialdiagnostisch zur Myositis ist an Muskeldystrophien, an toxische, infektiöse, metabolische oder endokrine Myopathien zu denken. Die CK-Aktivität erlaubt eine Abschätzung der aktuellen Muskelschädigung, da dieses Enzym bei Muskelfaserschädigung oder -untergang freigesetzt wird. Sowohl die BB- als auch die MM-Isoenzyme der CK können erhöht sein, bei floriden Myositiden bis zum 50-Fachen des Normwertes. Bei Patienten mit IBM, bei Kindern mit DM und in Phasen von Inaktivität oder Remission werden jedoch häufig Normwerte gemessen. Im Rahmen der Therapie geht der Rückgang der CK-Aktivität und ggf. auch des CRP (mit geringerer Verlässlichkeit bei der IBM) oft der klinischen Besserung voraus.

### Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper

Antikörper haben allenfalls supportiven Charakter, wobei man zwischen Myositis-assoziierten und Myositis-spezifischen Antikörpern unterscheidet (► Tab. 69.3). Während Myositis-assoziierte Antikörper bei Patienten mit Kollagenosen und begleitender entzündlicher Myopathie vorkommen, sind Myositis-spezifische Antikörper nur bei einem Teil der Patienten mit inflammatorischen Myopathien nachweisbar. Die häufigsten Autoantikörper bei Polymyositis sind Antisynthetase-Antikörper. Am besten charakterisiert ist Anti-Jo-1 (Antihistidinyl-tRNA-Synthetase). Das Vorkommen von Jo-1-Antikörpern ist charakteristisch beim Antisynthetase-Syndroms mit der Symptom-Konstellation Myositis, interstitielle Lungenerkrankung, Arthritis, Raynaud-Phänomen. Ein starker Hinweis für das Vorliegen einer Dermatomyositis sind Antikörper gegen Mi-2, die z.T. bei paraneoplastischen Dermatomyositiden sowie in hohen Titern auch bei juveniler DM vorliegen (die Antikörper sind allerdings nur in bis zu 35 % der Fälle positiv). Bei der NM können bei einem großen Teil der Patienten Anti-SRP-(signal recognition peptide-)Antikörper nachgewiesen werden (Hengstman et al. 2006).

Tab. 69.3 Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper (Jordan et al. 2011), Teil 1.

Antikörper	Häufigkeit bei IIM (%)	Zielantigen und Mechanismus	Klinische Charakteristika Antikörper-positiver Patienten/assoziierter Symptome
<b>Myositis-spezifische Antikörper</b>			
Anti-ARS	30–40	intrazytoplasmatische Proteinsynthese	
Anti-Jo1	15–20	Histidyl-tRNA-Synthetase	70–96 % ILD, > 90 % IMM, 94 % Arthritis, 71 % Mechanikerhände, PM häufiger als DM
Anti-PL7	< 5	Threonyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD, mindestens 2 Drittel Muskelbeteiligung, PM und DM gleich häufig
Anti-PL12	< 5	Alanyl-tRNA-Synthetase	90–100 % ILD, > 90 % MCTD, 32 % PM, 19 % DM, 58 % Arthritis, 16 % Mechanikerhände
Anti-EJ	5–10	Glycyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD und Muskelschwäche, DM häufiger als PM
Anti-OJ	< 5	Isoleucyl-tRNA-Synthetase	100 % ILD, 57 % Muskelschwäche
Anti-KS	< 5	Asparaginyl-tRNA-Synthetase	vorwiegend in Japan, 88 % ILD, 25 % Muskelschwäche
Anti-Ha (YRS)	< 1	Tyrosyl-tRNA-Synthetase	ILD und Myositis
Anti-Zo	< 1	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase	PM und progrediente ILD
Anti-tRNA (his)	7	tRNA (his)	bei einem Drittel Anti-Jo1-AK-positiver Patienten nachgewiesen, keine klinischen Unterschiede zu diesen
Anti-tRNA (ala)	1	tRNA (ala)	Koexistenz mit Anti-PL12-AK
Anti-Mi2	5–10	Helikase (NuRD-Komplex), Kerntranskription	Hautbeteiligung (mit Nagelveränderungen), seltener Malignome, 20–30 % DM, 4–10 % JDM, 1 % PM
Anti-P155/140	20	P155, Kerntranskription und zelluläre Differenzierung	50–75 % Malignome, seltener ILD, eher stärkere Hautbeteiligung (Ödeme, Ulzera), 13–21 % DM, 23–29 % JDM
Anti-p140 (Anti-MJ)	<5	Kernprotein NXP2, Kerntranskription und RNA-Metabolismus	JDM mit Kalzinose, bei Erwachsenen ILD
Anti-SRP	5	SRP, intrazytoplasmatische Proteintranslokation	immunvermittelte nekrotisierende Myopathie, Anteile der PM
Anti-CADM140	5 50 (bei CADM)	melanoma differentiation associated gene 5 (MDA-5)	rasch progrediente interstitielle Lungenbeteiligung mit ungünstiger Prognose bei amyopathischer DM, ca. 20 % auch als DM
Anti-SAE	1 bis 5	SAE (SUMO-1 activating enzyme); posttranslationelle Modifikation	häufig mit initialer CADM, vermehrt Dysphagie
<i>AK = Antikörper, CADM = klinisch amyopathische Dermatomyositis, DM = Dermatomyositis, ILD = interstitielle Lungenerkrankung, IIM = idiopathische inflammatorische Myositis, IMM = immunmedierte Myositis, JDM = juvenile Dermatomyositis, MCTD = Mixed Connective Tissue Disease, PM = Polymyositis, SLE = systemischer Lupus erythematosus,</i>			

Tab. 69.3 Myositis-spezifische und Myositis-assoziierte Antikörper (Jordan et al. 2011), Teil 2.

Antikörper	Häufigkeit bei IIM (%)	Zielantigen und Mechanismus	Klinische Charakteristika Antikörper-positiver Patienten/assoziierter Symptome
<b>Myositis-assoziierte Antikörper</b>			
Anti-SSA/Ro	10–30	ribosomale Proteintranslation (Y1-Y5-RNP), 97 % der AK entsprechen Anti-Ro 52 kDa	30 % SLE, 60–90 % Sjögren-Syndrom, PM und DM 5–10 %, seltener autoimmune Hepatitis (Anti-Ro 60 kDa), 58 % Anti-Ro-52-kDa-positiver Patienten sind Anti-Jo1-positiv
Anti-SSB/La	5–14	RNA-Polymerase-III-Terminierungsfaktor	Sjögren-Syndrom, neonataler Lupus
Anti-U2RNP	15	U2 small nuclear RNP (pre mRNA splicing factor)	30 % Polymyositis-(SLE)-Sklerodermie-Overlap, MCTD
Anti-U1RNP	10	U1 small nuclear RNP (pre mRNA splicing factor)	95 % MCTD, 15 % Sklerodermie, 30 % SLE-Overlap
Anti-PmScl	8–10	Topoisomerase I, Exoribonuklease im Kernkomplex	25 % Polymyositis-Sklerodermie-Overlap in Europa (meist Anti-dsDNA-AK positive)
Anti-Ku	20–30	70–80 kDa katalytische Untereinheit mit DNA-abhängiger Kinaseaktivität (DNA-PK)	Polymyositis-Sklerodermie-Overlap in Japan; 80 % Raynaud-Syndrom, 50 % Myositis, 86 % Arthralgien, 35 % ösophageale Beteiligung, 40 % Lungenfibrose
Anti-U3RNP (Fibrillarin)	14	34-kDa-Protein in U3-RNP	Sklerodermie-Overlap (CREST-Syndrom)
<i>AK = Antikörper, CADM = klinisch amyopathische Dermatomyositis, DM = Dermatomyositis, ILD = interstitielle Lungenerkrankung, IIM = idiopathische inflammatorische Myositis, IMM = immunmedierte Myositis, JDM = juvenile Dermatomyositis, MCTD = Mixed Connective Tissue Disease, PM = Polymyositis, SLE = systemischer Lupus erythematosus.</i>			

Es muss jedoch betont werden, dass bis auf die Anti-Jo-1, -Mi-2 und -SRP-Antikörper die verfügbaren Myositis-spezifischen Antikörper (u.a. Anti-Ro(SS-A), -RNP, -ribosomal P, -Proteasomen-AK) leider für die klinische Diagnostik nicht ausreichend sensibel oder spezifisch sind und die Verlässlichkeit hinsichtlich prognostischer Aussagen unzureichend ist. Ebenfalls nicht gebräuchlich sind Antikörperiterverläufe zum Therapiemonitoring oder zur Frage des differenzialtherapeutischen Ansprechens. Trotzdem können Myositis-spezifische Antikörper und Myositis-assoziierte Antikörper in der Differenzialdiagnostik nützlich sein.

## Muskelbiopsie

Bei entsprechender klinischer Symptomatik und Veränderungen in Bezug auf die CK-Aktivität und das EMG ist die Muskelbiopsie die wichtigste Untersuchung zum Nachweis einer Myositis und zur diagnostischen Abgrenzung anderer neuromuskulärer Veränderungen (vgl. ► Tab. 69.2). Vorzugsweise sollte eine offene Biopsie eines klinisch mittelgradig betroffenen Muskels unter lokaler Anästhesie von Haut und Faszie durchgeführt werden. Um artifizielle Infiltrate zu vermeiden, sollte der Biopsatmuskel in den 2 Wochen vor der Biopsie nicht nadelmyografisch untersucht worden sein – es empfiehlt sich bei diesen meist symmetrischen Erkrankungen, die Gegenseite elektromyografisch zu untersuchen. Zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle kann in Zweifelsfällen die Durchführung eines MRT der Muskulatur sinnvoll sein.

## Muskel-MRT

Das die Entzündung begleitende Muskelödem wird in den T2- und STIR-Sequenzen (short tau inversion recovery) als fokale oder diffus hyperintense Signalveränderung dargestellt (Reimers et al. 1994), fettiger Muskelumbau erscheint hyperintens in der T1-Wichtung.

Das Muskel-MRT hat in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Dies gilt nicht nur für die Identifikation der optimalen Biopsiestelle, sondern auch für die diagnostische Einordnung (Schweitzer u. Fort 1995) und das Therapiemanagement (Tomasova Studynkova et al. 2007). In der sogenannten STIR-Sequenz sieht man verstärkte Signalintensitäten im Muskelgewebe, die mit Muskelnekrose, -degeneration und/oder -inflammation korrelieren (Adams et al. 1995). Deshalb wird dieser Befund in den gegenwärtigen Diagnosekriterien autoimmuner Myopathien berücksichtigt (Targoff et al. 1997, Hoogendijk et al. 2004). Ebenfalls kann die Identifikation von Kontrastmittelaufnahme für die Beurteilung von Myositisaktivität bzw. Therapieerfolg relevant sein. Das MRT kann sehr gut den Fettersatz des Muskelgewebes im Rahmen von Umbauvorgängen darstellen. Insbesondere Muskelgruppen mit starkem fettigem Umbau lassen sich nur mit geringer Wahrscheinlichkeit durch immunsuppressive Therapiemaßnahmen bessern.

## Therapie

## Medikamentöse Therapie

### Therapie der DM/PM

Die Behandlung der entzündlichen Myopathien erfolgt weitgehend empirisch, ein Cochrane-Review zur Therapie der DM/PM (Choy et al. 2005) konnte mangels qualitativ hochwertiger kontrollierter klinischer Studien nur insgesamt 6 Studien in die systematische Untersuchung einschließen (Bunch et al. 1980, Bunch 1981, Miller et al. 1992, Dalakas et al. 1993, Villalba et al. 1998, Vencovsky et al. 2000, Miller et al. 2002), sodass keine evidenzbasierte Aussage zum Stellenwert immunsuppressiver Medikation getroffen werden konnte – obgleich diese empirisch klar wirksam ist. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass praktisch für alle bei Myositiden zur Anwendung kommenden Therapien keine Zulassungsstudien vorliegen und sie daher unter „off-label use“ fallen.

Pragmatisch unterscheidet man bei der Therapie der Myositiden nach Initialtherapie, Erhaltungstherapie und Langzeittherapie, wobei jeweils unterschiedliche Immunsuppressiva zum Einsatz kommen (Schmidt u. Vorgerd 2011).

### Initialtherapie

Kortikosteroide sind Mittel der ersten Wahl bei DM sowie PM und NM. Man beginnt akut mit 1–2 mg/kg KG für mindestens 2–4 Wochen; anschließend sollte die Dosis langsam bzw. bis zur alternierenden Verabreichung jeden zweiten Tag reduziert werden. Die meisten Patienten sprechen zwar zunächst gut an, allerdings wird im Verlauf zur Einsparung von Steroiden (und damit Nebenwirkungen) häufig die zusätzliche Gabe eines Immunsuppressivums notwendig, besonders bei schweren Verlaufsformen. Bei ausgeprägter muskulärer Symptomatik wird von manchen Autoren eine initiale Steroidhochdosisempfohlen (► Tab. 69.4).

Tab. 69.4 Therapie der Myositiden (PM, NM, DM).

Indikation	Medikament	Dosierung
PM/NM/DM mit schwerer Manifestation	Methylprednisolon i.v.	500 mg/d 3–5 Tage
PM/NM/DM mit mäßigerer Ausprägung bzw. Fortsetzung nach i.v. Therapie bei schwerer Manifestation	Prednison p.o.	initial: 1–2 mg/kg KG/d nach Wirkeintritt: wöchentliche Reduktion um 5–10 mg der Tagesdosis bzw. nach „alternate day program“ Erhaltungsdosis: 5–10 mg/d bzw. 15–20 mg jeden 2. Tag
PM/NM/DM mit schwerer Ausprägung zusätzlich zu Prednison oral	Azathioprin p.o.	2–3 mg/kg KG/d (cave: Defizienz der Thiopurinmethyltransferase [TPMT])
	Immunglobuline i.v.	0,4 g/kg KG/d über 5 Tage, Wiederholung alle 6–8 Wochen in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik
PM/NM/DM mit schwerer Ausprägung bzw. wenn therapierefraktär zusätzlich zu Prednison oral	Methotrexat p.o.	initial: 7,5 mg/Woche Dosiserhöhung in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik nach 3 Wochen um 2,5 mg/Woche Zieldosis: 10–25 mg/Woche; Cave: Folsäuresubstitution
	Ciclosporin p.o.	2,5–5 mg/kg KG/d (entsprechend Plasmaspiegel und Wirkung)
	Mycophenolat p.o.	2 × 1 g/d (ca. 20 mg/kg KG) Plasmaspiegel (Through-Spiegel): 1–2 mg/l
	Cyclophosphamid p.o.	1–2 mg/kg KG/d
	Cyclophosphamid i.v.	0,5–1,0 g/m <sup>2</sup> KO
	Rituximab i.v.	2 × 1000 mg (Abstand 14 Tage) Wiederholung nach 6–9 Monaten bzw. nach klinischem Ansprechen
PM/NM/DM mit extramuskulärer Organmanifestation	Cyclophosphamid p.o.	1–2 mg/kg KG/d
	Cyclophosphamid i.v.	0,5–1,0 g/m <sup>2</sup> KO
	Rituximab i.v.	2 × 1000 mg (Abstand 14 Tage) Wiederholung nach 6–9 Monaten bzw. nach klinischem Ansprechen
schwerste therapiereisistente PM/NM/DM mit/ohne extramuskuläre Organmanifestation	alternative Behandlungsoptionen bzw. individuelle Heilversuche (z. B. Rituximab, TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Antagonisten, Tacrolimus/FK507, Alemtuzumab, autologe Stammzelltransplantation)	

### Immunsuppressiva

Für die Langzeittherapie sollte eine niedrig dosierte Kortikosteroidtherapie, z.T. in Kombination mit Azathioprin, als Rückfallprophylaxe für Zeiträume von 1–3 Jahren oder länger durchgeführt werden (Bunch 1981). Diese im Prinzip



bereits seit Jahrzehnten etablierten Therapieformen sind überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien. Größere randomisierte, placebokontrollierte Therapiestudien im heutigen Sinne wurden bislang – nicht zuletzt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung – nicht durchgeführt. Eine Osteoporoseprophylaxe, z. B. mit Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub>, soll im Rahmen einer langfristigen Kortikoidgabe durchgeführt werden.

Azathioprin sollte in einer Dosierung bis 3 mg/kg KG bei besonders schweren Verlaufsformen, z. B. bei generalisierter Schwäche, Atemmuskulaturbeteiligung oder Schluckbeteiligung, schon initial additiv verabreicht werden, hat allerdings eine bekannte Latenz bis zum Wirkeintritt von 3–6 Monaten. Die Kombination von Kortikosteroiden mit Azathioprin ist die gebräuchlichste Kombination in der Therapie der PM/DM. Eine vorherige Bestimmung der Thiopurinmethyltransferase (TPMT) kann durchgeführt werden, um genetisch bedingte Fehlmetabolisierungen einschätzen zu können; Gegenanzeige: Kombination mit Allopurinol.

Methotrexat, ein Folsäure-Antagonist, wirkt in einer Dosierung von 7,5–25 mg/Woche schneller als Azathioprin, ist aber auch in einer höheren Toxizitätsklasse einzustufen. Als Nebenwirkung kommt es gelegentlich zu einer Pneumonitis, die schwer von einer interstitiellen Lungenbeteiligung bei z. B. Jo-1-Syndrom zu unterscheiden ist. Man sollte mit einer Einmalgabe von 7,5 mg/Woche p.o. beginnen, nach 3 Wochen kann die Dosis um 2,5 mg/Woche bis zu einer Zieldosis von 10–25 mg/Woche, je nach klinischer Symptomatik, gesteigert werden. Eine Maximaldosis von 25 mg pro Woche sollte nicht überschritten werden. Auf eine Folsäuresubstitution dosisäquivalent zur MTX-Dosis sollte geachtet werden. Eine Umstellung der p.o. Gabe auf s.c. Fertigspritzen führt oftmals zu besserer Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Ciclosporin in einer Dosierung von 2,5–5 mg/kg KG/d, gegeben in 2 Dosen je nach Plasmaspiegel und Wirkung, wird bevorzugt bei der kindlichen DM als Reserve eingesetzt. Ciclosporin hemmt die T-Zell-Aktivierung und wird seit Langem zur Verhinderung der Transplantatabstoßung angewendet. Die bei der Myositis verwendeten Dosierungen erfordern eine besonders gute Compliance des Patienten und regelmäßige Serumspiegel- und Nierenfunktionskontrollen aufgrund der variablen Resorption und der dosisabhängigen Nephrotoxizität, die meist erst ab Dosierungen von 5–6 mg/kg KG/d auftritt. Vorbestehende Nierenerkrankungen und arterielle Hypertonie erhöhen das Risiko einer Nierenschädigung durch Ciclosporin. Zudem treten Gingiva-Hyperplasien und Hypertrichosen als Nebenwirkungen auf.

Cyclophosphamid (1–2 mg/kg KG/d p.o. oder 0,5–1,0 g/m<sup>2</sup> i.v. Bolus) kommt bei der DM/PM/NM nur bei Versagen der herkömmlichen Therapie oder bei Anti-Synthetase-Syndromen mit Begleitalveolitis zur Anwendung (Riley et al. 2004, Schnabel et al. 2005; Übersicht bei De Vita u. Fossaluzza 1992).

Mycophenolatmofetil: Jüngere Fallberichte schildern auch eine erfolgreiche Behandlung therapierefraktärer Myositiden mit Mycophenolatmofetil (2 g/d) (z. B. Majithia u. Harisdangkul 2005, Schneider-Gold et al. 2006; Übersicht bei Chaudry et al. 2001). Diese Substanz blockiert die Purinsynthese selektiv in Lymphozyten und hemmt dadurch deren Proliferation. Wichtigste Nebenwirkungen sind eine chronische Diarrhö, hämolytische Anämie und Ödeme. Mycophenolatmofetil ist eine Option beim Versagen von Azathioprin oder dadurch eintretender toxischer Leberschädigung. In der Transplantationsmedizin wurde Mycophenolatmofetil zunehmend gegenüber Azathioprin bevorzugt. Vor Kurzem wurde bei nierentransplantierten Patientinnen eine erhöhte Missbildungsrate bei Behandlung mit Mycophenolatmofetil in der Schwangerschaft registriert. Mit erhöhter Aufmerksamkeit wurden bei stark immunsupprimierten Patienten insbesondere mit einem SLE einzelne Fälle einer PML beobachtet (Roche, Rote Hand Brief vom 18.02.2008). Auch ein Fall eines primären ZNS-Lymphoms bei einem Patienten unter Therapie mit Mycophenolatmofetil wurde berichtet (Vernino et al. 2005).

#### Intravenöse Immunglobuline

Bei Patienten, die auf Kortikosteroide/Azathioprin nicht ansprechen, ist ein Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg: 1–2g/kg KG alle 1–2 Monate) gerechtfertigt. Ein überzeugender Effekt der IVIg-Therapie wurde bisher vor allem für die DM gezeigt (Dalakas et al. 1993). Bei der juvenilen DM werden Immunglobuline häufig früh angewendet um potenziell nebenwirkungsreiche immunsuppressive Strategien zu vermeiden, der Erfolg ist allerdings nicht verlässlich (Stringer u. Feldman 2006). Publikationen zeigen, dass Immunglobuline auch bei therapieresistenter PM angewandt werden sollten (Cherin et al. 2002), als primäre Therapie sind die Ergebnisse jedoch widersprüchlich (zu Wirkmechanismen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der IVIg-Therapie siehe Dalakas 2004).

Zukünftige Immuntherapien: Bei therapierefraktären Fällen, experimentell und im Rahmen klinischer Studien, wurden und werden auch Anti-CD-20-Antikörper (Rituximab), TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Antagonisten wie Infliximab, Etanercept, Interferon-beta-1a oder die T-Zell-Signaltransduktion blockierende Substanzen wie Tacrolimus/FK506 angewendet. Der Nutzen dieser Therapieformen für den Patienten ist nicht abschließend zu beurteilen (Choy u. Isenberg 2002, Levine 2005, Nadiminti u. Arbisser 2005, Rios Fernandez et al. 2009).

#### Erhaltungstherapie

Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie sollte spätestens nach 6 Monaten eine Dosisreduktion der Kortikosteroide unter die Cushing-Schwelle angestrebt werden. Eine alternierende Verabreichung wird z.T. präferiert (Gabe

jeden zweiten Tag). Immunsuppressiva (vgl. ► Tab. 69.4) sollten im Verlauf additiv gegeben werden, wenn nach 3 Monaten die Steroiddosis noch deutlich über der Cushing-Schwelle liegt und eine weitere Reduktion nicht ohne die Gefahr eines Rezidivs möglich erscheint (Schmidt u. Vorgerd 2011).

Als Mittel sollte hier Azathioprin gewählt werden. Methotrexat wird bei der kindlichen DM gegenüber Azathioprin bei normaler Nierenfunktion bevorzugt.

#### Langzeittherapie

Nach Erreichen einer klinischen Stabilisierung ist in der Regel eine niedrig dosierte Langzeittherapie, meist als Kombination aus Kortikosteroid und Immunsuppressivum, notwendig. Zur Rezidivprophylaxe wird diese Behandlung meist für 1–3 Jahre, ggf. auch länger durchgeführt. Während der Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden kann es zum erneuten Auftreten von Muskelschwäche bei normaler oder unveränderter CK-Aktivität kommen als Ausdruck einer möglichen Steroidmyopathie. Diese kann schwer von den initialen Symptomen zu unterscheiden sein und wird zusätzlich durch den Einfluss von Immobilisation und begleitender systemischer Erkrankung verstärkt. In diesen Fällen sollte eine probatorische Reduktion der Kortikoiddosis unter sorgfältiger klinischer Überwachung erwogen werden. CK- und CRP-Anstieg sowie pathologische Spontanaktivität im EMG sprechen gegen eine Steroidmyopathie, ggf. sollte eine Rebiopsie durchgeführt werden, um z. B. eine Muskeldystrophie mit Begleitmyositis zu identifizieren. Das Vorliegen einer Steroidmyopathie ist jedoch bei ansonsten fehlenden Zeichen einer iatrogenen Cushing-Symptomatik (z. B. Osteoporose, cushingoider Phänotyp) eher unwahrscheinlich. Ebenso muss zwischen noch vorhandener Prozessaktivität und einem Defektsyndrom nach ausgebrannter DMP/MNM unterschieden werden.

Probleme bei der Therapie treten erfahrungsgemäß dann häufig auf, wenn zwar viele verschiedene Substanzen versucht werden, keine aber in ausreichender Dauer und Dosierung verabreicht wird. Die Abmilderung der bekannten Nebenwirkungen einer Langzeit-Kortikoidtherapie (z. B. Osteoporose) kann durch Substitution von Kalzium und Vitamin D erreicht werden. Glukokortikoide allein haben keine ulzerogene Potenz, erst in der Kombination mit traditionellen NSAR kann es zu Ulkusbildungen kommen und dann ist eine Prophylaxe mit Protonenpumpenblockern bzw. Antazida, H<sub>2</sub>-Blockern u.a. zu empfehlen.

#### Therapie der sIBM

Insgesamt ist die sIBM als weitgehend therapierefraktär einzustufen. Kortikosteroide und Immunsuppressiva haben sich empirisch mit wenigen Ausnahmen als unwirksam erwiesen, kontrollierte Studien liegen jedoch weder zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden noch zum Wirksamkeitsvergleich der verschiedenen immunsuppressiven Substanzen vor. Insgesamt wird das Ansprechen der sIBM auf eine immunsuppressive Therapie bis heute kontrovers diskutiert, jedoch halten einige Autoren einen Therapieversuch mit Kortikosteroiden über bis zu 6 Monate für gerechtfertigt (Mastaglia u. Zilko 2003).

Immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Strategien sollen oder sollten nicht zur Therapie eingesetzt werden, wie eine Reihe von negativen bzw. wenig ermutigenden Studienberichten inzwischen belegen: kontrollierte Studien mit Beta-Interferon (Sekul et al. 1997, Dalakas et al. 2001) oder 48 Wochen Therapie mit Methotrexat (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891>).

Eine placebokontrollierte Pilotstudie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Methotrexat über 12 Monate bei 10 Patienten zeigte eine gleich bleibende Muskelkraft in der ATG/MTX-Gruppe gegenüber einer Verschlechterung von 15 % in der Placebogruppe. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Eine Anwendung bei „jungen“ IBM-Patienten mit rasch progredientem Krankheitsverlauf wird von den Autoren postuliert (Lindberg et al. 2003).

Eine kontrollierte Pilotstudie bei 19 sIBM-Patienten mit Oxandrolon, einem synthetischen Androgen, zeigte unter Kurzzeitsupplementation allenfalls einen grenzwertigen Effekt hinsichtlich der Muskelkraft (Rutkove et al. 2002).

Bei sIBM sollte Interferon-beta 1a nicht als Therapeutikum genutzt werden, wie einer Studie mit 30 sIBM-Patienten ergab, in der kein positiver Effekt auf die Muskelkraft nachgewiesen wurde (Muscle Study Group 2001, Muscle Study Group 2004).

Mycophenolatmofetil (2 g/d) zeigte bei 1 von 3 publizierten Patienten eine milde passagere Wirksamkeit (Chaudhry et al. 2001, Mowzoon et al. 2001) und sollte daher angewandt werden.

Alemtuzumab, ein monoklonaler Antikörper, richtet sich gegen CD52, ein Zelloberflächenmolekül auf verschiedenen Immunzellen (insbesondere T-Zellen, B-Zellen, DC) und induziert eine Art selektive Immundepletion. Alemtuzumab kann bei sIBM eingesetzt werden, wie eine kontrollierte Studie bei 13 Patienten zeigte. Klinisch hatte diese B- und T-Zell-Depletion einen signifikanten Effekt auf die Kraft und die T-Zell-Infiltration im Muskel (Dalakas et al. 2009), was für die Anwendung spricht. Jedoch erscheint es den Autoren zu früh, um diese immunologisch hoch invasive, potenziell sehr nebenwirkungsreiche Therapie zu befürworten, bevor eine placebokontrollierte Studie vorliegt (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00079768.therapy>).

Für IVIG gibt es widersprüchliche Berichte. Dalakas et al. konnten eine signifikante Besserung der Schluckfunktion in

einer kontrollierten Studie mit 10 sIBM-Patienten belegen; bei 6 der Patienten, aber nicht in der gesamten Behandlungsgruppe, zeigte sich auch eine funktionelle Besserung hinsichtlich Muskelkraft und Alltagsaktivitäten (Dalakas et al. 1997). In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte bei 22 sIBM-Patienten im Verlauf eines Jahres eine signifikante Besserung der Fähigkeit zu Alltagsaktivitäten von 11 % bei gleich bleibender Muskelkraft erreicht werden (Walter et al. 2000). Hingegen zeigte die Kombination von Steroiden und IVIG in einer kontrollierten Studie bei 36 sIBM-Patienten keine Wirksamkeit (Dalakas et al. 2001). Bei allen vorgenannten Studien mit IVIG bei der sIBM besteht das Problem einer zu kurzen Therapiedauer von z. B. lediglich 3 Monaten. Hierdurch ist die Aussagefähigkeit dieser Studien klar begrenzt. Ein individuelles, bisher für den einzelnen Patienten nicht vorhersehbares, zumindest zeitweises therapeutisches Ansprechen auf IVIG ist durch Expertenmeinungen und Fallberichte weltweit mehrfach beschrieben worden.

Abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf erscheint daher ein Therapieversuch mit IVIG über 6 Monate sinnvoll. Nach 6 Monaten sollte der Therapieerfolg klinisch (Besserung, Stabilisierung oder weitere Progression) beurteilt werden, um eine Entscheidung über das Weiterführen der Therapie treffen zu können. Insbesondere eine Verbesserung der Schluckfunktion und die Verzögerung des Gehverlustes sind primäre Therapieziele.

Obwohl die Lebenserwartung bei sIBM nicht wesentlich verkürzt ist, darf nicht vergessen werden, dass die Lebensqualität im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch Ateminsuffizienz, Schluckstörungen, Aspiration und Kachexie schwer beeinträchtigt sein kann. Die konsequente symptomatische Therapie hat deswegen in der Spätphase allergrößte Bedeutung. Gegebenfalls sollte (rechtzeitig!) ein integratives palliatives Behandlungskonzept implementiert werden (Hohlfeld 2011).

Laufende Studien und experimentelle Therapieoptionen bei den idiopathischen inflammatorischen Myopathien

Eine Reihe neuer Therapien wird momentan innerhalb klinischer Studien untersucht (Mann u. Vencovsky 2011, Schmidt u. Vorgerd 2011): Drei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Etanercept; seit 2009 zusätzlich Certolizumab und Golimumab) – zugelassen für die Therapie der rheumatoiden Arthritis bzw. der Psoriasisarthritis, der Spondylitis ankylosans, Psoriasisarthropathie oder entzündlichen Darmerkrankungen – wurden oder werden derzeit noch bei DM, PM bzw. sIBM (die zuerst genannten 3 Medikamente) geprüft. Bisher sind bereits erste Daten kleinerer Pilotstudien publiziert worden (siehe oben „Was gibt es Neues?“) und weitere Daten von kontrollierten Studien werden erwartet.

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD20 auf reifen B-Zellen, wurde bereits in kleineren Fallserien sowie offenen Beobachtungen mit teilweise gutem Erfolg eingesetzt (Chiapetta et al. 2005, Lambotte et al. 2005, Levine 2005, Brulhart et al. 2006, Ferrer u. Moral 2006, Chung et al. 2007, Cooper et al. 2007, Dinh et al. 2007). Diese Therapiestrategie wurde im Rahmen einer NIH-unterstützten Studie bei therapierefraktären DM- und PM-Patienten geprüft, die Daten werden erwartet (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106184>). Eine weitere Studie mit Rituximab bei PMDM wird derzeit in Paris durchgeführt ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Es sei im Zusammenhang mit dem Off-Label-Status der Substanzen darauf hingewiesen, dass für die monoklonalen Antikörper Rituximab und Alemtuzumab Todesfälle infolge opportunistischer Infektionen (PML, Rituximab) sowie idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP, Alemtuzumab) berichtet wurden (Carson et al. 2009).

Unter Federführung der Karolinska-Universität ist eine Studie mit dem IL-1 $\beta$ -Blocker Anakinra bei PMDM/sIBM durchgeführt worden, jedoch wurden die Daten bisher nicht publiziert ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Von der gleichen Arbeitsgruppe wird derzeit auch eine Studie mit Abatacept, einem CTLA-4-Fusionsprotein zur Blockade des kostimulatorischen Rezeptors CD28 und somit seiner Interaktion mit CD80/86, bei PM und DM durchgeführt.

Bei 2 Patienten mit therapierefraktärer PM war die Blockade von IL-6 mittels Tocilizumab klinisch effektiv (Narazaki et al. 2011).

Bezüglich der degenerativen Komponente bei der sIBM ist eine Pilotstudie mit Lithium, das unter anderem die entzündlich bedingt hochregulierte GSK-3 $\beta$  blockieren kann, vor kurzer Zeit abgeschlossen worden. Eine zweite Pilotstudie mit Arimoclol, ein Molekül das zur Verbesserung der Chaperon-Aktivität bei ALS entwickelt wurde, wird derzeit noch in London und Kansas durchgeführt.

### Nicht medikamentöse Therapie

Untersuchungen an bislang kleinen Patientengruppen deuten darauf hin, dass Myositis-Patienten von (gemäßigtem) körperlichem Training profitieren können. So zeigten DM- und PM-Patienten mit stabilisiertem Krankheitsverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Training eine signifikante Zunahme von Kraft und Ausdauer durch Fahrradergometer-, Step-Training oder ein zu Hause durchführbares Übungsprogramm (Wiesinger et al. 1998a, Wiesinger et al. 1998b, Alexanderson u. Lundberg 2005). Die Autoren wiesen darauf hin, dass „konzentrische“, d.h. den Muskel verkürzende Übungen ungefährlicher seien als „exzentrische“, den Muskel dehnende Übungen, die zu Muskelschmerzen, CK-Erhöhungen und vermehrter Entzündungsaktivität führen können. Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Untersuchungen durch die geringe Anzahl der Studienpatienten und die relativ kurze Beobachtungsdauer. Außer in den allerersten Krankheitstagen wird keine Ruhigstellung von Myositis-Patienten mehr

empfohlen.

Eine Besserung der Kraft konnte auch bei 10 DM/PM-Patienten durch ein zuhause durchführbares Übungsprogramm (Alexanderson 2005) sowie bei 5 sIBM-Patienten durch kontrollierte Widerstandsübungen erzielt werden (Spector et al. 1997). Neue Daten demonstrieren, dass auch ein aerobes Training zu einer Verbesserung der Muskelkraft bei der sIBM beitragen kann (Johnson et al. 2009).

Der Einsatz des Nahrungsergänzungsmittels Kreatinmonohydrat, das bei Gesunden und Personen mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen zur vorübergehenden Kraftsteigerung führen kann, ist bislang bei Myositis-Patienten wenig erprobt. Tarnopolsky und Martin (2000) führten eine offene und kontrollierte Studie mit 81 Patienten durch, worunter sich einige Myositis-Patienten befanden. Diese erhielten Kreatinmonohydrat zur Nahrungsergänzung (10 g Kreatinmonohydrat täglich für 5 Tage, anschließend 5 g/d für weitere 5 Tage. Beschrieben wurde eine – unabhängig von der Art der neuromuskulären Erkrankung – signifikante, ca. 10 %ige Kraftzuwachsrate nach Kreatingabe (Tarnopolsky u. Martin 2000). Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Blindung nur eingeschränkt zu verwerten.

### Unwirksame Therapien

Obwohl Kasuistiken und offene Therapiestudien positive Effekte der Plasmapherese bei inflammatorischen Myopathien beschreiben, konnte eine placebokontrollierte Studie mit 39 Patienten in 3 Therapiearmen weder bei der Plasma- noch bei der Leukapherese einen positiven Effekt nachweisen (Miller et al. 1992). Ebenso stellt die Ganzkörperbestrahlung keine geeignete Methode dar (Dalakas u. Engel 1988).

## Versorgungskoordination

Wesentliche Teile der Diagnostik und Therapie von Myositiden können im ambulanten Bereich abgewickelt werden. Bei schwerer klinischer Betroffenheit ist aber häufig die stationäre Versorgung zur Diagnose bzw. differenzialdiagnostischen Einordnung und Therapie sinnvoll und notwendig. Die einbezogenen Fachdisziplinen neben der Neurologie sind die internistische Rheumatologie, die Dermatologie, seltener die Pulmonologie.

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. Thomas Dörner, Med. Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin  
Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Prof. Dr. Arthur Melms, Medical Park Bad Rodach und Neurologische Klinik, Universität Erlangen  
PD Dr. Jens Schmidt, Neurologische Universitätsklinik, Göttingen  
Prof. Dr. Dr. Michael Sinnreich, Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel  
Prof. Dr. Maggi C. Walter, Friedrich-Baur-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München  
PD. Dr. Julia Wanschitz, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck  
Prof. Dr. Heinz Wiendl, Klinik für Neurologie, Abt. Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems und Neuroonkologie, Münster

Federführend: Prof. Dr. Heinz Wiendl, Klinik für Neurologie, Abt. Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems und Neuroonkologie, Albert-Schweitzer-Campus

1. Gebäude A 10, 48149 Münster, Tel. 0251/83-46810, Fax 0251/83-46812

E-Mail: [heinz.wiendl@ukmuenster.de](mailto:heinz.wiendl@ukmuenster.de)

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

## Literatur

- Adams EM, Chow CK, Premkumar A et al. The idiopathic inflammatory myopathies – spectrum of MR-imaging findings. *Radiographics* 1995; 15: 563–574
- Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 234–239
- Alexanderson H. Exercise: an important component of treatment in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 115–124
- Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 164–171
- Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1186–1193
- Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 569–75
- Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 550–559
- Badrising UA, Schreuder GMT, Giphart MJ et al. Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II

- antigens in inclusion body myositis. *Neurology* 2004; 63: 2396–2398
- Benveniste O, Guiguet M, Freebody J et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011; 134: 3176–3184
  - Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 974–975
  - Brunasso AMG, Puntoni M, Salvini C et al. Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta Dermato-Venerol* 2011; 91: 44–49
  - Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis – long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 45–48
  - Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis – controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 92: 365–369
  - Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834–4840
  - Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008; 70: 418–424
  - Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW et al. Mycophenolate mofetil: A safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; 56: 94–96
  - Cherin P, Pelletier S, Teixeira A et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis – an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 467–474
  - Chevrel G, Goebels N, Hohlfeld R. Myositis: Diagnosis and management. *Pract Neurol* 2002; 1: 4–11
  - Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 264–246
  - Chinoy H, Lamb JA, Ollier WER et al. An update on the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathies: major histocompatibility complex and beyond. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 588–593
  - Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003643
  - Choy EHS, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2002; 41: 7–13
  - Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Archs Dermatol* 2007; 143: 763–767
  - Clinical Trials.gov. Rituximab for the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106184>
  - Clinical Trials.gov. Safety and tolerability of MEDI-545 in patients who have systemic lupus erythematosus (SLE). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00299819>
  - Clinical Trials.gov. Alemtuzumab to treat sporadic inclusion body myositis. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00079768.therapy>
  - Clinical Trials.gov. Infliximab to treat dermatomyositis and polymyositis. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891>
  - Cooper MA, Willingham DL, Brown DE et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56 : 3107–3111
  - Cox FM, Reijnen M, van Rijswijk CSP et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology* 2011a; 50: 1153–1161
  - Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain* 2011b; 134: 3167–3175
  - Cox FM, Verschuuren JJ, Verbist BM et al. Detecting dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol* 2009; 256: 2009–2013
  - Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *J Am Med Ass* 2004; 291: 2367–2375
  - Dalakas MC. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006a; 2: 398
  - Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis – diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nature Clin Pract Neurol* 2006b; 2: 437–447
  - Dalakas MC, Engel WK. Total body irradiation in the treatment of intractable polymyositis and dermatomyositis. In: Dalakas MC, ed. *Polymyositis and Dermatomyositis*. Stoneham: Butterworth 1981; 281–291
  - Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971–982
  - Dalakas MC, Koffman B, Fujii M et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001; 56: 323–327
  - Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993–2000
  - Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 712–716
  - Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J et al. Effect of alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain* 2009; 132: 1536–1544
  - Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1670–1677
  - Devita S, Fossaluzza V. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies with cyclophosphamide pulses – clinical

- experience and review of the literature. *Acta Neurol Belg* 1992; 92: 215–227
- Dinh HV, McCormack C, Hall S et al. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: A report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 148–153
  - Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 2nd ed. New York: Mc Graw Hill; 1994: 1335–1383
  - Feist E, Doerner T, Sorensen H et al. Longlasting remissions after treatment with rituximab for autoimmune myositis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1230–1232
  - Ferrer E, Moral MA. Spotlight on rituximab as a new therapeutic option for dermatomyositis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drug News Perspect* 2006; 19 : 482–484
  - Giovanna Brunasso AM, Fancelli L, Massone C. Etanercept as steroid-sparing agent in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 670–671
  - Goebels N, Pongratz D. Myositiden. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, 4. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer; 2003: 1284–1299
  - Greenberg SA. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology* 2007; 69: 2008–2019
  - Hengstman GJD, De Bleecker JL, Feist E et al. Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol* 2008; 59: 159–163
  - Hengstman GJD, ter Laak HJ, Egberts WMV et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635–1638
  - Hill CL, Zhang YQ, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96–100
  - Hilton-Jones D, Miller A, Parton M et al. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromusc Disord* 2010; 20: 142–147
  - Hohlfeld, R. Polymyositis and Dermatomyositis. In: Karpati G, ed. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Disease*. Basel: ISN Neuropath Press; Basel 2002a: 221–227
  - Hohlfeld R. Inclusion body myositis. In: Karpati G, ed. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Disease*. Basel: ISN Neuropath Press; 2002b: 228–230
  - Hohlfeld R. Update on sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011; 134: 3141–3145
  - Hohlfeld R, Dornmair K. Revisiting the immunopathogenesis of the inflammatory myopathies. *Neurology* 2007; 69: 1966–1967
  - Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 337–345
  - Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *J Clin Neuromusc Dis* 2009; 10: 178–184
  - Jordan B, Hanisch F, Zierz S. Myositiden. *Nervenheilkunde* 2011; 10: 776–786
  - Keller CW, Fokken C, Turville SG et al. TNF-alpha induces macroautophagy and regulates MHC class II expression in human skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2011; 286: 3970–3980
  - Lambotte O, Kotb R, Maigne G et al. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1369–1370
  - Lampe JB, Gossrau G, Kempe A et al. Analysis of HLA class I and II alleles in sporadic inclusion-body myositis. *J Neurol* 2003; 250: 1313–1317
  - Leff RL, Love LA, Miller FW et al. Viruses in idiopathic inflammatory myopathies - absence of candidate viral genomes in muscle. *Lancet* 1992; 339: 1192–1195
  - Leon-Monzon M, Dalakas MC. Absence of persistent infection with enteroviruses in muscles of patients with inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 1992; 32: 219–222
  - Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis – an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 601–607
  - Lindberg C, Oldfors A, Tarkowski A. Restricted use of T-cell receptor V genes in endomysial infiltrates of patients with inflammatory myopathies. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2659–2663
  - Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A et al. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis – a randomized pilot study. *Neurology* 2003; 61: 260–262
  - Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology* 2005; 44: 386–389
  - Mann HF, Vencovský. Clinical trials roundup in idiopathic inflammatory myopathies. *Corr Opin Rheumatol* 2011; 23: 605–611
  - Marie I, Hachulla E, Hatron PY et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2002; 28: 2230–2237
  - Mastaglia FL, Needham M, Scott A et al. Sporadic inclusion body myositis: HLA-DRB1 allele interactions influence disease risk and clinical phenotype. *Neuromusc Disord* 2009; 19: 763–765
  - Mastaglia FL, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 99–101
  - Miller FW, Leitman SF, Cronin ME et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1380–1384
  - Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 420–428

- Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol* 2007; 34: 1864–1868
- Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001; 185: 119–122
- Muscle Study Group. Randomized pilot trial of beta1NF-1a (Avonex) in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2001; 57: 1566–1570
- Muscle Study Group. Randomized pilot trial of high-dose beta1NF-1a in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2004; 63: 718–720
- Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 427–436
- Muth IE, Barthel K, Baehr M et al. Proinflammatory cell stress in sporadic inclusion body myositis muscle: overexpression of alpha B-crystallin is associated with amyloid precursor protein and accumulation of beta-amyloid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1344–1349
- Nadiminti U, Arbiser JL. Rapamycin (sirolimus) as a steroid-sparing agent in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (Suppl. 1): 17–19
- Narazaki M, Hagihara K, Shima Y et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology* 2011; 50: 1344–1346
- Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* 1994; 241: 306–314
- Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology* 2004; 43: 491–496
- Riley P, McCann LJ, Maillard SM et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology* 2008; 47: 877–880
- Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1009–1016
- Roche Pharma AG (Hrsg.). CellCept® (Mycophenolatmofetil). Wichtige Information für Ärzte und Apotheker. Berichte über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit CellCept (Mycophenolatmofetil) behandelt wurden. 2008
- Rose MR, McDermott MP, Thornton CA et al. A prospective natural history study of inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neurology* 2001; 57: 548–550
- Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA et al. A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis. *Neurology* 2002; 58: 1081–1087
- Saito E, Koike T, Hashimoto H et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18: 34–44
- Schmidt J, Barthel K, Wrede A et al. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 beta induces accumulation of beta-amyloid in skeletal muscle. *Brain* 2008; 131: 1228–1240
- Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Exp Opin Med Diagn* 2010; 4 : 241–250
- Schmidt J, Vorgerd M. [Standard treatment for myositis and muscular dystrophies]. *Nervenarzt* 2011; 82: 723–732
- Schnabel A, Hellmich B, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 99–105
- Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve* 2006; 34: 284–291
- Schoser B. [Inflammatory myopathies]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 665–675; quiz 676–677
- Schweitzer ME, Fort J. Cost-effectiveness of MR-imaging in evaluating polymyositis. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 1469–1471
- Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 1997; 48: 863–866
- Shamim EA, Rider LG, Pandey JP et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians – ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1885–1893
- Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1242–1248
- Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 503–506
- Targoff IN, Miller FW, Medsger TA jr. et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 527–535
- Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease (reply). *Neurology* 2000; 54: 537
- Tomasova Studynkova J, Charvat F et al. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology* 2007; 46: 1174–1179
- van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE et al. Myositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003; 61: 316–321
- van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromusc Disord* 2010; 20: 382–389

- Vencovsky J, Jarosova F, Machacek S et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 95–102
- Vernino S, Salomao DR, Habermann TM et al. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 2005; 65: 639–641
- Villalba L, Hicks JE, Adams EM et al. Treatment of refractory myositis – a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 392–399
- Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000; 247: 22–28
- Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H et al. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis/scleroderma overlap. *Rheumatology* 2007; 46: 1786–1791
- Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Muscle-derived positive and negative regulators of the immune response. *Curr Opin Rheumatol* 2005a; 17: 714–719
- Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Immunobiology of muscle: advances in understanding an immunological microenvironment. *Trends Immunol* 2005b; 26: 373–380
- Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998a; 37: 196–200
- Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M et al. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol* 1998b; 37: 1338–1342
- Zantos D, Zhang YQ, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855–1859

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)  
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie  
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für  
Neurologie  
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie