

Therapie der Myositiden

Die idiopathischen inflammatorischen Myositiden (IIM) sind erworbene und in ihrer Ätiologie ungeklärte, seltene Muskelentzündungen. Sensu strictiori gehören hierzu die Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), die Einschlusskörperchenmyositis (engl. „inclusion body myositis“, IBM) und die nekrotisierende autoimmune Myopathie (NAM). Abzugrenzen von den klassischen IIM sind auch sog. „Overlap-Myositiden“, die im Rahmen einer koexistierenden weiteren Kollagenose, d. h. im Rahmen eines systemischen Lupus erythematoses (SLE), einer Mischkollagenose, einer Sklerodermie oder eines Sjögren-Syndroms, auftreten und sich histologisch nicht von der IIM unterscheiden lassen. Auch Patienten mit Antikörpern gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen präsentieren sich meist mit einem relativ akuten myositischen Krankheitsbild. Häufig wird hier die Prognose durch pulmonale Komplikationen bestimmt.

Diese Arbeit soll einen Überblick über die Therapie der IIM geben. Die Heterogenität der unter dem Begriff IIM subsumierten Entitäten erlaubt nur bedingt eine gemeinsame Abhandlung. So fanden Z. B. Troyanov et al. [35], dass 50% aller Patienten mit PM steroidrefraktär waren, während 87% der Patienten mit DM auf Steroide gut ansprachen. Die Seltenheit der IIM erschwert kontrollierte Studien. Somit beruhen viele der heutigen Therapieempfehlungen auf retrospektiven Analysen bereits vorbehandelter Patienten oder Fallserien mit zum Teil kurzer Beobachtungsdauer.

Letztlich wird die Interpretation und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse häufig auch durch unterschiedliche Klas-

sifikationssysteme (■ Tab. 1) und den Einschluss unterschiedlicher Myositiden in die gleiche Studie erschwert. Die ■ Tab. 2 zeigt eine Übersicht der vorhandenen randomisierten, kontrollierten Studien bei der DM und PM. Neuerdings findet auch der Autoantikörperstatus der Patienten vermehrt Berücksichtigung bei der Klassifikation der Myositiden. Bei Patienten mit durch den Autoantikörperstatus definierter Overlap-Myositis betrug die Ansprechrate auf Kortikosteroidtherapie zwischen 89 und 100% [35]. Generell ist bei Nachweis von Myositis-spezifischen Autoantikörpern (Anti-SRP und Anti-Aminoacyl-tRNA-Synthetasen) im Serum der Patienten eher von einem chronischen Verlauf auszugehen, während die Erkrankung bei Myositis-assoziierten Antikörpern (Anti-RNP, Anti-PM-Scl und Anti-Ku) eher monophasisch verläuft [35]. Die Therapie der Overlap-Myositiden und des Anti-Synthetase-Syndroms wird aber in dieser Übersicht nicht im Detail besprochen.

Ziele und Überwachung der Therapie – Outcome-Parameter

Eine Schwierigkeit in der Behandlung der Myositiden besteht in der reliablen, sensitiven und praktikablen Bestimmung des therapeutischen Ansprechens. Therapieziele sind die Verbesserung von Muskelkraft und Muskelausdauer, extramuskulären Komplikationen sowie der Lebensqualität.

Die Messung der Muskelkraft mittels manueller Muskelkrafttestung (MMT) ist wahrscheinlich der wichtigste Parameter zur Erfassung des klinischen Verlaufs. Hierbei wird die Muskelkraft in der Regel an insgesamt 8 proximal, distal und axial verteilten Muskelgruppen auf einer Skala von 0 bis 10 Punkten beurteilt. Bei der PM und DM zeichnet sich die MMT durch eine gute Reliabilität, eine moderate Sensitivität bei der Erfassung von Veränderungen und eine gute Konstruktvalidität aus. Für die IBM steht die Untersuchung der Validität der MMT allerdings

Tab. 1 Klassifikationssysteme der idiopathischen inflammatorischen Myositiden

Klassifikation	Kategorien	Kommentar
Bohan u. Peter [2, 3]	Primäre PM Primäre DM Myositis bei anderer Kollagenose Myositis bei zusätzlichem Malignom	Berücksichtigt nicht Histopathologie Keine Berücksichtigung von Autoantikörpern
Dalakas u. Hohlfeld [6]	PM (definitiv oder wahrscheinlich) Myopathische DM (definitiv oder wahrscheinlich) Amyopathische DM	Erfordert Immunhistologie Keine Berücksichtigung von Autoantikörpern
Troyanov et al. [35]	Reine PM Reine DM Overlap-Myositis mit mindestens einem Overlap-Feature und/oder einem entsprechenden Autoantikörper Myositis bei Malignom mit klinischer Paraneoplasie, aber ohne Overlap-Autoantikörper und ohne Anti-Mi-2	Zuteilung zur Kategorie bleibt im Verlauf der Erkrankung fast unverändert Prädiktiv für Prognose und Therapieansprechen

PM Polymyositis, DM Dermatomyositis.

Die nekrotisierende autoimmune Myopathie ist als erst kürzlich beschriebene Entität nicht aufgeführt.

Tab. 2 Randomisierte Doppelblindstudien bei idiopathischen inflammatorischen Myositiden. (Mod. nach [9, 16])

Erstautor, Jahr	Design	n	Intervention	Follow-up Endpunkt	Kernaussage
Bunch, 1980 [4]	DB	16 PM	AZA (2 mg/kg/Tag) + Predni (60 mg/Tag) vs. Predni (60 mg/Tag)	3 Jahre Muskelkraft, Steroiddosis	AZA wirksam
Miller, 1992 [19]	DB	19 DM 16 PM 4 Overlap	Plasmaaustausch vs. Leukapherese vs. Sham-Apherese (12-mal in 1 Mo)	1 Mo MMT, ADL-Score	Kein Benefit durch Plasmaaustausch oder Leukapherese
Dalakas, 1993 [7]	DB	15 DM	IVIg (2 g/kg/Mo) + Predni vs. Predni	Nach 3 Mo MMT	IVIg wirksam
Villalba, 1998 [38]	OL	11 DM 18 PM 1 SLE-Overlap	AZA + MTX oral (bis 25 mg/Wo) vs. MTX i.v. (500 mg/m ² alle 2 Wo)	6 Mo MMT, ADL-Score	AZA und MTX oral wirksamer als MTX i.v.
Vencovsky, 2003 [37]	OL	20 DM 16 PM	MTX oral vs. CyA (3–3,5 mg/kg/Tag)	6 Mo Muskelkraft	MTX und CyA gleich wirksam
Miller, 2002 [18]	DB	28 DM oder PM	Predni + AZA vs. Predni + MTX	6 Mo Muskelkraft, funktionelle Bewertung, Toleranz	Kein Unterschied zwischen AZA und MTX MTX besser toleriert
Coyle, 2008 [5]	DB	11 PM 1 DM	Infliximab (5 mg/kg) vs. Placebo	16 Wo IMACS-Definition	Kein Benefit durch Infliximab
Van de Vlekkert, 2010 [36]	DB	23 DM 12 Overlap 27 Andere	Dexamethason p.o., an 4/28 Tagen vs. Prednison (täglich)	18 Mo „Composite score“	Kein Unterschied, aber Dexamethason verträglicher
Muscle Study Group, 2011 [23]	DB	16 DM	Etanercept vs. Placebo	52 Wo IMACS-Definition	Kein Benefit gemäß IMACS, aber Predni-Reduktion unter Etanercept
Miyasaka, 2012 [22]	DB	10 DM 16 PM	Pegyliertes IVIG (400 mg/kg/Tag für 5 Tage) vs. Placebo	8 Wo MMT, ADL und CK	Kein Benefit von pegyliertem IVIG
Oddis, 2012 [25]	DB	76 DM 48 jDM 76 PM	RTX (750 mg/m ² , maximal 1 g) vs. Placebo	8 Wo IMACS-Definition	Kein Benefit von RTX

PM Polymyositis, *DM* Dermatomyositis, *ADL* „activity of daily living“, *AZA* Azathioprin, *MMT* manuelle Muskelkrafttestung, *SLE* systemischer Lupus erythematoses, *CyA* Cyclosporin A, *DB* doppelblind, *IMACS* Internationale Myositis Assessment and Clinical Studies, *MTX* Methotrexat, *Mo* Monate, *OL* „open label“, *Predni* Prednison, *IVIg* intravenöse Immunglobuline, *CK* Kreatinkinase, *jDM* juvenile Dermatomyositis, *RTX* Rituximab, *Wo* Wochen.

noch aus [30]. Die Sensitivität der MMT hängt jedoch von der Kraft des Untersuchers ab. Die MMT kann leichte Kraftänderungen nur eingeschränkt erfassen und ist auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen.

» Die MMT ist der wichtigste Parameter zur Erfassung des klinischen Verlaufs

Apparative Messmethoden erfassen die Muskelkraft ebenfalls mit akzeptabler Reliabilität [28, 31], sind jedoch teuer und daher meist nicht verfügbar. Der 6-min-Gehtest und die Messung der Vitalkapazität können nützliche Zusatzinformationen liefern.

Das Ausmaß der Kreatinkinase (CK)-Erhöhung im Serum hat für die Beurtei-

lung des therapeutischen Ansprechens nur eine limitierte Aussagekraft, da die CK nicht nur durch die Krankheitsaktivität, sondern auch durch Muskelatrophie und körperliche Aktivität beeinflusst wird. Gleiches gilt für andere Muskelenzyme, wie z. B. die Serumaldolase.

Die Magnetresonanztomographie und Muskelsonographie sind als „Outcome-Parameter“ nur ungenügend evaluiert, obwohl die Sensitivität dieser bildgebenden Verfahren beim initialen Nachweis myositischer Veränderungen sehr hoch ist. Auch die Elektromyographie (EMG) und die Muskelbiopsie werden nicht standardmäßig zur Therapieüberwachung eingesetzt. Die EMG kann jedoch bei einer unter Therapie persistierenden Muskelschwäche dazu beitragen, eine Steroid-induzierte Myopathie differenzialdiagnostisch von einer ungenügenden Kontrolle der Myositis abzugrenzen.

Die Internationale Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS)-Gruppe hat für die IIM Definitionen für eine Verbesserung, Verschlechterung sowie Remissionskriterien vorgeschlagen (<http://www.niehs.nih.gov/research/resources/collab/imacs/diseaseactivity.cfm>; [29, 30]). Neben der MMT sollen die globale Krankheitsaktivität aus Arzt- und Patientensicht, die körperliche Leistungsfähigkeit mittels des Health-Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), extramuskuläre Krankheitsmanifestationen, Muskelenzyme und die Lebensqualität erfasst werden.

Medikamentöse Therapie bei Dermatomyositis und Polymyositis

Typischerweise werden die Initialtherapie von der Erhaltungstherapie sowie der

Therapie im Fall eines rezidivierenden oder therapierefraktären Verlaufs unterschieden. Die Auswahl der Medikamente orientiert sich auch am Vorliegen von extramuskulären Organbeteiligungen. Wie bereits erwähnt, kann das Vorhandensein oder Fehlen bestimmter Myositis-spezifischer Autoantikörper im Serum prognostisch relevant sein und die Therapieintensität beeinflussen.

Initiale Glukokortikosteroidtherapie

Obwohl kontrollierte Studien fehlen, haben sich orale Kortikosteroide in der Initialtherapie in einer Prednison-äquivalenten Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht (maximal 60–80 mg) für die Dauer von 4 bis 6 Wochen etabliert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist hier von einem zunächst guten Ansprechen auszugehen. Bei schweren Verläufen kann die Steroidtherapie mit i.v.-Methylprednisolon (1000 mg/Tag für 3 Tage) begonnen werden. Die Verbesserung der Muskelkraft erfolgt meist innerhalb von mehreren Tagen bis wenigen Wochen, kann jedoch auch längere Zeit in Anspruch nehmen. Dies betrifft auch die Hautmanifestationen bei der DM. Nach 4 bis 6 Wochen soll die Steroiddosis reduziert werden. Es gibt kein allgemein akzeptiertes Ausschleichschema. Bewährt hat sich allerdings eine Reduktion um 10 mg/Woche bis auf 40 mg/Tag, gefolgt von weiteren Reduktionsschritten um 5 mg/Woche bis auf 20 mg/Tag und um 2,5 mg/Woche bis auf 10 mg/Tag. Bei fehlendem oder ungenügendem Ansprechen wird die Glukokortikosteroidtherapie um weitere Pharmaka ergänzt. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung empfehlen wir auch initial ein Steroid-sparendes Medikament (s. unten). Die Therapiedauer richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Das Ausschleichen soll im Fall eines Therapieansprechens langsam in monatlichen Abständen über 6 Monate erfolgen.

Bei einem Rezidiv sollte das Steroid auf die Dosis erhöht werden, die die Erkrankung zuletzt kontrolliert hatte. In der Regel sind 20 mg/Tag oder mehr erforderlich. Gleichzeitig sollte ein Steroid-sparendes Medikament hinzugefügt werden. Sobald die Erkrankung in Remission ist, werden zuerst die Glukokortikosteroide

Z Rheumatol 2013 · 72:227–235 DOI 10.1007/s00393-012-1080-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A.D. Keck · U.A. Walker

Therapie der Myositiden

Zusammenfassung

Zu den idiopathischen inflammatorischen Myositiden zählen die Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), die Einschlusskörperchenmyositis („inclusion body myositis“, IBM) und die nekrotisierende autoimmune Myopathie (NAM). Bei DM und PM werden initial Glukokortikosteroide empfohlen. Steroid-sparende Immunsuppressiva wie Azathioprin, Methotrexat oder Cyclosporin A werden bei ungenügendem Ansprechen verabreicht, bei drohenden Steroidnebenwirkungen oder wenn die initiale Prognose ungünstig ist. Die Therapie kann auch mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) eskaliert werden. Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil (MMF) waren in kleineren Fallserien effektiv. Cyclophosphamid sollte therapierefraktären Patienten vorbehalten bleiben. Auch MMF kann mit IVIG kombiniert werden, um die Therapie zu intensivieren. Die Evidenz für Rituximab ist für

den Routineeinsatz ungenügend. TNF- α -Inhibitoren und Plasmapherese haben nicht überzeugt. Die kutanen Manifestationen der DM reagieren auf Sonnenschutz, Antimalariamittel, topische Glukokortikosteroide sowie Calcineurininhibitoren. Bei der NAM sollten Statine abgesetzt und Prednison mit Immunsuppressiva initiiert werden. Bei der IBM wird ein Therapieversuch mit Prednison, Methotrexat oder Azathioprin bei Kreatinkinase-Erhöhung oder entzündlichem Infiltrat empfohlen. In jedem Stadium der Myositiden ist Physiotherapie nützlich.

Schlüsselwörter

Dermatomyositis · Polymyositis · Einschlusskörperchenmyositis · Nekrotisierende autoimmune Myopathie · Glukokortikosteroide

Therapy of myositis

Abstract

Idiopathic inflammatory myopathy consists of dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), inclusion body myositis (IBM) and necrotizing autoimmune myopathy (NAM). At all stages of myositis, physiotherapy is effective in improving muscle strength, endurance and in maintaining joint motion. In DM and PM the therapy is initiated with glucocorticosteroids. Steroid-sparing agents (azathioprine, methotrexate and cyclosporin A) are added to prevent Cushing's syndrome or an unsatisfactory response. Therapy can also be escalated with intravenous immunoglobulins. Tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF) were effective in small case series. Cyclophosphamide is restricted to patients not responding to previous agents. For treatment intensification immunoglobulins can also be combined with MMF. There is not enough evidence to

routinely recommend rituximab. The results with TNF-alpha inhibitors and plasmapheresis were negative or inconsistent. In DM skin involvement responds to sun blockers, anti-malarials, topical corticosteroids or calcineurin inhibitors. In NAM statins should be discontinued and treatment with prednisone and immunosuppressants initiated. In IBM a therapeutic trial with prednisone, methotrexate or azathioprine may be warranted, especially in cases in which the serum creatine kinase (CK) is elevated or an inflammatory infiltrate is present in the muscle biopsy.

Keywords

Dermatomyositis · Polymyositis · Inclusion body myositis · Necrotizing autoimmune myopathy · Glucocorticosteroids

ausgeschlichen. Das Ausschleichen sollte langsamer als zuvor erfolgen, mitunter ist eine längerfristige niedrig dosierte Therapie mit Prednison 5 mg/Tag über 1 Jahr hinaus nötig.

Tritt ein Rezidiv unter einer Steroid-sparenden Medikation ohne Prednison auf, sollte das Prednison erneut hinzugegeben werden, wobei die Dosis je nach Symptomatik unter 1 mg/kg liegen kann,

jedoch mindestens 20 mg/Tag betragen sollte. Das Steroid-sparende Medikament kann ggf. gewechselt werden.

Steroid-sparende First-line-Therapie

Methotrexat (MTX) ist aufgrund zahlreicher positiver Studien das üblicherweise zuerst eingesetzte Agens zum Einsparen von Glukokortikosteroiden. Der Wirk-

eintritt von MTX ist innerhalb von 6 bis 8 Wochen zu erwarten. MTX kann einer Studie zufolge auch hoch dosiert intravenös mit anschließendem Leukovorin-Rescue gegeben werden [38]. Azathioprin (AZA) ist eine mögliche Alternative zu MTX, insbesondere bei begleitender interstitieller Pneumopathie oder Lebererkrankung. Der Wirkeintritt von AZA ist allerdings verzögert (nach 4 bis 6 Monaten). Auch die Kombination von AZA und MTX ist möglich, geht allerdings mit erhöhter Toxizität einher.

Cyclosporin A (CyA) kann anstelle von MTX oder AZA ebenfalls als Glukokortikoid-sparende First-line-Therapie eingesetzt werden. In einer randomisierten Studie war CyA im Vergleich zu MTX in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate nicht unterlegen [37].

Second-line-Medikation

Immunglobuline

Die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline (IVIG) wurde bei DM in einer kleinen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie nachgewiesen [7]. Auch bei PM erwiesen sich IVIG in mehreren Fallberichten als wirksame Zweitlinientherapie. Eine retrospektive Fallserie legt nahe, dass IVIG auch als „Add-on“ mit konventionellen Immunsuppressiva kombinierbar sind und dann einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen entfalten. Es gibt Hinweise, dass auch die subkutane Gabe von Immunglobulinen möglich und der intravenösen Darreichungsform nicht unterlegen ist [8]. Eine neuere randomisierte, placebokontrollierte Studie [22] konnte allerdings bei einem mit Polyethylenglykol (PEG) behandelten humanen Immunglobulinpräparat keinen Effekt nachweisen. Ein maskierender Effekt der vorgängigen Glukokortikoidtherapie sowie die limitierte statistische „Power“ bei kleinen Fallzahlen sind mögliche Erklärungen für das negative Ergebnis dieser Studie.

Tacrolimus und Calcineurininhibitorkombinationen

Tacrolimus ist im Vergleich zu CyA der potentere Calcineurininhibitor. Tacrolimus war dem CyA in 2 Fallserien auch klinisch überlegen, allerdings gibt es kei-

ne randomisierte, kontrollierte Studie [1]. Vor der Biologikaära wurde CyA in der Therapie der rheumatoiden Arthritis häufig mit MTX kombiniert. Auch bei DM und PM haben die Autoren mit dieser Kombination positive Erfahrungen gemacht, da zahlreiche Patienten, die auf eine MTX-Monotherapie ungenügend angesprochen hatten, durch „Add-on-CyA“ in die Remission gelangten.

Mycophenolat Mofetil

Mycophenolat Mofetil (MMF) blockiert ähnlich wie AZA die De-novo-Purinsynthese und hemmt die Bildung neuer B- und T-Zellen, dies allerdings schneller als AZA. In kleineren Fallserien führte MMF in Dosen von 2–3 g/Tag [15, 26, 32] zu einer Verbesserung der Muskelkraft bei DM und PM, in einem Fall auch bei einer Overlap-Myositis.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (CYC) ist ein Alkylans, das aufgrund seiner hohen kumulativen Toxizität sowie der Erhöhung des Tumorrisikos nur in therapierefraktären Fällen, bei schweren Verläufen mit pulmonaler Mitbeteiligung oder bei gleichzeitiger Vaskulitis eingesetzt wird. Das üblicherweise angewendete Schema besteht aus der monatlichen Gabe intravenöser Boli von 750 mg/m² (300–800 mg/m²) für die Dauer von 6 Monaten.

Rituximab

Der chimäre Anti-CD-20-Antikörper Rituximab ist eine potenziell kostengünstigere Alternative zu IVIG und erschien in Fallserien bei PM sowie bei SRP-Autoantikörper-assoziiierter Myositis als wirksam. Allerdings waren die Ergebnisse von Rituximab in einer weiteren Fallserie bei DM sowohl hinsichtlich der Muskelkraftentwicklung als auch in Bezug auf die kutanen Manifestationen nicht überzeugend. Die erst kürzlich erschienene randomisierte, placebokontrollierte Rituximab in Myositis (RIM) Study [25] konnte in einem großen Patientenkollektiv therapierefraktärer DM- und PM-Patienten keinen Wirknachweis erbringen. Möglicherweise war hierfür die Dauer des im Studiendesign gewählten Follow-up mit 8 Wochen zu kurz. Zusammenfassend ist also die Effektivität von Rituximab in der

Therapie von PM und DM im Gegensatz zu der von IVIG nicht bewiesen. Auch die Entfernung von Immunglobulinen mittels Plasmapherese hat sich in einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei DM und PM als unwirksam erwiesen.

TNF- α -Blocker

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und seine Rezeptoren werden bei Myositis in der Muskulatur vermehrt exprimiert. Initiale, nicht kontrollierte Fallserien mit Infliximab und Etanercept konnten keinen Effekt einer Anti-TNF- α -Therapie nachweisen. Eine neuere randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte Etanercept bei 16 DM-Patienten und zeigte einen signifikanten Steroid-sparenden Effekt [23]. Die widersprüchliche Datenlage führt dazu, dass TNF- α -Blocker zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen werden können. Letztlich ist die Triggerung von einer PM, DM und anderen Kollagenosen auch eine bekannte Nebenwirkung dieser Wirkstoffklasse [33].

Weitere Interventionen

Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) entfaltet antiinflammatorische und immunmodulierende Effekte durch Bindung an Melanocortin-Rezeptoren auf immunkompetenten Zellen. Die subkutane Gabe dieser bereits in den 1950er-Jahren zugelassenen Therapie für Myositiden erwies sich auch in einer neueren retrospektiven Fallstudie als wirksam und gut verträglich [13]. Es werden 2-mal/Woche je 80 Einheiten einer retardierten Präparation (ACTHar[®]) subkutan verabreicht. Das in den USA zugelassene Präparat ist in Europa nicht verfügbar.

Eculizumab ist ein gegen die C5-Komplementkomponente gerichteter monoklonaler Antikörper. Eculizumab verhindert die Bildung des in der Pathogenese der DM zentral beteiligten „membran attack complex“ (MAC) und erwies sich in einer doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie bei DM als effektiv [34].

In bedrohlichen und therapierefraktären Situationen kann überlegt werden, ob eine autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation indiziert ist. Die Erfahrungen hierzu sind allerdings begrenzt. Im Jahr 2010 waren bei im Regis-

Hier steht eine Anzeige.



ter der European Bone Marrow Transplant (EBMT)-Organisation nur 16 Patienten mit DM oder PM gelistet.

Physikalische Therapie

Physiotherapeutische Maßnahmen spielen in jedem Stadium der Myositiden eine wichtige Rolle. Ziel der Physiotherapie ist es, nicht nur Kontrakturen vorzubeugen, sondern auch die Muskelkraft und Kraftausdauer zu verbessern. Hierunter gelingt es auch bei aktiver und bereits lange vorbestehender Myositis, sowohl die isometrische Muskelkraft als auch die aerobe Sauerstoffaufnahme zu bessern, ohne die Grunderkrankung zu verschlechtern [11]. Die Intensität der Physiotherapie muss allerdings an den Schweregrad und an die Aktivität der Myositis angepasst werden.

» Physiotherapie spielt in jedem Stadium der Myositiden eine wichtige Rolle

Orthesen können fehlende Muskelkraft kompensieren und die Mobilität gewährleisten. So verringert z. B. eine Knieorthese bei Quadrizepschwäche die Fallneigung. Logopädisches Training ist bei Patienten mit Dysphagie oder Aspirationsgefahr sinnvoll. Die Logopädie kann den kompromittierten Schluckablauf wiederherstellen oder Kompensationstechniken einüben.

Lungenbeteiligung bei idiopathischen inflammatorischen Myositiden

Fallserien legen einen therapeutischen Effekt mancher Substanzen bei begleitender interstitieller Lungenerkrankung nahe [21]: Für CyA und Tacrolimus ist in retrospektiven Fallserien eine Wirksamkeit insbesondere im Hinblick auf eine interstitielle Pneumopathie bei Anti-Synthetase-Syndrom und DM beschrieben. Für MMF haben sich eine Stabilisation bei progressiver interstitieller Lungenerkrankung und ein Steroid-sparender Effekt gezeigt. Cyclophosphamid hat sich in Kombination mit anderen Im-

munsuppressiva als wirksam erwiesen. Für Rituximab gibt es positive Fallbeschreibungen insbesondere bei pulmonaler Beteiligung im Rahmen des Anti-Synthetase-Syndroms.

Therapie der Hautbeteiligung bei Dermatomyositis

Aufgrund der Photosensitivität der kutanen Manifestationen der DM ist der UV-Schutz hier eine wichtige Basismaßnahme. Oft kommt es bereits unter der oben beschriebenen systemischen Therapie der Myositis zu einem Rückgang der Hautsymptome. Falls nicht, können topische Kortikosteroide oder topische Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Pimecrolimus) eingesetzt werden [12]. Topische Calcineurininhibitoren führen im Gegensatz zu Kortikosteroiden nicht zur Hautatrophie; Hautbrennen und Juckreiz sind die häufigsten Nebenwirkungen. Auch Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin oder Chloroquin (bei Versagen auch in Kombination mit Quinacrin) bessern die kutanen Manifestationen, ein Effekt auf die Muskelsymptome der DM ist jedoch nicht nachgewiesen. Sollte auch hier keine ausreichende Verbesserung der Haut erzielt werden, können auch Dapson und Thalidomid zur Anwendung kommen. Symptomatisch verschaffen Antipruriginosa eine Linderung.

» UV-Schutz ist eine wichtige Basismaßnahme

Bei der DM kann es, ähnlich wie bei der Sklerodermie, zu kritischen Ischämien der Fingerspitzen kommen. Hier können neben rheologischen Maßnahmen, Acetylsalicylsäure und anderen Plättcheninhibitoren auch gefäßerweiternde Substanzen wie Kalziumantagonisten, Iloprost, Sildenafilil oder Bosentan versucht werden.

Nekrotisierende autoimmune Myopathie

Bei der erst kürzlich beschriebenen NAM [14] wurden rund 60% der betroffenen

Patienten vorgängig mit Statinen behandelt. Bei einem weiteren Teil der Patienten mit NAM finden sich Serumantikörper gegen das „signal recognition particle“ (SRP) oder gegen Proteine mit einem Molekulargewicht von 200 und 100 kD. Klinisch entwickeln sich eine subakute proximale Gliederschwäche und eine CK-Erhöhung im Serum der Patienten. In der Muskelbiopsie finden sich Myonekrosen. Im Gegensatz zu den anderen Vertretern der IIM fehlt ein prominentes Entzündungsinfiltrat. Makrophagen gelten als Effektorzellen der NAM. Ein paraneoplastisches Syndrom und chronische Virusinfektionen müssen ausgeschlossen werden. Therapeutisch müssen Statine als potenzielle Trigger gestoppt werden. Steroide und Immunsuppressiva wurden bisher nicht in kontrollierten Studien getestet, erscheinen aber in Fallserien als effektiv [14]: Empfohlen wird, analog zur DM und PM, eine initiale Steroidtherapie in einer Prednison-äquivalenten Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht. Bei der Anti-SRP-Antikörper-assoziierten NAM gibt es Hinweise, dass die Steroide höher und länger als bei der DM und PM dosiert werden sollten [20]. Ein frühzeitiger Beginn mit einer Steroid-sparenden Medikation wie MTX, MMF und AZA erscheint daher sinnvoll. IVIG können ebenfalls eingesetzt werden.

Therapie der „inclusion body myositis“

Medikamente, die in placebokontrollierten Studien untersucht wurden, sind IVIG, IVIG zusammen mit Prednison, MTX, Antilymphozyten-Globulin und Interferon- β . Eine Übersicht gibt ein kürzlich erschienener Review [10]. Die IBM hat sich bislang im Wesentlichen als therapieresistent erwiesen. Nur sehr wenige Patienten zeigen eine Verbesserung der Muskelkraft. Spontane Besserungen sind bei IBM auch ohne Behandlung beschrieben und wurden in Placeboarmen entsprechender Studien ebenfalls beobachtet. Somit darf aus positiven Fallserien noch kein Effektivitätsbeweis abgeleitet werden. Die CK fällt unter Therapie mit Glukokortikosteroiden häufig ab und kann sich unter Therapie mit MTX oder AZA sogar normalisieren; dieser CK-Abfall wird jedoch in

	DM/PM	IBM	
Erstlinientherapie	Prednison p.o. ± MTX ± CyA Physiotherapie	CK normal. Keine Inflammation in MRI oder Biopsie	CK erhöht. Inflammation in MRI oder Biopsie
		Physiotherapie	Physiotherapie Steroide p.o. + MTX oder AZA für max. 6 Mo
Zweitlinientherapie	MTX+AZA i.v. Immunglobuline Tacrolimus MMF Cyclophosphamid Experimentell	IVIG Experimentell	

Abb. 1 ◀ Zusammenfassung des therapeutischen Vorgehens. DM Dermatomyositis, PM Polymyositis, MTX Methotrexat, CyA Cyclosporin A, AZA Azathioprin, MMF Mycophenolat Mofetil, IBM „inclusion body myositis“, CK Kreatinkinase, Mo Monate, IVIG intravenöse Immunglobuline

der Regel nicht von einer klinischen Verbesserung begleitet. Diverse andere Medikamente wurden untersucht, darunter Alemtuzumab, Etanercept, Arimoclomol (ein Induktor von Heat-Shock-Proteinen), Lithium und Calcineurininhibitoren [27]. Oxandrolon zeigte, über 12 Wochen verabreicht, einen leichten anabolen Effekt. Aktuell läuft eine placebokontrollierte Studie mit einem monoklonalen Antikörper gegen Myostatin, einem physiologischen Inhibitor des Muskelwachstums.

» Die IBM ist im Wesentlichen therapierefraktär

Aufgrund positiver Einzelfallberichte wird in der Praxis bei Vorliegen einer CK-Erhöhung oder anderen Zeichen eines entzündlichen Infiltrats zunächst eine orale Steroidtherapie mit einem Prednisonäquivalent von 1 mg/kg/Tag versucht. Falls die Muskelkraft nach 2 bis 3 Monaten weiter abnehmen sollte, wird MTX oder AZA empfohlen. Bei nach 6 Monaten fehlendem Ansprechen sollte diese Therapie abgebrochen werden.

Prophylaxen

Insbesondere Erwachsene mit DM haben eine erhöhte Tumorzinzidenz. Ade-

nokarzinome der Zervix und Ovarien, der Lunge, des Pankreas und des Magens machen etwa 70% der Malignome aus. Die meisten Tumoren werden bereits vor der Myositis oder gleichzeitig mit dem Beginn der Muskelsymptomatik diagnostiziert. Das Tumorscreening sollte neben altersentsprechenden Vorsorgeuntersuchungen sowie einer gynäkologischen Untersuchung bei Frauen eine Koloskopie sowie ein CT von Thorax, Abdomen und Becken beinhalten. Ein Zusammenhang zwischen dem Neoplasma und der Aktivität der Muskelschwäche besteht nicht.

Unter Steroidlangzeittherapie muss an eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Kalzium gedacht werden, je nach Vorliegen von Risikofaktoren auch an eine antiresorptive Therapie.

Unter der Immunsuppression kommt es bei einem Zehntel der Patienten zu einem opportunistischen Infekt, an dem wiederum ungefähr ein Viertel der Patienten verstirbt [17]. Neben *Pneumocystis jiroveci* kommt es insbesondere zu mykobakteriellen oder mykotischen Infekten der Lunge oder des Gastrointestinaltrakts sowie zu schweren Herpeskomplikationen. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Immunsuppression sind Primärprophylaxen sinnvoll. Es gibt keine Leitlinien zur Prophylaxe gegen *Pneumocystis jiroveci* bei rheumatischen Erkrankungen, wir empfehlen jedoch eine Prophylaxe

mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, wenn das Prednisonäquivalent 20 mg/Tag überschreitet und in Kombination mit einem zweiten Immunsuppressivum für mehr als einen Monat verabreicht wird. Falls eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol durchgeführt wird, soll bei gleichzeitiger MTX-Therapie Folsäure substituiert und das Blutbild engmaschig kontrolliert werden. Es ist sinnvoll, vor Immunsuppression eine HIV-Infektion und eine latente Tuberkulose auszuschließen. Eine Pneumokokkenimpfung und jährliche Influenzaimpfungen werden ebenfalls empfohlen.

Ausblick

Das zunehmende Verständnis der bei den IIM beteiligten pathogenetischen Mechanismen und Klassifikationssysteme, die den Autoantikörperstatus berücksichtigen, werden zukünftig das Design randomisierter, kontrollierter Studien verbessern und die Differenzialtherapie erleichtern. Aufgrund des oftmals unbefriedigenden und prolongierten Ansprechens der IIM auf die verfügbaren Substanzen ist auf eine zukünftige Erweiterung unseres therapeutischen Armamentariums zu hoffen. Derzeit laufen interessante Studien mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra sowie einem monoklonalen Antikörper gegen Typ-1-Interferon. Der IL-6-Antagonist Tocilizumab war im

Mausmodell wirksam, klinische Daten hierzu sind jedoch noch nicht verfügbar.

Für andere, in anderen Indikationen bereits verfügbare Substanzen existieren nur wenige Fallberichte. Alemtuzumab ist ein Antikörper, der gegen das CD52-Oberflächenmolekül auf B- und T-Lymphozyten, Monozyten und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) gerichtet ist und nach einmaliger Gabe eine lang dauernde Lymphozytendepletion verursacht. Bei mehreren Fällen einer therapierefraktären PM induzierte Alemtuzumab eine stabile klinische Verbesserung. Auch Abatacept führte bei einem Patienten mit PM zu einer Verbesserung der Symptomatik [24].

Potenzielle weitere Angriffsziele einer Therapie sind die T-Zell-Migration (Fingolimod) oder die Zelladhäsion durch Integrine (Natalizumab), ebenso wie das Th1-Chemokin CXCL10. Nach allogener mesenchymaler Stammzelltransplantation zeigte sich bei 10 Patienten mit DM und PM eine Verbesserung, wobei ein Effekt der bereits bei Transplantation installierten Basistherapie nicht auszuschließen ist. Im Verlauf konnte die immunsuppressive Therapie nicht vollständig gestoppt werden, und 2 Patienten starben aufgrund schwerer Infektionen [39].

Fazit für die Praxis

- Initial wird bei DM und PM die Gabe von Glukokortikosteroiden empfohlen.
- Steroid-sparende Immunsuppressiva in Form von AZA, MTX oder CyA sollten verabreicht werden, wenn durch die Kortikosteroide ernsthafte Nebenwirkungen drohen oder bei Therapiebeginn die Prognose ungünstig ist (Abb. 1).
- Bei ungenügendem Ansprechen kann MTX mit AZA oder CyA zur besseren Krankheitskontrolle kombiniert werden.
- Alternativ kann auch eine Therapieeskalation mit IVIG erwogen werden.
- Die Evidenz für Rituximab ist spärlich.
- Auch Tacrolimus und MMF wurden in kleineren Fallserien als effektiv beschreiben.

- MMF kann mit IVIG gemäß einer kleineren Fallserie kombiniert werden, falls eine Therapieintensivierung notwendig ist.
- CYC sollte denjenigen Patienten vorbehalten bleiben, die auf mehrere vorgängige Immunsuppressiva und deren Kombination nicht oder ungenügend angesprochen haben.
- Die Therapieresultate mit TNF- α -Inhibitoren sind nicht überzeugend, so dass diesen Biologika bisher kein Stellenwert zukommt. Gleiches gilt für die Plasmapherese.
- Bei der NAM finden sich biopptisch Muskelfasernekrosen ohne wesentliches Infiltrat. Eine etwaige Statintherapie sollte gestoppt werden. Die Erkrankung spricht meist auf Prednison und Immunsuppressiva an.

Korrespondenzadresse



Prof. U.A. Walker
Rheumatologische
Universitätspoliklinik Basel,
Felix Platter-Spital
Burgfelderstr. 101, 4012 Basel
Schweiz
ulrich.walker@fps-basel.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aggarwal R, Oddis CV (2012) Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 24:635–641
2. Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292:344–347
3. Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 292:403–407
4. Bunch TW (1981) Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum* 24:45–48
5. Coyle K, Pokrovnicka A, French K et al (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 58(Suppl):Abstract No:2058
6. Dalakas MC, Hohlfeld R (2003) Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362:971–982
7. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM et al (1993) A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 329:1993–2000
8. Danieli MG, Pettinari L, Moretti R et al (2011) Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmun Rev* 10:144–149

9. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE et al (2012) Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD003643
10. Greenberg SA (2012) Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 25:630–639
11. Habers GE, Takken T (2011) Safety and efficacy of exercise training in patients with an idiopathic inflammatory myopathy – a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 50:2113–2124
12. Lam C, Vleugels RA (2012) Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther* 25:112–134
13. Levine T (2012) Treating refractory dermatomyositis or polymyositis with adrenocorticotropic hormone gel: a retrospective case series. *Drug Des Devel Ther* 6:133–139
14. Liang C, Needham M (2011) Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 23:612–619
15. Majithia V, Harisandikul V (2005) Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 44:386–389
16. Marie I (2011) Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Presse Med* 40:e257–e270
17. Marie I, Hachulla E, Cherin P et al (2005) Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 53:155–165
18. Miller FW, Walsh Y, Saminaden S et al (2002) Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci* 199(Suppl 1):S53
19. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME et al (1992) Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 326:1380–1384
20. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G et al (2002) Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:420–428
21. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y (2012) Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 14:264–274
22. Miyasaka N, Hara M, Koike T et al. (2012) Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 22:382–393
23. Muscle Study Group (2011) A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 70:427–436
24. Musuruana JL, Cavallasca JA (2011) Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine* 78:431–432
25. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R et al (2013) Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 65:314–324
26. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA et al (2007) Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford)* 46:516–518
27. Quartuccio L, De MG, Scott CA et al (2007) Treatment of inclusion body myositis with cyclosporin-A or tacrolimus: successful long-term management in patients with earlier active disease and concomitant autoimmune features. *Clin Exp Rheumatol* 25:246–251

28. Rider LG (2002) Outcome assessment in the adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 28:935–977
29. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI et al (2004) International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum* 50:2281–2290
30. Rider LG, Werth VP, Huber AM et al (2011) Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: physician and patient/parent global activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(Suppl 11):118–157
31. Robinson ME, Dannecker EA (2004) Critical issues in the use of muscle testing for the determination of sincerity of effort. *Clin J Pain* 20:392–398
32. Schneider C, Gold R, Schafers M et al (2002) Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve* 25:286–288
33. Stubgen JP (2011) Tumor necrosis factor-alpha as a potential therapeutic target in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol* 258:961–970
34. Takada K, Bookbinder S, Furie R et al (2002) A pilot study of eculizumab in patients with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 46:489
35. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL et al (2005) Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 84:231–249
36. Vlekkert J van de, Hoogendijk JE, Haan RJ de et al (2010) Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord* 20:382–389
37. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S et al (2000) Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 29:95–102
38. Villalba L, Hicks JE, Adams EM et al (1998) Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 41:392–399
39. Wang D, Zhang H, Cao M et al (2011) Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 70:1285–1288

Neue Osteoporose-Langzeitstudie gestartet

Rund acht Millionen Deutsche über 50 Jahren leiden unter Osteoporose. Die neu gestartete Studie BILANZ (Bisphosphonat-LANgZeittherapie) soll nun die Sicherheit und Wirksamkeit von Osteoporose-Langzeittherapien untersuchen. Gesteigerter Knochenabbau im Alter kann heute zwar durch Medikamente, darunter Bisphosphonate, aufgehalten werden. Aktuelle Leitlinien sehen dabei eine dauerhafte Einnahme vor, da ein vorzeitiges Absetzen eine erneute Verschlechterung der Knochenstabilität bewirken kann. Es ist jedoch keineswegs klar, ob der Nutzen einer Bisphosphonat-Therapie über viele Jahre hinweg gleich bleibt. Eine Dauertherapie zur Behandlung von Osteoporose kann möglicherweise den Knochen auch schaden. So ist es in den letzten Jahren bei Patienten nach längerer Bisphosphonat-Gabe vereinzelt zu atypischen Knochenbrüchen am Oberschenkel und am Unterarm gekommen. Als Ursache dafür vermuten Experten eine Überalterung des Knochengewebes durch die Bisphosphonat-Therapie. Im ungünstigsten Fall könnte es also während einer Medikamentenpause zum Anstieg osteoporotischer Knochenbrüche und unter der Weiterbehandlung mit Bisphosphonat zum Auftreten atypischer Knochenbrüche kommen. Die Studie soll nun klären, ob nach mehr als vier Jahren Therapie eine Pause von zwei Jahren sinnvoll ist. Teilnehmen können Frauen nach den Wechseljahren sowie Männer über 60 Jahre mit Osteoporose, wenn sie mindestens vier Jahre mit Bisphosphonat behandelt wurden. Erste Ergebnisse der Studie werden für 2015 erwartet.

Quelle:
BILANZ-Studie,
www.osteofz.de

Heinz-Mittelmeier-Forschungspreis

Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC) verleiht im Zusammenwirken mit der CeramTec GmbH jährlich den mit 5.000 Euro dotierten Forschungspreis (bis 2003 ehemals BIOLOX®-Preis).

Der Forschungspreis wird an junge Mediziner, Ingenieure oder Wissenschaftler bis 40 Jahre für hervorragende Forschungs- und Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiet der Biokeramik und Verschleißproblematik bei Endoprothesen und in Verbindung mit klinischen Ergebnissen keramischer Implantate vergeben. Die Arbeit kann in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift oder bereits in Buchform veröffentlicht sein. Auch unveröffentlichte Manuskripte, deren Publikation beabsichtigt ist oder bereits eingeleitet wurde, werden angenommen. Gleichfalls werden Diplomarbeiten, Dissertationen und Habilitationen akzeptiert. Ausgenommen sind lediglich Arbeiten, die bereits mit einem vergleichbaren Preis ausgezeichnet wurden.

Die Auswahl des Preisträgers erfolgt durch eine Jury der DGOOC. Der Forschungspreis des Jahres 2013 wird anlässlich des gemeinsamen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC), der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (DGU) und des Berufsverbandes der Fachärzte für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (BVOU) vom 22.-25. Oktober 2013 in Berlin vergeben.

Zur Teilnahme sind 7 Exemplare der Arbeit in englischer oder deutscher Sprache bis zum 31. August 2013 (Poststempel) mit einer entsprechenden Erklärung, dass die Arbeit mit noch keinem vergleichbaren Preis ausgezeichnet wurde, einzureichen bei:

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädischer Chirurgie e.V.
 Langenbeck-Virchow-Haus
 Luisenstr. 58/59
 10117 Berlin

Quelle:
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädischer Chirurgie e.V.
www.dgooc.de