

Redaktion

P.M. Villiger, Bern
 B. Schoser, München

K.M. Rösler · O. Scheidegger

Neuromuskuläres Zentrum, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Bern

Myositiden

Was ist der aktuelle Stand?

Die entzündlichen Muskelkrankheiten lassen sich grundsätzlich in 4 Gruppen einteilen: Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Einschlusskörperchenmyositis („inclusion body myositis“, IBM) und die in den letzten Jahren als neue Entität beschriebene nekrotisierende Myopathie (NM). Diese Krankheitsbilder unterscheiden sich in wesentlichen klinischen und histologischen Aspekten. Daneben gibt es Myositiden im Rahmen autoimmuner Systemerkrankungen („Overlap-Syndrom“) und in Assoziation mit Malignomen.

Auch wenn die heutigen Kenntnisse der Pathophysiologie dieser Krankheiten stellenweise noch lückenhaft sind, so ist es doch wahrscheinlich, dass sich die Pathophysiologie der 4 Krankheitsgruppen unterscheidet (■ Tab. 1). Jahrzehntlang galten die von Bohan und Peter [9] publizierten diagnostischen Kriterien für die Einteilung und Diagnose entzündlicher Muskelkrankheiten als wegweisend. Heute sind diese Kriterien mehr oder weniger obsolet geworden, denn sie berücksichtigen viele neue Erkenntnisse über diese Krankheiten nicht, und insbesondere entstanden diese Kriterien, bevor die IBM und die NM als häufige entzündliche Muskelkrankheiten erkannt worden waren. Auch die technischen Hilfsmittel haben sich seither weiterentwickelt. So kommt einerseits der Magnetresonanztomographie (MRT), andererseits der immunhistochemischen Analyse der Muskelbiopsie wachsende Bedeutung zu. Schließlich hat sich auch die Antikörperdiagnostik dieser Krankheiten seit 1975 deutlich gewandelt.

Polymyositis

Die Definition der PM ist umstritten. Einige Autoren bezweifeln gar, dass es die PM als Entität überhaupt gäbe, und gehen davon aus, dass die meisten Patienten, bei denen die Diagnose einer PM gestellt wurde, eigentlich unter einer IBM oder einer Variante der DM leiden [41]. Auf jeden Fall ist die PM sehr viel seltener als früher angenommen. Bei vielen Patienten, bei denen zunächst eine PM diagnostiziert wurde, stellt sich im Verlauf heraus, dass sie unter einer IBM leiden; bei anderen besteht eine myositische Mitbeteiligung im Rahmen einer Kollagenose im Sinne eines Overlap-Syndroms [60].

Klinisch kennzeichnet sich die PM durch symmetrische proximale Muskelschwächen der Arme und Beine, die sich über einige Wochen oder Monate entwickeln. Schluckbeschwerden sind recht ty-

pisch, sie treten bei einem Drittel der Patienten auf.

► **Die Polymyositis geht mit einem erhöhten Risiko für Malignome einher.**

Da viele epidemiologische Studien zu dieser Thematik aber keine den heutigen Kriterien genügende Unterscheidung zwischen PM, DM, und IBM machten, ist es letztlich nicht möglich, das Risiko eines assoziierten Malignoms zu beziffern [2]. Bei PM-Patienten sollte deshalb eine Tumorsuche ähnlich wie bei der DM (s. unten) vorgenommen werden.

Die Kreatin-Phosphokinase (CPK) ist bei der PM mehr oder weniger deutlich erhöht. Bei fehlender CPK-Erhöhung sollte die Diagnose einer PM überdacht werden. Auch antinukleäre Antikörper können bei der PM erhöht sein, wobei die pathophysiologische Rolle dieses Befundes unklar ist.

Tab. 1 Klinische und einige paraklinische Charakteristika der Myositiden. (Mod. nach [2, 33])

	Polymyositis	Dermatomyositis	Einschlusskörperchenmyositis	Nekrotisierende Myopathie
Geschlecht	W > M	W > M	M > W	M = W
Alter	Jedes Alter	Erwachsene	>45 Jahre	Erwachsene
Muskelschwächen	Proximal > distal	Proximal > distal	Knieextensoren, Flexoren am Vorderarm	Proximal > distal
Muskelschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Typisch
Hautveränderungen	Keine	Typisch und pathognomonisch	Keine	Keine
CPK	Erhöht (bis zum 50-Fachen des Normwerts)	Normal oder erhöht (bis zum 50-Fachen des Normwerts)	Normal oder leicht erhöht (bis zum 10-Fachen des Normwerts)	Erhöht
EMG	Myopathisch	Myopathisch	Myopathisch + häufig axonale Polyneuropathie	Myopathisch
Malignome	Wahrscheinlich gehäuft	Bei älteren Patienten gehäuft	Nein	Wahrscheinlich gehäuft
Ansprechen auf Immunsuppression	Ja	Ja	Kaum	Ja

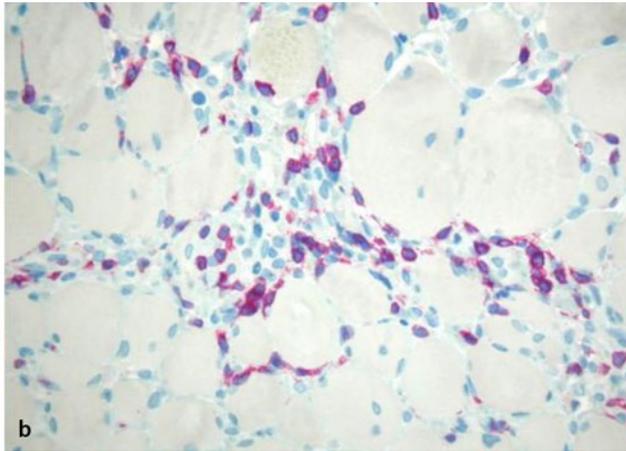
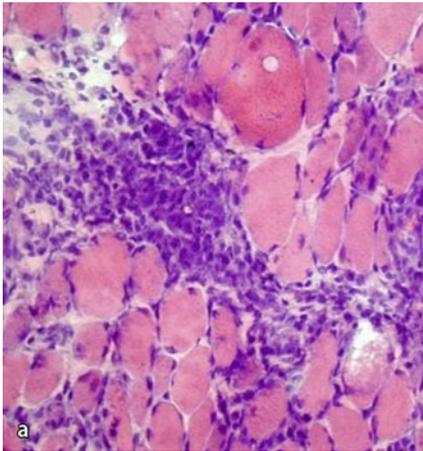


Abb. 1 ◀ Muskelbiopsie eines Patienten mit Polymyositis. **a** Hämatoxylin-Eosin-Färbung am Gefrierschnitt. **b** Immunhistochemische Darstellung des Pan-Lymphozyten-Markers CD3 (rot gefärbt). Man erkennt die großen interstitiellen Lymphozyteninfiltrate, die die Muskelzellen z. T. invadieren und zum Zelluntergang führen



Abb. 2 ◀ Dermatomyositis. Charakteristische Papeln und hyperkeratotische Hautveränderungen im Bereich der Streckseiten der kleinen Fingergelenke (Gottron-Zeichen). Man kann auch erweiterte Kapillaren im Bereiche der Nagelfalze erkennen (Kernig-Zeichen)

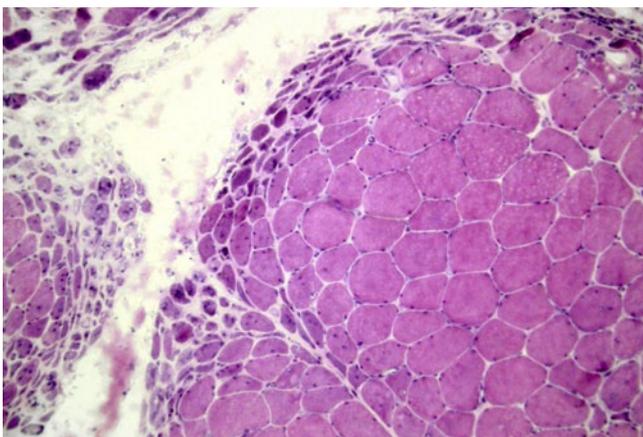


Abb. 3 ◀ Muskelbiopsie einer Patientin mit Dermatomyositis. Hämatoxylin-Eosin-Färbung am Gefrierschnitt. Man erkennt gut die Atrophie der in der Peripherie der Faszikel gelegenen Muskelfasern (perifaszikuläre Atrophie)

Pathophysiologisch kommt es bei der PM zu einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion gegen Muskelfasern. Dementsprechend zeigt die Muskelbiopsie CD8-positive Lymphozyten und Makrophagen, die nichtnekrotische Muskelfasern umlagern und invadieren. Die Muskelfasern selbst exprimieren das MHC-I-Antigen. „Rimmed vacuoles“ wie bei der IBM fehlen (▣ Abb. 1).

Dermatomyositis

Die DM kann in jedem Lebensalter auftreten. Sie kommt häufiger bei Frauen als bei Männern vor, doch bei der juvenilen Form und bei Assoziation mit einem Malignom beträgt das Geschlechterverhältnis nahezu 1:1. Muskelschwächen entwickeln sich rasch (über einige Wochen) oder langsam progredient (über Monate). Es handelt sich um eine schwere Krankheit, bei der neben den Muskeln

v. a. auch die Haut mit betroffen ist. Die proximalen Muskeln sind stärker betroffen als die distalen. Bei etwa einem Drittel der Patienten treten Kau-, Schluck- und Sprechstörungen auf. Die Muskelschwächen werden von einem charakteristischen Hauterythem begleitet, das lilafarben und ödematös die Lider, das Gesicht und das vordere Halsdreieck betrifft (heliotropes Erythem) und sich in schweren Fällen auch auf die Streckseiten der Extremitäten, den Nacken und die Brust ausdehnen kann. Hyperkeratotische Hautveränderungen bzw. Papeln treten auch über den Streckseiten der kleinen Fingergelenke auf (Gottron-Zeichen; ▣ Abb. 2). Im Nagelbett finden sich dilatierte Kapillaren („Kernig-Zeichen“). Besonders bei der juvenilen DM kommt es im Bereich von Druckstellen (am Gesäß, an den Knien und Ellenbogen) zu subkutanen Kalzifikationen, die zur Ulzeration der darüber liegenden Haut führen können. Schließlich entstehen bei einigen Patienten sog. „Maurerhände“, d. h., die Haut an Handfläche und Fingerbeugeseiten ist aufgeraut und aufgesprungen. Die Hauterscheinungen können den Muskelschwächen vorgehen (man spricht dann von Dermatomyositis sine Myositis [25]), sie können aber auch Jahre nach den Muskelschwächen auftreten. Ist Letzteres der Fall, so kann fälschlicherweise die Diagnose einer Polymyositis gestellt werden.

▣ **Grundsätzlich muss bei Patienten mit Dermatomyositis immer an einen Befall innerer Organe gedacht werden.**

Der Befall von Pharynx und Ösophagus führt zu Schluckstörungen. Etwa 10–20%

der Patienten mit DM haben eine interstielle Pneumopathie [2], die sich mit Dyspnoe und Reizhusten manifestiert und bei der die forcierte Vitalkapazität eingeschränkt ist. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten können Anti-tRNA-Synthetase-Antikörper nachgewiesen werden (insbesondere Anti-Jo-1). Es liegt dann ein Antisynthetasesyndrom vor, das von vielen Autoren als eigenständige Krankheitsentität eingestuft wird (s. unten). Im Rahmen einer DM kann es zu einer Kardiomyopathie kommen, die sich mit Arrhythmien und Herzinsuffizienz äußern kann. Die DM ist viel häufiger mit Overlap-Syndromen assoziiert als die anderen autoimmunen Myositiden. Zu nennen sind die Kombinationen mit der progressiven systemischen Sklerose und dem Sharp-Syndrom („mixed connective tissue disease“). Schließlich ist die Inzidenz von Malignomen bei der DM erhöht, besonders bei älteren Patienten. Malignome treten in zwei Dritteln der Fälle im ersten Jahr nach Beginn der DM auf, gelegentlich aber auch wesentlich später. Das Tumorleiden kann dem Ausbruch der DM auch vorangehen [5]. Ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der myositischen Befunde ist nicht nachgewiesen worden. Am häufigsten sind Malignome von Mamma, Ovarien, Lunge und des Gastrointestinaltraktes, es kommen aber auch Malignome an anderen Lokalisationen vor [5]. Jeder Patient mit DM sollte deshalb regelmäßig auf das Vorliegen von Malignomen untersucht werden.

Die CPK ist bei der DM bei 70% der Patienten bis zum 50-Fachen der Norm erhöht, und auch andere typische Muskelenzyme (ASAT, ALAT, LDH) können erhöht sein. Die CPK-Erhöhung korreliert nicht mit dem Schweregrad der Muskelschwächen. Die Blutsenkungsreaktion (BSR) ist meist nicht oder nur geringgradig erhöht. Antinukleäre Antikörper finden sich bei vielen Patienten mit DM, in diesen Fällen muss an ein Overlap-Syndrom gedacht werden (zur Antikörperdiagnostik s. auch weiter unten).

Die Muskelbiopsie bei DM zeigt perifaszikuläre, perimysiale oder perivaskulär gelegene Infiltrate. Diese Infiltrate bestehen vorwiegend aus B-Zellen und CD4-positiven T-Helferzellen. Daneben enthalten die Infiltrate auch Makrophagen. Anders als bei der PM und der IBM invadieren die

Z Rheumatol 2015 · 74:496–506 DOI 10.1007/s00393-014-1547-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

K.M. Rösler · O. Scheidegger

Myositiden. Was ist der aktuelle Stand?

Zusammenfassung

Dieser Beitrag gibt eine Übersicht über Einteilung, Diagnostik und Therapie der entzündlichen Muskelkrankheiten aus neurologischer Sicht. Die Myositissyndrome lassen sich grundsätzlich in 4 Gruppen einteilen: Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Einschlusskörperchenmyositis (IBM) und die in den letzten Jahren als neue Entität beschriebene nekrotisierende Myopathie (NM). Diese Krankheitsbilder unterscheiden sich in wesentlichen klinischen und histologischen Aspekten. Daneben gibt es Myositiden im Rahmen autoimmuner Systemerkrankungen („Overlap-Syndrom“). Die Diagnostik der Myositissyndrome basiert auf den klinischen Symptomen, der Bestimmung der

Kreatin-Phosphokinase und Akutphasen-Parameter im Blut (CRP, BSR), der Antikörperdiagnostik, der Elektromyographie sowie dem MRT-Befund der Muskulatur. Die Muskelbiopsie ist zur Diagnosestellung unerlässlich. Qualitativ gute kontrollierte Studien zur Behandlung der myositischen Syndrome fehlen. Aufgrund empirischer Erfahrung ist am Nutzen einer immunsuppressiven Therapie bei PM, DM und NM aber nicht zu zweifeln.

Schlüsselwörter

Polymyositis · Dermatomyositis · Einschlusskörperchenmyositis · Nekrotisierende Myopathie · Muskelbiopsie

Myositides. What is the current situation?

Abstract

This article gives a review of the classification, diagnostic procedures and treatment of idiopathic inflammatory myopathies from a neurological point of view. The myositis syndromes can be subdivided into four groups, polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), inclusion body myositis (IBM) and necrotizing myopathy (NM), which substantially differ clinically and pathophysiologically. Myositis may also occur in association with cancer or autoimmune systemic diseases (overlap syndrome). Diagnosis of inflammatory myopathies is based on clinical symptoms, determination of creatine phosphokinase and acute phase parameters in blood (e.g. C-reactive

protein and erythrocyte sedimentation rate), electromyography results and findings of magnetic resonance imaging (MRI) in muscle. A muscle biopsy is mandatory to confirm the diagnosis. High quality randomized controlled trials of treatment regimens for inflammatory myopathies are sparse; however, empirical experience indicates a clear effectiveness of immunosuppressive treatment of PM, DM and NM.

Keywords

Polymyositis · Dermatomyositis · Inclusion body myositis · Necrotizing myopathy · Muscle biopsy

entzündlichen Zellen die Muskelzellen nicht. Als typischer bioptischer Befund gilt auch die perifaszikuläre Atrophie der Muskelfasern, die allerdings erst im Verlauf der Krankheit und nur bei etwa jedem zweiten Patienten auftritt (■ **Abb. 3**). Sie entsteht wahrscheinlich durch eine Hypoperfusion am Rand der Muskelfaszikel aufgrund der entzündlichen Veränderungen der kleinen Muskelblutgefäße, die zur Endothelzellproliferation und damit zur Gefäßobliteration führen.

Sporadische Einschlusskörperchenmyositis

Diese Krankheit ist die häufigste Myositisform beim älteren Menschen. Das Auf-

treten bei Patienten, die jünger als 45 Jahre alt sind, gilt als außerordentliche Seltenheit. Es gibt auch eine vererbte Form der IBM (familiäre IBM), die mit der sporadischen Form wohl einige pathophysiologische Merkmale teilt, die im Rahmen dieses Artikels aber nicht besprochen wird.

Klinisch ist die IBM gekennzeichnet durch charakteristische Muskelschwächen der langen Fingerflexoren und der Knieextensoren (M. quadriceps). Auch andere Muskelgruppen können betroffen sein, doch meist zu einem geringeren Grad. Die Muskelschwächen können eine Asymmetrie aufweisen. Sie treten langsam progredient über Monate auf. Stürze, leichtgradige Dysphagie und Myalgien können dazukommen oder auch die

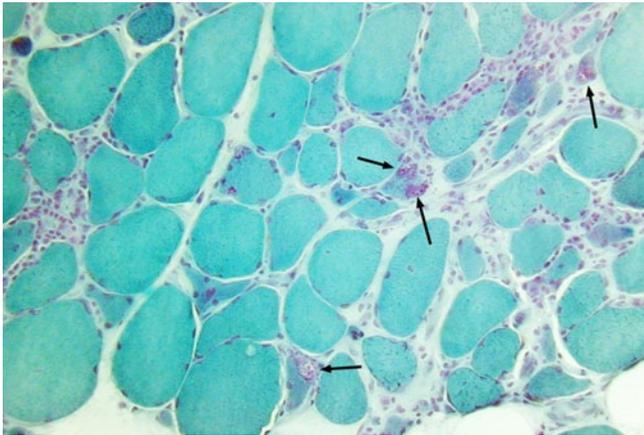


Abb. 4 ◀ Muskelbiopsie eines Patienten mit Einschlusskörperchenmyositis. Gomori-Trichrom-gefärbter Gefrierschnitt. Man erkennt einerseits Fasern mit Vakuolenbildung (Pfeile), sowie auch interstitiell gelegene entzündliche T-zelluläre Infiltrate

erste Manifestation der Krankheit bilden. Im Verlauf verschlechtert sich die Krankheit progredient, und nach einer mittleren Krankheitsdauer von 15 Jahren sind die Patienten auf den Rollstuhl angewiesen.

Die CPK ist mäßiggradig erhöht, sie sollte in der Regel den oberen Normwert um nicht mehr als das 15-Fache übersteigen [50].

Die Muskelbiopsie zeigt typische Befunde: mononukleäre entzündliche Infiltrate, die nichtnekrotische Muskelfasern invadieren, daneben degenerative Veränderungen mit Faseratrophie, Vakuolenbildung (sog. „rimmed vacuoles“, bei denen es sich wahrscheinlich um autophagische Vakuolen handelt) sowie intrazelluläre Ablagerung verschiedener Proteine (s. weiter unten; ■ **Abb. 4**). Die entzündlichen Infiltrate bestehen vorwiegend aus CD8-positiven und CD28-negativen zytotoxischen T-Zellen. Dabei kommt es zu einer klonalen Expansion von T-Zellen im Muskel, was für eine lokale Antigenpräsentation und Stimulation der T-Zellen spricht [52]. Begünstigt wird die T-Zell-Invasion durch ein lokales proinflammatorisches Milieu. Die Muskelfasern selbst exprimieren diverse Zytokine und Chemokine als Entzündungsmediatoren sowie an ihrer Oberfläche auch das für eine Antigenpräsentation notwendige MHC-Klasse-I-Protein [52], das die zytotoxische Zellschädigung ermöglicht. Typische Klinik und typische Muskelbiopsiebefunde gehen nicht immer parallel. So können die bioptischen Befunde zu Beginn der Erkrankung noch unvollständig ausgeprägt sein. Insbesondere die Ausbildung der Vakuolen erfolgt oft erst im Verlauf der Krankheit [10, 16].

■ Intramuskuläre Proteinakkumulation ist typisch bei der Einschlusskörperchenmyositis.

Intramuskuläre Ablagerungen bestehen aus β -Amyloid oder typischen Tubofilamenten mit einem Durchmesser von 15–18 nm [29]. Zu nennen sind auch Ablagerungen des Proteins p62, das sich subsarkolemmal und perinukleär akkumuliert. Ablagerungen des „transactive response DNA binding protein 43 kDa“ (TDP-43) scheinen ebenfalls typisch zu sein [23]. Der genaue Zusammenhang zwischen den entzündlichen Vorgängen und den degenerativen Veränderungen ist unklar. Möglich erscheint ein primär degeneratives Geschehen, das durch die Anhäufung von Proteinen zur Immunantwort führt, möglich ist aber auch, dass die Amyloidablagerungen die Folge einer primären Immunreaktion darstellen. In dieser Hinsicht interessant ist die Beobachtung, dass Autoimmunkrankheiten bei Patienten mit IBM häufiger vorkommen als in der allgemeinen Population (15,6 vs. 3%; [30]). Diese Beobachtung deutet auf die wichtige Rolle einer Dysregulation des Immunsystems hin.

Die IBM spricht auf immunsuppressive Therapien schlecht an, und Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiemodalitäten scheinen in dieser Hinsicht kaum zu bestehen [31].

Nekrotisierende Myopathie

Die NM wurde erst in den letzten Jahren als eigenständige Krankheit erkannt. Klinisch zeichnet sie sich durch proximale Muskelschwächen aus, die in der Mehr-

zahl der Fälle mit Myalgien einhergehen. Die Symptome treten oft recht akut auf, und die Muskelschwächen können bei einzelnen Patienten bis zur Gehunfähigkeit führen [43]. Die NM kann als paraneoplastisches Syndrom auftreten oder im Rahmen einer Kollagenose (meist Sklerodermie oder „mixed connective tissue disease“), sie kann aber auch „idiopathisch“ sein. Die häufigsten mit einer NM assoziierten Malignome sind Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes und Lungenkarzinome. Viel häufiger als als paraneoplastisches Syndrom tritt die NM aber immungetriggert auf, und zwar meist durch Statine. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Statinpräparaten (Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin) besteht dabei wahrscheinlich nicht. Die Latenz zwischen Beginn der Statintherapie und Beginn der myositischen Symptome ist extrem variabel und kann zwischen 1 Woche und 10 (!) Jahren dauern. Weshalb Patienten eine Statintherapie jahrelang tolerieren können, um dann plötzlich mit einer autoimmunen Reaktion darauf zu erkranken, ist unklar. Eventuell ist ein zusätzlicher Triggerfaktor dazu notwendig (etwa eine Dosissteigerung des Statins oder eine virale Infektion). In vielen Fällen wird aufgrund der initialen Symptomatik mit leichten Paresen und Muskelschmerzen eine toxische Statinmyopathie vermutet, doch sistiert die Muskelsymptomatik nach Absetzen der Statine bei der Statin-assoziierten NM nicht, sondern nimmt oft noch zusätzlich zu [43, 44].

Die CPK ist bei der NM typischerweise stark erhöht. Gelegentlich treten auch Anti-SRP-Antikörper auf. Falls die NM durch Statine getriggert wurde, lassen sich Antikörper gegen 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase nachweisen (Anti-HMGCR-Autoantikörper). Dies ist jenes Enzym, dessen Wirkung durch Statine gehemmt wird und dessen Produktion in Folge vom Körper angekurbelt wird [37]. Der Antikörpertiter korreliert mit dem Krankheitsverlauf bzw. der Muskelschwäche [67].

Histopathologisch zeigt sich in der Muskelbiopsie der betroffenen Patienten eine nekrotisierende Myopathie mit Degeneration und Nekrose vieler Muskelfasern (■ **Abb. 5**). Entzündliche Infiltrate treten nur bei etwa jedem dritten Pa-

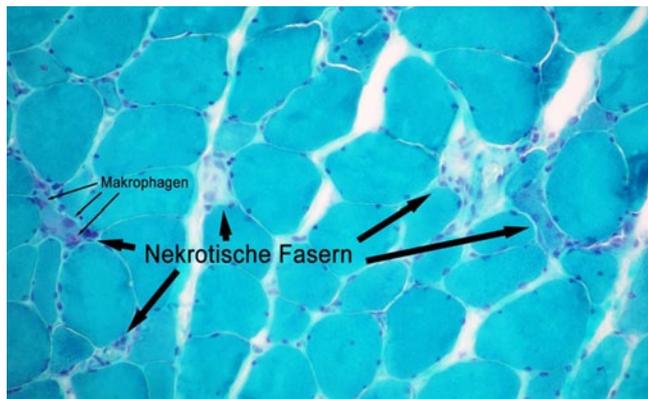


Abb. 5 ◀ Muskelbiopsie eines Patienten mit nekrotisierender Myopathie nach Statinbehandlung. Gomori-Trichrom-gefärbter Gefrierschnitt. Man erkennt Muskelfaserdegeneration und -nekrose sowie Abraumreaktionen durch Makrophagen. Eine wesentliche lymphozytäre Infiltration ist nicht vorhanden

tienten auf [43, 44]. Die MHC-Klasse-I-Moleküle sind bei etwa 50% der Biopsien aufreguliert.

Die NM spricht in der Regel auf eine immunsuppressive Therapie recht gut an, sodass Muskelschwächen und CPK-Titer sich normalisieren. Grundtherapie sind Kortikosteroide, meist muss noch ein zweites Immunsuppressivum dazugegeben werden (etwa Methotrexat; s. zur Therapie auch weiter unten; [27]).

Diagnostik der Myositissyndrome

Die Diagnostik der Myositissyndrome basiert auf den klinischen Symptomen, der Bestimmung von CPK und Akutphasen-Parametern im Blut (CRP, BSR), der Antikörperdiagnostik, der Elektromyographie, dem MRT-Befund der Muskulatur und dem Befund der Muskelbiopsie. Letztere ist nach Auffassung der Autoren zur Diagnose einer autoimmunen Myositis und insbesondere vor deren langfristiger Behandlung unerlässlich, was auch in der entsprechenden Leitlinie der Deutschen Neurologischen Gesellschaft zum Ausdruck gebracht wird (<http://www.dgn.org/leitlinien/3011-II-69-II-myositissyndrome>).

Anamnese

Diagnostische Leitsymptome sind die Muskelschwäche und der Muskelschmerz. Da beide Leitsymptome unspezifisch sind und somit eine breite Differenzialdiagnose haben, steht am Anfang der Diagnostik die detaillierte Anamnese. Hierbei sollte besonders auf die Lokalisation (inklusive möglichem Befall der Schlund- und Atemmuskulatur), den zeitlichen Verlauf

bei Entstehung und Ausbreitung der Symptome, die Abhängigkeit von muskulärer Belastung sowie auf den effektiven Grad der Beeinträchtigung im Alltag geachtet werden. Die Qualität der Muskelschmerzen sollte erfragt werden: Typisch sind tief liegende, muskelkaterähnliche Schmerzen. Neben den muskelspezifischen Symptomen wie Faszikulationen und Krämpfen sollte auch nach einer Braunverfärbung des Urins bei Myoglobinurie und nach Hauteffloreszenzen gefragt werden. Bereits aus differenzialdiagnostischen Überlegungen ist die Anamnese hinsichtlich exogen-toxischer und medikamenteninduzierter Myopathien zu ergänzen, ebenso hinsichtlich anderer Symptome, die für eine Endokrinopathie, ein Tumorleiden oder einen Befall anderer Organsysteme sprechen würden (Mitbefall Myokard, interstitielle Lungenerkrankung etc.).

Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung sollten der Grad der Paresen gemäß MRC (Medical Research Council)-Skala und deren Verteilungsmuster erhoben werden. Typischerweise findet sich bei der PM, DM und NM ein proximaler und symmetrischer Befall, bei der IBM ist der Befall der Vorderarmflexoren und der Kniestrecker typisch [3, 19]. Bei der DM gibt es charakteristische Hautveränderungen (s. oben), sodass eine Untersuchung des gesamten Integuments essenziell ist. Allenfalls ist eine fachärztlich dermatologische Untersuchung sinnvoll, insbesondere zur Abgrenzung anderer Dermatosen (seborrhoisches Ekzem, Psoriasis) oder von Systemkrankheiten mit Hautbefall (z. B. systemischer Lupus erythemato-

des). Die Muskeigenreflexe und die Sensibilität sind meist erhalten, die IBM kann aber gelegentlich mit einer milden sensiblen Neuropathie assoziiert sein, die elektrophysiologisch erfassbar ist.

Laboruntersuchungen

Jegliche Art der Muskelfaserschädigung setzt die Kreatin-Phosphokinase (CPK) frei. Im Blut können dabei die BB- und MM-Form nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Erhöhung erlaubt eine Abschätzung der Muskelschädigung und kann bei floriden Myositiden bis zum 50-Fachen der Norm erhöht sein. Es ist jedoch anzumerken, dass die CPK bei der IBM und bei der juvenilen DM und in Phasen der Inaktivität oder Remission oft normal ist und dass Entzündungsvorgänge auch ohne wesentliche Muskelfaserschädigung ablaufen können, sodass die CPK nicht wesentlich erhöht sein muss. Dennoch ist ein Rückgang der CPK und der Akutphasen-Parameter während der Therapie prognostisch günstig, geht er doch oft der klinischen Besserung voraus. Andere Enzymtiter können bei den Myositiden ebenfalls erhöht sein (Aldolase, Laktat-Dehydrogenase, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), doch kommen Erhöhungen dieser Enzyme nicht nur bei Muskelkrankheiten vor, sodass der Nutzen dieser Messungen in der Diagnostik der Myositiden geringer ist. Umgekehrt sollte aber an eine Muskelkrankheit gedacht werden, falls diese Enzymwerte in einer Routinelabor-diagnostik unklar erhöht sind. Als weiterer Laborparameter ist bei den Myositiden das Serum-Myoglobin erhöht, dessen Titer gut mit dem Ausmaß der Muskelfaserschädigung zu korrelieren scheint [34].

Auch Antikörper werden in der Diagnostik der Myositissyndrome bestimmt (für eine detaillierte Auflistung aller Antikörper s. **Tab. 2** und [31, 33, 54]). Man unterscheidet zwischen Myositis-spezifischen Antikörpern, die nur bei einem Teil der Myositissyndrome auftreten (je nach Antikörper Häufigkeit bis 40%), und Myositis-assoziierten Antikörpern, die bei Begleitmyositiden im Rahmen von Kollagenosen auftreten können (je nach Antikörper Häufigkeit bis 30%). Viele dieser Antikörper richten sich gegen zytoplasmatische RNA-Proteinkomplexe, die in

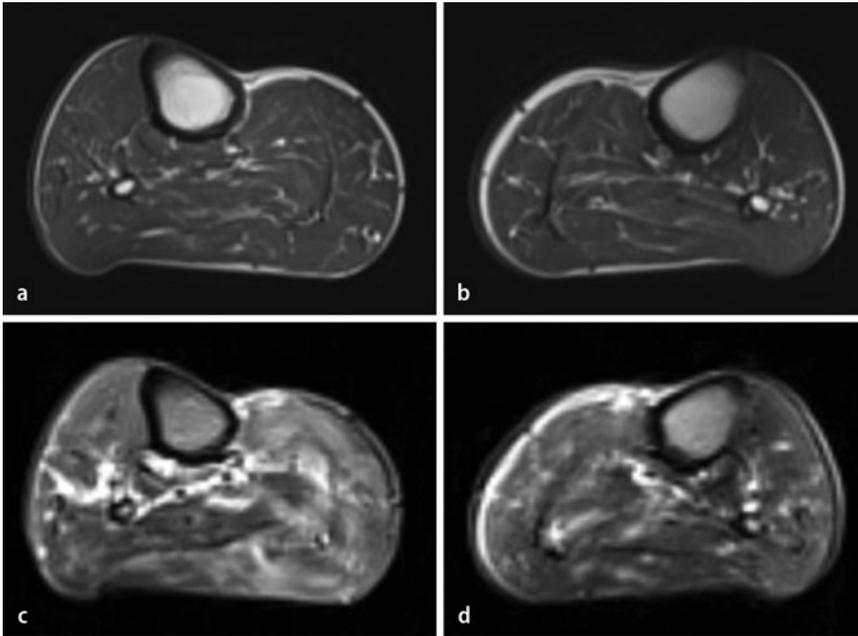


Abb. 6 ▲ MRT-Untersuchung der Unterschenkel eines Patienten mit nekrotisierender Myopathie. **a, b** T1-gewichtete Sequenz mit leichten streifigen hyperintensiven Signalveränderungen der Muskulatur, einer beginnenden fettigen Degeneration entsprechend. **c, d** TIRM-Sequenz mit ausgeprägten hyperintensiven Signalveränderungen im Rahmen des „aktiven“ Muskelfaserunterganges

der Proteinsynthese der Zelle eine Rolle spielen. Die häufigsten dieser Antikörper sind gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen gerichtet (Anti-ARS, umfassen u. a. den darunter häufigsten Anti-Jo-1-Antikörper). Als Antisynthetasesyndrom wird die Kombination von Myositis, interstitieller Pneumopathie, nonerosiver Arthritis und Raynaud-Syndrom bezeichnet [31]. Andere Myositis-spezifische Antikörper sind die Anti-tRNA-Antikörper, die gegen die nukleäre Helicase gerichteten Anti-Mi-2-Antikörper sowie die Antikörper gegen den „p155/140 transcriptional intermediary factor 1- γ “ (Anti-TIF- γ). Letzterer ist bei der Malignom-assoziierten Dermatomyositis besonders sensitiv und spezifisch.

► **Für die Routinediagnostik sind die Anti-Jo1-, Anti-Mi2-, Anti-SRP- und Anti-HMG-CoA-Antikörper am wichtigsten.**

Die selteneren Antikörper haben eine schlechtere Sensitivität und Spezifität, und ihre Bestimmung ist nur in wenigen Laboratorien möglich.

Auch ist die Therapieeinstellung anhand von Antikörpertitern unzuverlässig, soweit Letztere nicht auf das Vorliegen einer systemischen Kollagenose oder

eines Malignoms deuten. Inwieweit der Nachweis spezifischer Antikörper Aussagen über die Prognose erlaubt, ist umstritten (der Nachweis von Anti-SRP-Titern soll z. B. mit einer schlechten Prognose behaftet sein, wogegen Patienten mit Anti-Mi-2-Antikörpern eine eher gute Prognose haben [36]).

Elektromyographie

Das häufige Auftreten von Fibrillationspotenzialen in der Elektromyographie bei den Myositisyndromen wurde bereits früh erkannt [35] und hat sich seither weiter bestätigt [9, 21, 49, 57]. In abnehmender Häufigkeit lassen sich Fibrillationspotenziale in paraspinalen, proximalen und distalen Muskeln aufzeichnen. Zu Beginn der Myositis sind in der quantitativen Elektromyographie bzw. in der Interferenzanalyse während Willküraktivität kurz dauernde, polyphasische Potenziale („myopathisches Muster“) typisch [11]. Verschiedene Studien haben jedoch insbesondere bei der IBM auch höheramplitudige, länger dauernde Potenziale beschrieben, wie sie eigentlich für neurogene Muskelaffektionen charakteristisch sind [39, 62], sodass es zu diagnostischen Unsicherheiten kommen kann. Insgesamt liegt der Nut-

zen elektrophysiologischer Untersuchungen eher im Nachweis oder Ausschluss von Differenzialdiagnosen von Muskelschmerzen und Muskelschwächen (z. B. im Rahmen von Polyneuropathien oder neurodegenerativer Krankheiten) als im Nachweis der entzündlichen Muskelkrankheit, da die Sensitivität und Spezifität für Letzteres gering sind [45]. Fibrillationspotenziale haben sich aber als wertvoller Surrogatparameter für die Krankheitsaktivität erwiesen. So kann z. B. eine Zunahme von Fibrillationspotenzialen bei der mit Steroiden behandelten und sich klinisch verschlechternden PM eher auf eine Exazerbation der Krankheitsaktivität als auf eine Steroidmyopathie hinweisen [47].

Magnetresonanztomographie der Muskulatur

Anhand der MRT der Muskulatur können – abhängig vom Krankheitsstadium – Muskelödem, fettige Degeneration der Muskulatur, Muskelatrophien sowie das Verteilungsmuster dieser Befunde erfasst werden [28]. Die MRT-Protokolle beinhalten hierfür verschiedene Sequenztypen. Vor Durchführung der MRT muss definiert werden, welche Körperregionen in die Untersuchung einbezogen werden sollen bzw. ob eine Untersuchung nur einzelner Muskelgruppen ausreicht oder ob eine Ganzkörperuntersuchung indiziert ist. Zur Objektivierung der Muskelatrophik sowie der fettigen Degeneration (als Endstadium jeglicher Muskelschädigung) werden axiale, T1-gewichtete Sequenzen akquiriert. Diese liefern einen hohen Kontrast zwischen Muskel- (dunkel) und Fettgewebe (hell). Die fettige Degeneration kann semiquantitativ nach der Mercuri-Skala für die einzelnen Muskelgruppen erfasst werden [40]. Eine weitergehende quantitative Analyse des effektiven Fettgehaltes und des Muskelvolumens ist durch Anwendung spezieller MRT-Sequenzen und entsprechende Datennachverarbeitung möglich [6, 7, 32]. In T2-gewichteten Sequenzen mit jeglicher Art von Fettsignalunterdrückung (z. B. T2 mit spektraler Fettsaturierung, STIR, TIRM) lässt sich unabhängig vom Fettgehalt des Muskels die Krankheitsaktivität feststellen ([28], ► **Abb. 6**). Die dabei objektivierten Signalhyperintensitäten in den Mus-

Tab. 2 Wichtigste Myositis-spezifische Autoantikörper. (Mod. nach [31, 33, 54])

Antikörper	Antigen	Häufigkeit (%)	Klinik
<i>Auto-Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper</i>			
Anti-Jo-1	His-tRNA-Synthetase	10–20	Antisynthetasesyndrom
Anti-PL-7	Thr-tRNA-Synthetase	2	Antisynthetasesyndrom
Anti-PL-12	Ala-tRNA-Synthetase	1	Antisynthetasesyndrom
Anti-EJ	Gly-tRNA-Synthetase	1–3	Antisynthetasesyndrom
Anti-OJ	Ile-tRNA-Synthetase	1	Antisynthetasesyndrom
Anti-KS	Asp-tRNA-Synthetase	>1	Antisynthetasesyndrom
Anti-Ha	Tyr-tRNA-Synthetase	<1	Antisynthetasesyndrom
<i>Anti-tRNA</i>			
Anti-tRNA ^{his}	tRNA ^{his}	7	Antisynthetasesyndrom
Anti-tRNA ^{ala}	tRNA ^{ala}	1	Antisynthetasesyndrom
<i>Anderer</i>			
Anti-SRP	„Signal recognition particle“ (SRP)	4	Aggressiv verlaufende PM
Anti-Mi-2	Nukleäre Helikase	4–14	Klassische DM
Anti-Ro52	„Noncoding RNA“	10–40	Antisynthetasesyndrom
Anti-CADAM-140	„Melanoma differentiation associated gene 5 (MDA-5)“	<1	Amyopathische DM
Anti-P155	p155	<1	Malignom-assoziierte Myositis

PM Polymyositis, DM Dermatomyositis.

keln sind aber keineswegs krankheitsspezifisch für die hier besprochenen Myositis-syndrome, sondern kommen auch vor bei Infektionen, bei Muskelfaseruntergang im Rahmen nichtentzündlicher Muskelerkrankungen und insbesondere auch bei Denervationsprozessen (akute/subakute Denervation). Sogar starke physiologische Beanspruchung der Muskulatur kann zu derartigen MRT-Veränderungen führen. Erschwerend kommt hinzu, dass auch eine Kontrastmittelgabe die Spezifität nicht wesentlich erhöht, weil es zur Anreicherung von Kontrastmittel in der Muskulatur bei allen oben erwähnten Krankheitsprozessen kommt, die mit einer T2-Signalanhebung der Muskulatur einhergehen [58]. Die Gefahr der geringen Spezifität der T2-Signalveränderungen ist die der Fehlinterpretation und der Fehldiagnose, die unserer Erfahrung nach besonders dann vorkommen, wenn der beurteilende Radiologe in der MRT-Bildgebung der Muskulatur nicht genügend ausgebildet ist.

➤ **Ein wesentlicher Vorteil der MRT ist ihre hohe Sensitivität zum Nachweis eines krankhaften intramuskulären Geschehens.**

Mittels quantitativer Analyse (sog. T2-Relaxometrie [6, 15]) lässt sich eine Krankheits-

aktivität bereits vor visuell sichtbaren MRT-Veränderungen in der konventionellen MR-Bildgebung nachweisen (■ **Abb. 7**). Schließlich lässt sich mittels MRT die Lokalisation der Muskelbiopsie optimieren, indem für Letztere ein Muskelareal gewählt wird, das bildgebend möglichst wenig fettigen Umbau zeigt und gleichzeitig deutliche Krankheitsaktivität [66].

Muskelbiopsie

Als letzter Pfeiler in der Diagnostik der Myositis-syndrome ist die Muskelbiopsie eines mittelschwer betroffenen Muskels indiziert. Es sollte – wenn möglich – ein nicht nadelmyographisch untersuchter Muskel biopsiert werden, und es ist oft günstig, die Lokalisation der Biopsie mittels MRT festzulegen. Die Verarbeitung der Muskelbiopsie erfolgt am schockgefrorenen Gefrierschnitt und am Paraffin-eingebetteten Präparat. Neben den üblichen histologischen bzw. histochemischen Färbungen (u. a. Hämatoxylin-Eosin, Gomori-Trichrom, NADH, COX, ATP-asen) können immunhistochemisch die einzelnen Zellpopulationen spezifisch gefärbt werden (CD3, CD4, CD8, CD20 u. a.) Beurteilt werden sollten entzündliche Infiltrate, vaskuläre Veränderungen, Veränderungen der Muskelfasern und des Bindegewebe [8]. Die typischen Mus-

kelbiopsiefunde der einzelnen Myositis-syndrome wurden bereits oben in den entsprechenden Kapiteln erläutert.

Therapie

Qualitativ gute kontrollierte Studien zur Behandlung der myositischen Syndrome fehlen. Ein Cochrane-Review umfasste 2012 lediglich 10 verwertbare Studien [26]. Obwohl der Nutzen einer immun-suppressiven Therapie empirisch unumstritten ist, kann heute deshalb keine evidenzbasierte Aussage dazu gemacht werden. Der Behandlungserfolg wird einerseits nach dem klinischen Ansprechen beurteilt, andererseits auch nach dem Ansprechen von Surrogatmarkern: Serumtitert von CPK oder Myoglobin, Elektromyographie und/oder MRT-Bildgebung.

Glukokortikosteroide

Sie sind in der Behandlung der PM, DM und NM das Mittel erster Wahl. In schweren Fällen (insbesondere bei juvenilen Fällen) und bei Patienten mit Schluckstörungen kann als Initialtherapie eine hoch dosierte Gabe von Prednison 500–1000 mg/Tag für 3 bis 5 Tage verabreicht werden [56]. Danach bzw. bei Patienten, bei denen eine solch aggressive Anfangsdosierung nicht notwendig erscheint, erfolgt eine hoch dosierte Erhaltungstherapie von 1–1,5 mg Prednison/kg Körpergewicht/Tag. Die Dauer dieser Erhaltungstherapie richtet sich nach dem klinischen Ansprechen, sollte jedoch mindestens 4 Wochen währen [59]. Falls ein Ansprechen erst später erkennbar wird, soll diese Dosierung auch länger beibehalten werden, wobei naturgemäß auf unerwünschte Wirkungen geachtet werden sollte [53] und meist auch eine zusätzliche immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie gegeben wird (s. unten). Die Applikation von 2 mg Prednison/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag soll bezüglich der Wirkung mindestens ebenbürtig, bezüglich unerwünschter Wirkungen eher besser sein [61], und Ähnliches wurde auch für die gepulste Behandlung mit hoch dosiertem Dexamethason berichtet (6 Zyklen à 40 mg/Tag während 4 konsekutiven Tagen alle 28 Tage) [65]. Nach der initialen hoch dosierten Behandlungsphase kann eine schrittweise Reduk-

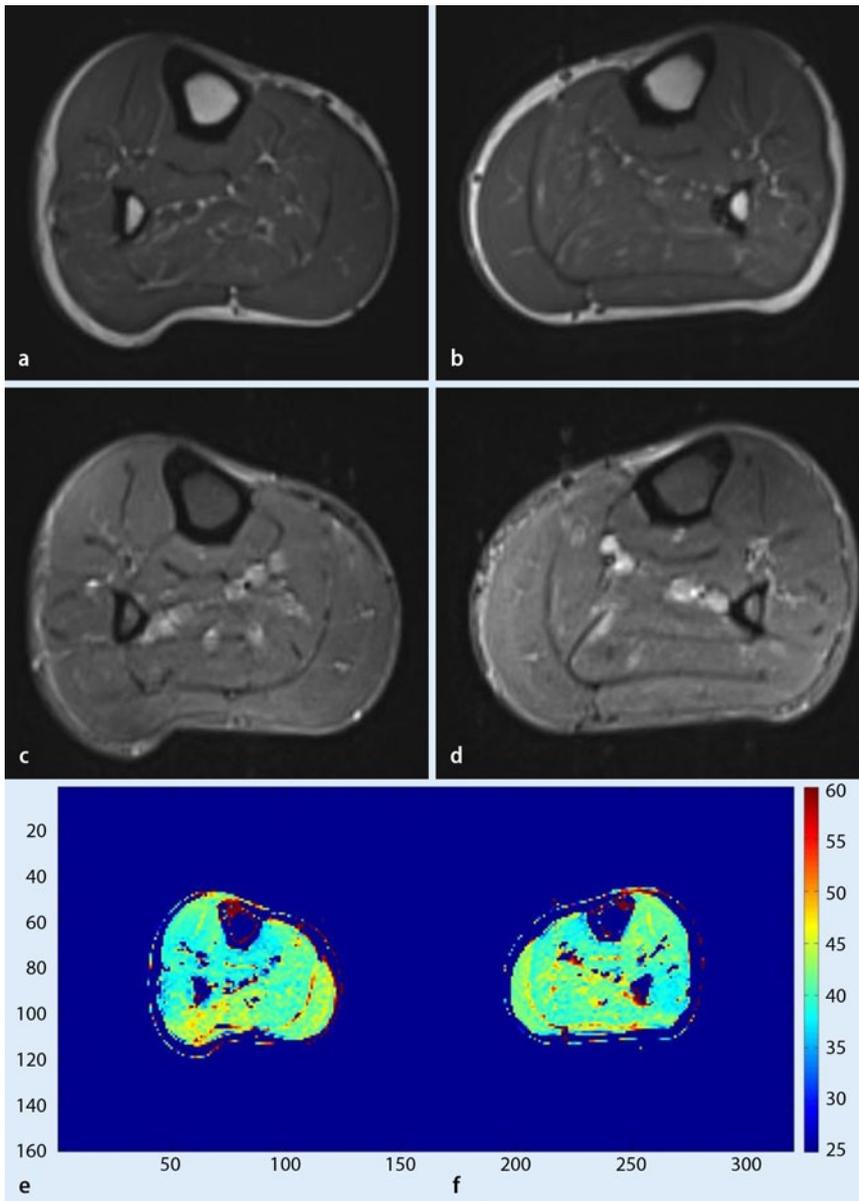


Abb. 7 ▲ MRT-Untersuchung der Unterschenkel einer Patientin im Frühstadium einer Polymyositis. **a, b** T1-gewichtete Sequenz, ohne Auffälligkeiten. **c, d** TIRM-Sequenz, ohne Auffälligkeiten. **e, f** T2-Relaxometrie des „muskelspezifischen“ Wassers, Areale mit normalen T2-Relaxationszeiten sind in kalten Farbtönen kodiert, pathologische in warmen Farbtönen. An diesem Beispiel zeigt sich die Stärke der quantitativen MRT-Analysen, die eine höhere Sensitivität zur Objektivierung von pathologischen Vorgängen im Muskel aufweisen als die visuelle Analyse der üblichen MRT-Sequenzen

tion der Dosis je nach klinischem Ansprechen vorsichtig und langsam vorgenommen werden (in Schritten von 10–20 mg alle 2 bis 4 Wochen; unter 20 mg um jeweils 2,5–5 mg) – meist bis auf eine Erhaltungsdosis von 5–10 mg Prednisolon/Tag. Rezidive sind unter der Reduktion möglich und dürfen nicht verpasst werden.

► **Ein mögliches Problem der lange dauernden Steroidmedikation ist die Entwicklung einer Steroidmyopathie.**

Falls die Muskelschwächen sich im Behandlungsverlauf wieder verschlechtern, muss deshalb eine Steroidmyopathie von einem Krankheitsschub der Myositis unterschieden werden. Mögliche Parameter dafür sind das Elektromyogramm (das bei der Myositis oft Spontanaktivität zeigt, nicht aber bei der Steroidmyopathie) und die CPK (die bei der Steroidmyopathie nicht erhöht ist). Wir verordnen zusammen mit Kortikosteroiden immer eine Osteoporoseprophylaxe (Kalzium, Vit-

amin D₃) und einen Protonenpumpenhemmer zur Magenschonung, den wir bei Erreichen einer niedrigen Kortikosteroiddosierung (ca. 10 mg) und nach Maßgabe allfälliger gastritischer Nebenwirkungen abzusetzen versuchen. Trotz ihrer unbestrittenen Wirksamkeit reichen die Kortikosteroide oft nicht aus, um zu einer langfristigen Remission zu führen bzw. können wegen Nebenwirkungen nicht in der dazu benötigten Dosierung gegeben werden [65]. Aus diesem Grund müssen die Kortikosteroide meist mit weiteren immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven Medikamenten ergänzt werden.

Zweitlinienmedikamente

Die wichtigsten Zweitlinienmedikamente sind Methotrexat, Azathioprin, für einige Autoren auch Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil [59]. Für diese Präparate wurden in vergleichenden Studien keine Unterschiede der Wirksamkeit gezeigt (zusammengefasst in [26]). Wir ergänzen die Steroide bei unseren Patienten meist von Beginn an mit Methotrexat oder Azathioprin, um die Entzündungshemmung forciert zu unterdrücken und um einen Steroid-sparenden Effekt zu erzielen [59].

Azathioprin

Azathioprin kann in einer Dosierung von bis zu 3 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden, und zwar schon von Beginn der Behandlung an. Der Wirkungseintritt hat eine Latenz von 2 bis 6 Monaten [1]. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes und der Leberwerte ist notwendig – zu Beginn der Behandlung wöchentlich – wegen der Wirkung auf das hämatopoetische System, die bis zur Agranulozytose führen kann, und wegen der Möglichkeit toxischer Leberschädigungen. Vor Beginn einer Behandlung kann die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) bestimmt werden, um genetisch bedingte Metabolisierungsstörungen zu erfassen. Die Wirksamkeit der Kombination von Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht/Tag) mit Prednison (60 mg/Tag) wurde in einer kleinen prospektiven Studie mit 16 Polymyositispatienten mit der alleinigen Therapie mit Prednison verglichen, und es zeigten sich nach 3 Monaten keine signifikanten Unterschiede [13]. Die Probleme mit die-

Tab. 3 Therapie von Polymyositis, Dermatomyositis (DM), nekrotisierender Myopathie und Einschlusskörperchenmyositis. (Mod. nach [53])

Initialbehandlung
In schweren Fällen, insbesondere bei juveniler DM
Prednison 500–1000 mg/Tag für 3 bis 5 Tage
Basistherapie bzw. Therapie von Rezidiven
Prednisolon 1 mg/kg für mindestens 4 Wochen bzw. bis zum Ansprechen, oder
2 mg/kg jeden 2. Tag oder andere „gepulste“ Dosierungsformen
Danach Reduktion um 10–20 mg alle 2 bis 4 Wochen; ab 20 mg/Tag um 2,5–5 mg alle 2 bis 4 Wochen
Erhaltungsdosis 5–10 mg/Tag
Ergänzende Immunsuppression
Rationale: bei schwerem Verlauf oder zum Sparen von Kortikosteroiden
Azathioprin 2- bis 3-mal 50 mg/Tag oder
Methotrexat 10–20 mg/Woche oder
Mycophenolat-Mofetil 2-mal 1 g/Tag
Therapierefraktäre Verläufe
Zusätzlich oder alternativ
Ciclosporin 150 mg/Tag oder
Intravenöse Immunglobuline 2 g/kg, nach Ansprechen 1 g/kg
Eskalationstherapie
Rituximab (besonders bei Antisynthetasesyndrom) oder
Cyclophosphamid
Behandlung der Einschlusskörperchenmyositis
Basistherapie und ergänzende Immunsuppression wie oben, versuchsweise
Intravenöse Immunglobuline, initial 2 g/kg Körpergewicht, gefolgt von 1 g/kg alle 6 bis 8 Wochen
Bei klarer Diagnose keine weitere Eskalation
In Zukunft evtl. Bimagrumb

sem Studienresultat sind exemplarisch für viele Behandlungsstudien bei inflammatorischen Myopathien: Die Patientenzahl war klein, die Diagnose „Polymyositis“ wurde zu einer Zeit gestellt, als die Krankheitsentität der Einschlusskörperchenmyositis noch kaum etabliert war, und die Behandlungsdauer war zu kurz in Anbetracht des Umstandes, dass die Wirkung von Azathioprin erst einige Monate nach Behandlungsbeginn eintritt. Erst in einer Folgestudie, in der die gleichen Patienten über 3 Jahre verfolgt wurden, zeigte sich ein Vorteil der kombinierten Behandlung mit besseren Resultaten in den Funktionstests und niedrigerem Steroidbedarf der Patienten unter Kombinationsbehandlung [12]. Aufgrund des recht günstigen Nebenwirkungsprofils verwenden wir Azathioprin in unserer Sprechstunde am häufigsten als Zweitlinienmedikament bei inflammatorischen Myopathien.

Methotrexat

Der Folsäureantagonist Methotrexat wird in einer Dosierung von 7,5–25 mg/Wo-

che verabreicht. Die Dosierung sollte zu Beginn der Behandlung stufenweise gesteigert werden. Eine Folsäuresubstitution sollte erfolgen. Die Wirksamkeit von Methotrexat kann bei der juvenilen Dermatomyositis mit einer kontrollierten Studie belegt werden: Die Kombination von Steroiden mit Methotrexat erlaubte es, die Steroiddosis signifikant schneller zu vermindern, und führte so zu einer entsprechend geringeren Häufigkeit von Steroidnebenwirkungen [48]. Bei erwachsenen Patienten ist der Nutzen der Kombinationstherapie mit Methotrexat nicht nachgewiesen; eine kontrollierte randomisierte Studie zu dieser Fragestellung sollte jedoch bald abgeschlossen sein (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651040>). Die Gabe von Methotrexat wird besonders empfohlen bei Patienten mit Antisynthetase- und Anti-SRP-Antikörpern, da diese häufig einen besonders chronischen Verlauf zeigen und eine relative Kortikosteroidresistenz aufweisen. Bei steroidrefraktären Patienten kann Methotrexat mit Azathioprin kombiniert gegeben werden [64]. Methotrexat

ist auch aufgrund seines relativ günstigen Nebenwirkungsspektrums ein von vielen Autoren bevorzugtes Medikament. Häufigste Nebenwirkungen sind toxische Einflüsse auf die Hämatopoese, die Nieren und die Leber; gelegentlich kommt es zu einer Pneumonitis. In Vergleichsstudien war das Nebenwirkungsspektrum von Methotrexat in Kombination mit Steroiden eher günstiger als dasjenige von Azathioprin [42] und von Ciclosporin [63].

Mycophenolat-Mofetil

Diese Substanz wird in einer Dosierung von 2-mal 1 g/Tag gegeben, bei günstigem Verlauf auch in weniger hoher Dosierung. Da das Medikament renal ausgeschieden wird, muss bei Niereninsuffizienz die Dosis angepasst werden. Mycophenolat-Mofetil eignet sich u. a. als Ersatztherapie bei Patienten, bei denen Azathioprin wegen Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden kann [39]. Die Wirkung ist bei inflammatorischen Myopathien und insbesondere bei mit Steroiden schwer zu behandelnden Patienten nachgewiesen (zusammengefasst bei [14]). Das Nebenwirkungsspektrum ist allerdings nicht ganz so günstig wie das von Azathioprin und Methotrexat, und insbesondere sind opportunistische Infektionen mit Todesfolge beschrieben [51].

Ciclosporin

Dies wird als Reservemedikation eingesetzt in einer Dosierung von 2,5–5 mg/kg Körpergewicht. Regelmäßige Serumspiegel- und Nierenfunktionskontrollen sind aufgrund der variablen Resorption und der dosisabhängigen Nephrotoxizität notwendig.

Intravenöse Immunglobuline

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) eignen sich als Alternativbehandlung bei Patienten, die auf die Therapie mit Steroiden nicht ansprechen, und bei Patienten, bei denen eine Verminderung der Immunkompetenz durch Immunsuppressiva vermieden werden soll. Der Nutzen einer IVIG-Behandlung in einer Dosierung von monatlich 2 g/kg Körpergewicht wurde bei sonst therapierefraktärer Dermatomyositis nachgewiesen [19]. Mehrere retrospektive oder nicht kontrollierte Studien deuten auf die Wirksam-

keit von IVIG auch bei Polymyositis hin [17]. Eine spezifische Indikation für IVIG bei DM und PM können ein ösophagealer Befall und die interstitielle Pneumopathie sein [22, 38]. Neue Untersuchungen deuten auf einen Nutzen von IVIG auch besonders bei der nekrotisierenden Myopathie mit Anti-HMG-CoA-Reduktase-Antikörpern hin [59]. Bei der IBM, die ja typischerweise Steroid-refraktär ist, wird ein mindestens 6 Monate dauernder Behandlungsversuch mit IVIG empfohlen, da diese Behandlung bei vielen Patienten zumindest vorübergehend zu einer Verbesserung der Muskelkraft führt [53]. Die empfohlene Dosierung ist initial 2 g/kg Körpergewicht, gefolgt von 1 g/kg alle 6 bis 8 Wochen (<http://www.dgn.org/leitlinien/3011-II-69-II-myositis-syndrome>).

Neuere Substanzen

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der zur Blockade der B-Lymphozyten führt und dessen Wirksamkeit bei der Behandlung therapierefraktärer inflammatorischer Myositiden mittlerweile nachgewiesen wurde [18, 46]. Eine Unterdrückung des humoralen Immunsystems ist theoretisch besonders bei jenen Myositiden angebracht, bei denen Antikörper (Jo-1, Mi-2, Anti-SRP) produziert werden, was sich mittlerweile auch in Studien nachvollziehen lässt [24, 55]. Grundsätzlich ist ein Therapieversuch mit Rituximab bei Patienten mit ansonsten therapierefraktären Myositiden gerechtfertigt (Dosierung: 2-mal 1 g i.v. im Abstand von 2 Wochen). Das Nebenwirkungsspektrum ist grundsätzlich günstig, doch wurde über Fälle mit multifokaler Leukenzephalopathie berichtet [53].

Infliximab und Etanercept sind monoklonale Antikörper, die den Tumornekrosefaktor (TNF)- α blockieren. Die Studienlage bei inflammatorischen Myopathien ist mit diesen Wirkstoffen uneinheitlich, doch wurde in Einzelfällen über eine günstige Wirkung berichtet [53, 59].

Vielsprechend für die Behandlung der IBM könnte der Antikörper Bimagrumb sein, der an den Typ-II-Aktivin-Rezeptor bindet. Eine Phase-II-Studie deutet darauf hin, dass sich die Gabe dieses Antikörpers günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt [4].

Bei der IBM gibt es auch Hinweise darauf, dass der Lymphozyten-depletierende Antikörper Alemtuzumab zu einer Verbesserung führen kann [20].

Eine Zusammenstellung der empfohlenen Therapieformen gibt **Tab. 3**.

Fazit für die Praxis

- **Es gibt 4 idiopathische Myositis-syndrome: Polymyositis, Dermatomyositis, sporadische Einschlusskörperchenmyositis sowie nekrotisierende Myopathie.**
- **Myositiden können auch im Rahmen systemischer entzündlicher Erkrankungen als sog. Overlap-Syndrom und in Assoziation mit Malignomen auftreten.**
- **Die Diagnostik der Myositis-syndrome beruht auf Anamnese, klinischer Untersuchung, Bestimmung von Kreatin-Phosphokinase, Akutphasen-Parametern und Myositis-spezifischen bzw. Myositis-assoziierten Antikörpern sowie Elektromyographie und MRT der Muskulatur. Die Muskelbiopsie ist zur Diagnosestellung unerlässlich.**
- **Gute randomisierte Studien zur Behandlung fehlen. Der Nutzen einer immunsuppressiven Therapie ist aber bei PM, DM und NM unbestritten.**
- **Grundlage der medikamentösen Therapie sind Kortikosteroide, meist in Kombination mit Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil), die dazu dienen, die Immunsuppression zu verstärken und den Kortikosteroidbedarf zu vermindern. Weitere Immunsuppressiva (etwa Rituximab) oder intravenöse Immunglobuline können bei therapierefraktären Myositiden versuchsweise gegeben werden.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K.M. Rösler
Neuromuskuläres Zentrum,
Neurologische Universitätsklinik, Inselspital
3010 Bern
Schweiz
kai.roesler@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K.M. Rösler und O. Scheidegger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Amato AA, Barohn RJ (2009) Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1060–1068
2. Amato AA, Greenberg SA (2013) Inflammatory myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 19:1615–1633
3. Amato AA, Griggs RC (2003) Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 16:569–575
4. Amato AA, Sivakumar K, Goyal N et al (2014) Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 83:2239–2246
5. Andrés C, Ponyi A, Constantin T et al (2008) Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 35:438–444
6. Azzabou N, Loureiro de Sousa P, Caldas E, Carlier PG (2015) Validation of a generic approach to muscle water T2 determination at 3T in fat-infiltrated skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging* 41:645–653
7. Baudin PY, Azzabou N, Carlier PG, Paragios N (2012) Prior knowledge, random walks and human skeletal muscle segmentation. *Med Image Comput Assist Interv* 15:569–576
8. De Bleecker JL, Lundberg IE, De Visser M (2013) 193rd ENMC International workshop pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies 30 November – 2 December 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 23:945–951
9. Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292:344–347
10. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D (2013) Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1240–1246
11. Buchthal F, Pinelli P (1953) Muscle action potentials in polymyositis. *Neurology* 3:424–436
12. Bunch TW (1981) Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum* 24:45–48
13. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ et al (1980) Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 92:365–369
14. Caramaschi P, Volpe A, Carletto A et al (2007) Long-standing refractory polymyositis responding to mycophenolate mofetil: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 26:1795–1796
15. Carlier PG (2014) Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: Different methodology, different information and different implications. *Neuromuscul Disord* 24:390–392
16. Chahin N, Engel AG (2008) Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 70:418–424
17. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A et al (2002) Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: An open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 46:467–474

18. Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X et al (2011) Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology* 50:2283–2289
19. 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
20. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J et al (2009) Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain* 132:1536–1544
21. DeVerre R, Bradley WG (1975) Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 98:637–666
22. Diot E, Carmier D, Marquette D et al (2011) IV immunoglobulin might be considered as a first-line treatment of severe interstitial lung disease associated with polymyositis. *Chest* 140:562–563
23. Dubourg O, Wanschitz J, Maisonobe T et al (2011) Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis. *Acta Myol* 30:103–108
24. Frikha F, Rigolet A, Behin A et al (2009) Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-JO1 antibodies: a report of two cases. *Rheumatology* 48:1166–1168
25. Gerami P, Walling HW, Lewis J et al (2007) A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol* 157:637–644
26. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS (2012) Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003643 (PMID: 19821312). *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD003643
27. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA et al (2010) Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 41:185–190
28. Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M et al (2011) Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging* 22:39–43
29. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S et al (1995) Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 38:705–713
30. Hayter SM, Cook MC (2012) Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 11:754–765
31. Hengstman GJD, Engelen BGM van, Venrooij WJ van (2004) Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol* 16:692–699
32. Janiczek RL, Gambarota G, Sinclair CDJ et al (2011) Simultaneous T₂ and lipid quantitation using IDEAL-CPMG. *Magn Reson Med* 66:1293–1302
33. Jordan B, Hanisch F, Zierz S (2011) Myositiden. *Nervenheilkunde* 10:776–786
34. Kagan LJ (1977) Myoglobinemia in inflammatory myopathies. *JAMA* 237:1448–1452
35. Lambert EH, Sayre GP, Eaton LM (1954) Electrical activity of muscle in polymyositis. *Trans Am Neurol Assoc* 13:64–69
36. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al (1991) A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* (Baltimore) 70:360–374
37. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L et al (2011) Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 63:713–721
38. Marie I, Menard J-F, Hatron PY et al (2010) Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 62:1748–1755
39. Mechler F (1974) Changing electromyographic findings during the chronic course of polymyositis. *J Neurol Sci* 23:237–242
40. Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J et al (2007) Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 25:433–440
41. Van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE et al (2003) Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 61:316–321
42. Miller J, 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* 199:553
43. Mohassel P, Mammen AL (2013) Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 48:477–483
44. Needham M, Fabian V, Knezevic W et al (2007) Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 17:194–200
45. Nirkko AC, Rösler KM, Hess CW (1995) Sensitivity and specificity of needle electromyography: a prospective study comparing automated interference pattern analysis with single motor unit potential analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97:1–10
46. 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
47. Payan J (1984) Electromyography in polymyositis and some related disorders. *Clin Rheum Dis* 10:75–83
48. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S et al (2005) The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 52:3570–3578
49. Riddoch D, Morgan-Hughes JA (1975) Prognosis in adult polymyositis. *J Neurol Sci* 26:71–80
50. Rose MR (2013) 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 23:1044–1055
51. Rowin J, Amato AA, Deisher N et al (2006) Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 66:1245–1247
52. Schmidt J (2009) Pathogenese der Einschlusskörperchenmyositis: Stellenwert der Entzündung und Bedeutung für Therapiestrategien. *Aktuelle Neurol* 36:121–125
53. Schmidt J, Vorgerd M (2011) Therapiestandard bei Myositiden und Muskeldystrophien. *Nervenarzt* 82:723–732
54. Schoser B (2009) Inflammatory myopathies. *Z Rheumatol* 68:665–675 (quiz 676–677)
55. Sem M, Molber Ø, Lund MB, Gran JT (2009) Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome – a retrospective case series. *Rheumatology* 48:968–971
56. Seshadri R, Feldman BM, Ilowite N et al (2008) The role of aggressive corticosteroid therapy in patients with juvenile dermatomyositis: a propensity score analysis. *Arthritis Rheum* 59:989–995
57. Streib EW, Wilbourn AJ, Mitsumoto H (1979) Spontaneous electrical muscle fiber activity in polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2:14–18
58. Thibaud J-L, Azzabou N, Barthelemy I et al (2012) Comprehensive longitudinal characterization of canine muscular dystrophy by serial NMR imaging of GRMD dogs. *Neuromuscul Disord* 22(Suppl 2):S85–S99
59. Tournadre A (2014) Prise en charge thérapeutique des polymyosites, dermatomyosites, myosites de chevauchement et myopathies nécrisantes auto-immunes. *Rev Med Interne* 35:466–471
60. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L 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
61. Uchino M, Yamashita S, Uchino K et al (2012) Long-term outcome of polymyositis treated with high single-dose alternate-day prednisolone therapy. *Eur Neurol* 68:117–121
62. Uncini A, Lange DJ, Lovelace RE et al (1990) Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve* 13:263–267
63. Vencovský J, Jarosová K, Macháček S et al (2000) Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 29:95–102
64. 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
65. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, Haan RJ et al (2010) Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord* 20:382–389
66. Vlekkert J Van De, Maas M, Hoogendijk JE et al (2015) Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 51:253–258
67. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR et al (2012) Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 64:4087–4093