

## Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/054 Entwicklungsstufe: 1

## Zitierbare Quelle:

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

## Myositiden

### Was gibt es Neues?

Die Myositissyndrome (PM = Polymyositis, DM = Dermatomyositis, IBM = inclusion body myositis, Einschlusskörper-Myositis) sind selten und heterogen. Die heute üblichen Therapieformen sind weiterhin überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien bzw. Fallserien. Die in der Praxis oft erfolgreich praktizierten und empirisch gefundenen Therapie-Algorithmen stehen wie bei anderen seltenen Erkrankungen weiterhin auf einer niederen Ebene der evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Mit dieser Einschränkung gibt es folgende "Neuigkeiten":

- Der B-Zellen depletierende monoklonale Anti-CD 20-Antikörper Rituximab kommt als therapeutische Alternative bei therapieresistenten Fällen sowohl einer DM als auch einer PM infrage (C). Eine zunehmende Anzahl von Fallserien sowie offenen Beobachtungen dokumentiert den teilweise guten Erfolg der Antikörpertherapie (Chiapetta et al. 2005, Lambotte et al. 2005, Levine 2005, Ferrer u. Moral, 2006, Brulhart et al. 2006, Mok et al. 2007, Cooper et al. 2007, Chung et al. 2007, Dinh et al. 2007) (⇔-II). Diese Therapiestrategie wird momentan im Rahmen einer NIH-unterstützten Studie bei therapierefraktären DM- und PM-Patienten geprüft. Bei der Einschlusskörper-Myositis ist die Anti-CD 20-Therapie wirkungslos.
- Ebenso wurde ein gutes Therapieansprechen bei Myositiden mit Lungenbeteiligung ("interstitial lung disease", ILD) und Anti-aminoacyl-transfer-RNA-Synthetase-Antikörpern (insbesondere Anti-JO-1) beobachtet (Lambotte et al. 2005).
- Fallserien weisen Mycophenolatmofetil als hilfreiches Immunsuppressivum in der Therapie behandlungsresistenter Myositiden (PM und DM) aus (Majithia u. Harisdangkul 2005: 7 Patienten; Pisoni et al. 2007: 6 Patienten) (C). Allerdings scheint das Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen bei der Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden erhöht zu sein (Rowin et al. 2006).
- Der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-(TNF- $\alpha$ )-Antagonist Etanercept wurde bei 9 Patienten mit IBM eingesetzt. Der Effekt auf die Kraft war nach 6 und 12 Monaten gegenüber natürlichen Kontrollen nicht überzeugend beeinflusst (Barohn et al. 2006).
- Der monoklonale Antikörper Anti-CD 52 (Alemtuzumab) wurde in einer kontrollierten Studie bei Patienten mit sporadischer IBM eingesetzt. Klinisch zeigte diese B- und T-Zell-selektive Immunmodulation keine signifikanten Effekte auf die Kraft, die inflammatorischen Infiltrationen im Muskel waren allerdings reduziert (Dalakas et al. 2007).
- Myositiden mit Lungenbeteiligung ("interstitial lung disease", ILD) und gleichzeitigem Vorliegen von Anti-aminoacyl-transfer-RNA-Synthetase-Antikörpern (insbesondere Anti-JO-1) scheinen positiv auf die Therapie mit Kalzineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) anzusprechen (C) (Wilkes et al. 2005, Takada et al. 2005, Ochi et al. 2005) (⇔-II).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Die idiopathischen Myositiden umfassen Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM) und Einschlusskörpermyositis (IBM). Eine kausale Therapie der dysimmunen/idiopathischen Myositiden ist bislang nicht etabliert, die heute üblichen Therapieformen sind überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien (Choy et al. 2005).

#### Therapie der DM/PM

- Die DM/PM lässt sich in der Mehrzahl der Fälle mit Hilfe immunsuppressiver Therapiemaßnahmen kontrollieren.
- Mittel der 1. Wahl für die Initialtherapie der DM/PM sind Kortikosteroide (⇔).
- Für die Langzeittherapie ist oft eine niedrig dosierte Kortikosteroidtherapie, z. T. in Kombination mit Azathioprin, als Rückfallprophylaxe für Zeiträume von 1-3 Jahren oder länger erforderlich (⇔).
- Bei Patienten, die auf Kortikosteroide/Azathioprin nicht ansprechen, ist ein Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen gerechtfertigt, wobei die Datenlage bei DM Klasse I evidenzbasiert ist (⇔).
- Stärker wirksame Immunsuppressiva kommen vor allem bei Patienten mit schwerer extramuskulärer Organmanifestation zum Einsatz (⇔).
- Neuere immunselektive Therapien können im Falle von Therapieresistenz erfolgreich sein. Bei DM, aber auch bei der PM, ist der B-Zell-gerichtete monoklonale Antikörper Rituximab eine Option (⇔).
- Antikörper, die mit diesen Syndromen assoziiert sind (z. B. Anti-JO-1), präzisieren oder korrelieren nicht notwendigerweise mit dem Therapieansprechen auf Rituximab. Die Behandlung mit Rituximab kann helfen, andere gleichzeitig gegebene Immuntherapien zu reduzieren.

#### Therapie der IBM

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

- Die IBM, bei der degenerative Komponenten gegenüber inflammatorischen Anteilen eine Rolle spielen, verläuft meist progredient und ist weitgehend therapieresistent.
- Obschon die Datenlage kontrovers ist, empfehlen einige Autoren einen zunächst ca. 6-monatigen Therapieversuch mit monatlichen IVIG-Infusionen (⇔), was eine mögliche Stabilisierung des Krankheitsverlaufs bewirken kann (C).
- Bei Nichtansprechen kann ein zeitlich begrenzter (ca. 6-monatiger) immunsuppressiver Therapieversuch analog zur PM/DM erfolgen.
- Bei allen Therapieformen ist die regelmäßige Kontrolle vor allem der Muskelkraft zur Verlaufsbeurteilung und ggf. Dosisanpassung erforderlich; die CK kann bei IBM unter Steroidtherapie zurückgehen, ohne dass dies klinische Relevanz hat.

## 1. Definition

Myositis ist der Oberbegriff für eine seltene, heterogene Krankheitsgruppe erworbener entzündlicher Muskelerkrankungen, die zu einer progredienten Bewegungseinschränkung sowie zu erhöhter Morbidität durch Beteiligung extramuskulärer Organe führen kann. Die Einteilung der Myositiden erfolgt nach klinischen, histologischen und immunpathologischen Kriterien (**Tab. 1** und **Tab. 2**). Diese Leitlinien behandeln nur die "idiopathischen" dysimmunen Myositiden (PM, DM, IBM). Bezüglich der Diagnostik und Therapie der anderen Formen erworbener Muskelentzündungen wird auf entsprechende Lehrbücher der Rheumatologie und der Infektionserkrankungen verwiesen.

**Tabelle 1:** Einteilung der Myositiden

I	Idiopathische Myositiden (Dysimmun-Myopathien) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dermatomyositis (DM)</li> <li>2. Polymyositis (PM)</li> <li>3. Einschlusskörper-Myositis ("inclusion body myositis" IBM)           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sporadische IBM (sIBM)</li> <li>■ Hereditäre Einschlusskörper-Myopathie (hIBM)</li> </ul> </li> </ol>
II	Myositiden im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen (vor allem SLE, Mischkollagenose, Sjögren-Syndrom, RA)
III	Erregerbedingte Myositiden (viral, parasitär, bakteriell, mykotisch)
IV	Sonderformen (eosinophile Myositis, vaskulitische Begleitmyositis, granulomatöse Myositis etc.)

## 2. Epidemiologie

Die Inzidenz von PM, DM und IBM zusammen beträgt etwa 1/100.000 (DM>IBM>PM). Während die hereditäre (h)IBM autosomal-rezessiv oder dominant vererbt wird, sind bei DM und PM Assoziationen mit bestimmten Haplotypen humaner Leukozyten-Antigene (HLA) beschrieben. Mehrere Untersuchungen deuten auf ein gehäuftes Auftreten bei Malignomen hin. Metaanalysen schätzen, dass das relative Malignomrisiko bei DM-Patienten etwa vierfach (Zantos et al. 1994, Hill et al. 2001), bei PM-Patienten etwa doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung. Die Myositis kann dem Nachweis der malignen Erkrankung um bis zu 5 Jahre vorausgehen, empfohlen wird daher eine sorgfältige Suche nach Malignomen. Eine Assoziation der IBM mit Malignomen konnte bislang nicht belegt werden, wohl aber bei ca. 15-20 % mit Autoimmunerkrankungen (Hohfeld 2002a).

## 3. Ätiopathogenese

Die Ätiologie von PM, DM und IBM ist bislang unbekannt (Dalakas u. Hohfeld 2003, Wiendl et al. 2005a, b). Während man bei der PM von einem T-Zell-vermittelten Autoimmunprozess ausgeht, stehen bei der DM antikörpervermittelte Effektormechanismen im Vordergrund (Dalakas 2006a, Hohfeld u. Dornmair 2007). Die Autoantigene, gegen die die Immunreaktionen gerichtet sind, sind bislang unbekannt (Übersichten bei Chevrel et al. 2002, Hohfeld 2002b, Wiendl et al. 2005a, b). Bei der IBM wird ein der Alzheimer-Erkrankung ähnlicher degenerativer Prozess mit Akkumulation pathologischer Proteinfibrillen diskutiert. Auch hier ist der Auslöser unbekannt, der - wie man heute vermutet - eine Kaskade von Amyloidablagerung, oxidativem Stress, abnormer Signaltransduktion und - bei der sporadischen IBM (sIBM) wahrscheinlich sekundärer - Entzündungsreaktion auslöst (Übersichten bei Dalakas 2006b, Askanas u. Engel 2007). Für die immer wieder diskutierte virale Genese von DM, PM oder IBM ließ sich bislang kein Anhalt finden (Leff et al. 1992, Leon-Monzon u. Dalakas 1992). Jüngere Arbeiten, insbesondere aus der Gruppe von S. A. Greenberg, haben Anstöße zur Revidierung der traditionellen pathogenetischen Konzepte der Myositiden ergeben (Greenberg 2007). Nicht nur bei der DM, sondern auch bei der PM und IBM finden sich B-Zellen und Plasmazellen in signifikanter Weise. Diese zeigen eine klonal restringierte Immunglobulinproduktion, womit eine Antikörper-vermittelte pathogenetische Effektor-Komponente somit auch für die PM sowie IBM infrage käme (Hohfeld u. Dornmair 2007).

## 4. Diagnostik

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

Klinische Symptome, Messung der Kreatinkinase-Serumkonzentration (CK), Elektromyographie und Muskelbiopsie sind die Stützpfiler der Myositis-Diagnostik. Die wichtigsten diagnostischen Kriterien sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

**Tabelle 2:** Klinische und diagnostische Charakteristika von PM, DM und IBM

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

	<b>Polymyositis (PM)</b>	<b>Dermatomyositis (DM)</b>	<b>Einschlusskörper-Myositis (IBM)</b>
Frauen : Männer	2:1	2:1	1:3
Erkrankungsalter	> 18 Jahre	5-15 und 45-65 Jahre	> 50 Jahre
Hautveränderungen	Nein	Ja	Nein
Paresen	Proximal > distal, symmetrisch	Proximal > distal, symmetrisch	Proximal = distal, asymmetrisch Prädilektion: Fingerflexoren
Muskelschmerzen	(+)	+	(+)
Muskelatrophien	+	(+)	++
EMG	Myopathisch	Myopathisch	Myopathisch und neurogen
CK	bis 50x	bis 50x	Normal bis < 10x
Muskelbiopsie	Peri- und endomysiales Infiltrat, Invasion nichtnekrotischer, MHC Klasse I-positiver Fasern durch zytotoxische CD 8-T-Zellen	Perifaszikuläre Atrophie, perimysiale und perivaskuläre entzündliche Infiltrate, Komplementablagerung auf Gefäßwänden	Infiltrat variabel, endomysial, atrophische Fasern, "rimmed vacuoles", eosinophile Einschlüsse
Immunhistologie	CD 8 > CD 4, Makrophagen	CD 20-immunreaktive B-Zellen, Makrophagen, CD 4-Zellen	CD 8 > CD 4, Makrophagen
Elektronenmikroskopie		Tubulovesikuläre Einschlüsse im Gefäßendothel	Helikale Tubulofilamente (15-18 nm) im Sarkoplasma und in Muskelfaserkernen, Fibrillen, autophagische Vakuolen
Assoziierte Probleme	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, Malignom, Vaskulitis, andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, Malignom, Vaskulitis, andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Neuropathie
Ansprechen auf Therapie	Ja	Ja	Nicht oder minimal

Schlüsselsymptom aller 3 Formen ist Muskelschwäche bei erhaltener Sensibilität und erhaltenen Muskeleigenreflexen. Während diese Muskelschwäche bei der DM und PM ein proximal-symmetrisches Verteilungsmuster aufweist, sind bei der IBM auch distale Muskelgruppen, besonders Fußextensoren und Fingerflexoren, in asymmetrischer Verteilung mitbetroffen (Übersichten bei Engel et al. 1994, Dalakas u. Hohlfeld 2003, Goebels u. Pongratz 2003, Amato u. Griggs 2003). Bei bis zu 50% der Patienten kommt es zu Schmerzen von Muskeln und/oder Gelenken. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es bei allen 3 Formen zur Beteiligung der Schluck-, Atem- und Nackenmuskulatur kommen. Bei PM und DM können zudem Herz (EKG-Veränderungen, Perikarditis, dilatative Kardiomyopathie, Herzversagen) und Lunge (interstitielle Lungenerkrankung) mitbetroffen sein. Bei der DM treten charakteristische Hautveränderungen auf, die bei kindlichen Formen sogar kalzifizieren können. Zur Differenzialdiagnose siehe auch die Leitlinie "Diagnostik von Myopathien".

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

#### 4.1 Myositis-Antikörper

Antikörper haben allenfalls supportiven Charakter, wobei man zwischen Myositis-assoziierten und Myositis-spezifischen Antikörpern unterscheidet. Während **Myositis-assoziierte Antikörper** bei Patienten mit Kollagenosen und begleitender entzündlicher Myopathie vorkommen, sind **Myositis-spezifische Antikörper** nur bei Patienten mit inflammatorischen Myopathien nachweisbar. Die häufigsten Autoantikörper bei Polymyositis sind Antisynthetase-Antikörper. Am besten charakterisiert ist Anti-JO-1 (Antihistidinyl-tRNA-Synthetase). Das Vorkommen von JO-1-Antikörpern ist charakteristisch beim Antisynthetase-Syndrom mit der Symptomkonstellation Myositis, interstitielle Lungenerkrankung, Arthritis, Raynaud-Phänomen. Hochspezifisch für das Vorliegen einer Dermatomyositis sind Antikörper gegen Mi-2, die z. T. bei paraneoplastischen Dermatomyositiden sowie in hohen Titern auch bei juveniler Dermatomyositis vorliegen (die Antikörper sind allerdings nur in bis zu 35 % der Fälle positiv).

Es muss jedoch betont werden, dass bis auf die Anti-JO-1-Antikörper bei Antisynthetase-Syndrom die verfügbaren Myositis-spezifischen Antikörper leider für die klinische Diagnostik nicht ausreichend sensitiv oder spezifisch sind und die Verlässlichkeit hinsichtlich prognostischer Aussagen unzureichend ist. Ebenfalls nicht gebräuchlich sind Antikörpertiterverläufe zum Therapiemonitoring oder zur Frage des differenzialtherapeutischen Ansprechens.

#### 4.2 Muskelbiopsie

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Bei entsprechender klinischer Symptomatik und hinweisenden Veränderungen von CK-Aktivität und EMG ist die Muskelbiopsie die wichtigste Untersuchung zum Nachweis einer Myositis und zur diagnostischen Abgrenzung anderer neuromuskulärer Veränderungen (**Tab. 2**). Wenn möglich, sollte eine offene Biopsie eines klinisch mittelgradig betroffenen Muskels unter lokaler Anästhesie von Haut und Faszie durchgeführt werden. Um artifizielle Infiltrate zu vermeiden, sollte der Biopsatmuskel in den 2 Wochen vor der Biopsie nicht nadelmyographisch untersucht worden sein - es empfiehlt sich bei den meist symmetrischen Erkrankungen die Gegenseite elektromyographisch zu untersuchen. Zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle kann in Zweifelsfällen die Durchführung eines MRT der Muskulatur sinnvoll sein. Das die Entzündung begleitende Muskelödem wird in den T2- und STIR-(short tau inversion recovery-)Sequenzen als fokale oder diffus hyperintense Signalveränderung dargestellt (Reimers et al. 1994), fettiger Muskelumbau erscheint hyperintens in der T1-Wichtung.

### 4.3 Klassifikation

Für die Klassifikation der Polymyositis und der Dermatomyositis waren die im Jahr 1975 publizierten Kriterien nach Bohan und Peter für klinische Studien und epidemiologische Untersuchungen die gebräuchlichsten. Demnach müssen Patienten für die Diagnose einer Polymyositis 1. klinische, 2. elektromyographische, 3. laborchemische und 4. pathologische Zeichen einer inflammatorischen Myopathie aufweisen, jedoch keine Hautzeichen bieten (wie bei der Dermatomyositis), zudem eine negative Familienanamnese, keine Zeichen einer infektiösen, medikamenteninduzierten, toxischen oder metabolischen Myopathie aufweisen.

Rezente Studien mit strikterer Anwendung histopathologischer Kriterien zur Diagnosestellung zeigen, dass die Polymyositis weitaus seltener vorliegt als in früheren Studien behauptet und innerhalb der idiopathischen Myositiden die seltenste Entität darstellt. Die Einschlusskörpermyositis ist die häufigste entzündliche Myopathie im Alter über 50 Jahren, von der Häufigkeit über die gesamten Altersstufen gesehen etwas hinter der Dermatomyositis rangierend. Verschiedene Gruppen haben revidierte Diagnosekriterien für die idiopathischen Myositiden vorgeschlagen, insbesondere um klinische Studien und Studienendpunkte besser zu standardisieren und zu validieren. Dies ist vor allem ein Verdienst der International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group (IMACS).

## 5. Medikamentöse Therapie der DM/PM

Pragmatisch unterscheidet man bei der Therapie der Myositiden nach Initialtherapie, Erhaltungstherapie und Langzeittherapie.

### 5.1 Initialtherapie

#### 5.1.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide sind Mittel der 1. Wahl bei DM sowie PM. Man beginnt akut mit 1-2 mg/kg KG für 2-4 Wochen, anschließend erfolgt eine langsame Dosisreduktion bis zur alternierenden Verabreichung jeden 2. Tag (⇔). Die meisten Patienten sprechen zwar zunächst gut an, allerdings wird im Verlauf zur Einsparung von Steroiden (und damit Nebenwirkungen) häufig die zusätzliche Gabe eines Immunsuppressivums notwendig, besonders bei schweren Verlaufsformen. Bei ausgeprägter muskulärer Symptomatik wird von manchen Autoren eine initiale Steroidhochdosistherapie empfohlen (⇔) (**Tab. 3**).

**Tabelle 3:** Pragmatische Therapie der Myositiden: PM/DM

Indikation	Medikament	Dosierung	Studienlage
PM/DM mit schwerer Manifestation	Methylprednisolon i. v.	500 mg/d 3-5 Tage	⇔
PM/DM mit mäßiger Ausprägung bzw. Fortsetzung nach i. v. Therapie bei schwerer Manifestation	Prednison p. o.	<i>Initial:</i> 1-2 mg/kg KG/d <i>Nach Wirkeintritt:</i> wöchentliche Reduktion um 5-10 mg der Tagesdosis bzw. nach "alternate day program" <i>Erhaltungsdosis:</i> 5-10 mg/d bzw. 20 mg jeden 2. Tag	⇔
PM/DM mit schwerer Ausprägung zusätzlich zu Prednison oral	Azathioprin p. o. Immunglobuline i. v.	2-3 mg/kg KG/d 0,4 g/kg KG/d über 5 Tage, Wiederholung alle 6-8 Wochen in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik	⇔ ↑ (DM) ⇔ (PM)
PM/DM mit schwerer Ausprägung und therapierefraktär zusätzlich zu Prednison oral	Methotrexat p. o.	<i>Initial:</i> 7,5 mg/Woche <i>Dosiserhöhung</i> in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik nach 3 Wochen um 2,5 mg/Woche <i>Zieldosis:</i> 10-25 mg/Woche	⇔
	Ciclosporin p. o.	2,5-5 mg/kg KG/d (entsprechend Plasmaspiegel und Wirkung)	⇔
	Mycophenolatmofetil p. o.	2 × 1 g/d (ca. 20 mg/kg KG) Plasmaspiegel (Through-Spiegel): 1-2 mg/l	⇔

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

	Cyclophosphamid p. o.	1-2 mg/kg KG/d	⇔
	Cyclophosphamid i. v.	0,5-1,0 g/m <sup>2</sup> KO	⇔
	Rituximab i. v.	2 × 1000 mg (Abstand 14 Tage) Wiederholung nach 6-9 Monaten bzw. nach klinischem Ansprechen	⇔
PM/DM mit extramuskulärer Organmanifestation	Cyclophosphamid p. o.	1-2 mg/kg KG/d	⇔
	Cyclophosphamid i. v.	0,5-1,0 g/m <sup>2</sup> KO	⇔
	Rituximab i. v.	2 × 1000 mg (Abstand 14 Tage) Wiederholung nach 6-9 Monaten bzw. nach klinischem Ansprechen	⇔
Schwerste therapieresistente PM/DM mit/ohne extramuskuläre Organmanifestation	Alternative Behandlungsoptionen bzw. individuelle Heilversuche (z. B. Rituximab, TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Antagonisten, Tacrolimus/FK507, Alemtuzumab)		⇔

### 5.1.2 Immunsuppressiva

Für die Langzeittherapie ist oft eine niedrig dosierte Kortikosteroidtherapie, z. T. in Kombination mit Azathioprin, als Rückfallprophylaxe für Zeiträume von 1-3 Jahren oder länger erforderlich (Bunch 1981). Diese im Prinzip bereits seit Jahrzehnten etablierten Therapieformen sind überwiegend empirisch oder basieren auf kleineren Therapiestudien. Größere randomisierte, plazebokontrollierte Therapiestudien im heutigen Sinne wurden bislang - nicht zuletzt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung - nicht durchgeführt (⇔).

**Azathioprin** (Imurek, Zyttrim, Azathioprin) in einer Dosierung bis 3 mg/kg KG wird bei besonders schweren Verlaufsformen, z. B. bei generalisierter Schwäche, Atemmuskulaturbeteiligung oder Schluckbeteiligung schon initial additiv verabreicht, hat allerdings eine bekannte Latenz bis zum Wirkeintritt von 3-6 Monaten (⇔). Die Kombination von Kortikosteroiden mit Azathioprin ist die gebräuchlichste Kombination in der Therapie der PM/DM.

**Methotrexat** (MTX, Methotrexat), ein Folsäure-Antagonist, wirkt in einer Dosierung von 7,5-25 mg/Woche schneller als Azathioprin, ist aber auch in einer höheren Toxizitätsklasse einzustufen. Allerdings hat es als Nebenwirkung gelegentlich eine Pneumonitis, die schwer von einer interstitiellen Lungenbeteiligung bei z. B. JO-1-Syndrom zu unterscheiden ist (⇔). Man sollte mit einer Einmalgabe von 7,5 mg/Woche p. o. beginnen, nach 3 Wochen kann die Dosis um 2,5 mg/Woche bis zu einer Zieldosis von 10-25 mg/Woche, je nach klinischer Symptomatik, gesteigert werden. Eine Maximaldosis von 25 mg pro Woche sollte nicht überschritten werden.

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

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

Jüngere Fallberichte schildern auch eine erfolgreiche Behandlung therapierefraktärer Myositiden mit **Mycophenolatmofetil** (CellCept, 2 g/d) (z. B. Majithia u. Harisdangkul 2005, Übersicht bei Choudry et al. 2001, Schneider-Gold et al. 2006). Diese Substanz blockiert die Purinsynthese selektiv in Lymphozyten und hemmt dadurch deren Proliferation. Wichtigste Nebenwirkungen sind eine chronische Diarrhö, hämolytische Anämie und Ödeme. MMF ist eine Option beim Versagen von Azathioprin und wird in der Transplantationsmedizin zunehmend gegenüber Azathioprin bevorzugt. Vor kurzem wurde bei nierentransplantierten Patientinnen eine erhöhte Missbildungsrate bei Behandlung mit MMF in der Schwangerschaft registriert. Mit erhöhter Aufmerksamkeit wurden bei stark immunsupprimierten Patienten, insbesondere mit einem SLE, einzelne Fälle einer PML beobachtet (Roche, Rote Hand Brief vom 18. 02. 2008). Auch ein Fall eines primären ZNS-Lymphoms bei einem Patienten unter Therapie mit MMF wurde berichtet (Vernino et al. 2005) (⇔).

### 5.1.3 Intravenöse Immunglobuline

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

## 5.2 Erhaltungstherapie

Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie sollte spätestens nach 6 Monaten eine Dosisreduktion der Kortikosteroide

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

unter die Cushing-Schwelle angestrebt werden. Eine alternierende Verabreichung wird präferiert (Gabe jeden 2. Tag). Immunsuppressiva (Tab. 3) sollten im Verlauf additiv gegeben werden, wenn nach 3 Monaten die Steroiddosis noch deutlich über der Cushing-Schwelle liegt und eine weitere Reduktion nicht ohne die Gefahr eines Rezidivs möglich erscheint.

Mittel der 1. Wahl ist hier Azathioprin. Methotrexat wird bei der kindlichen DM gegenüber Azathioprin bevorzugt.

### 5.3 Langzeittherapie

Nach Erreichen einer klinischen Stabilisierung ist in der Regel eine niedrig dosierte Langzeittherapie, meist als Kombination aus Kortikosteroid und Immunsuppressivum notwendig. Zur Rezidivprophylaxe wird diese Behandlung meist für 1-3 Jahre, ggf. auch länger durchgeführt. Während der Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden kann es zum erneuten Auftreten von Muskelschwäche bei normaler oder unveränderter CK-Aktivität kommen als Ausdruck einer möglichen Steroidmyopathie. Diese kann schwer von den initialen Symptomen zu unterscheiden sein und wird zusätzlich durch den Einfluss von Immobilisation und begleitender systemischer Erkrankung verstärkt. In diesen Fällen sollte eine probatorische Reduktion der Kortikoiddosis unter sorgfältiger klinischer Überwachung erwogen werden. CK-Anstieg und pathologische Spontanaktivität im EMG sprechen gegen eine Steroidmyopathie, ggf. sollte eine erneute Biopsie durchgeführt werden. Das Vorliegen einer Steroidmyopathie ist jedoch bei ansonsten fehlenden Zeichen einer iatrogenen Cushing-Symptomatik (z. B. Osteoporose, cushingoider Phänotyp) eher unwahrscheinlich. Ebenso muss zwischen noch vorhandener Prozessaktivität und einem Defektsyndrom nach ausgebrannter DM/PM unterschieden werden. Probleme bei der Therapie treten erfahrungsgemäß dann häufig auf, wenn zwar viele verschiedene Substanzen versucht werden, keine aber in ausreichender Dauer und Dosierung verabreicht wird. Die bekannten Nebenwirkungen einer Langzeit-Kortikoidtherapie (z. B. Osteoporose, Magenulzera) können durch Antazida, H<sub>2</sub>-Blocker, Substitution von Kalzium und Vitamin D gemildert werden.

## 6. Medikamentöse Therapie der sporadischen Therapie IBM (sIBM)

Bislang hat sich die sIBM weitgehend therapierefraktär gezeigt. Kortikosteroide und Immunsuppressiva haben sich empirisch mit wenigen Ausnahmen als unwirksam erwiesen, kontrollierte Studien liegen jedoch weder zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden noch zum Wirksamkeitsvergleich der verschiedenen immunsuppressiven Substanzen miteinander vor. Insgesamt wird das Ansprechen der sIBM auf eine immunsuppressive Therapie bis heute kontrovers diskutiert, nur wenige Autoren halten einen Therapieversuch (Kortikosteroide plus Azathioprin oder Methotrexat) über 3-6 Monate für gerechtfertigt (Mastaglia u. Zilko 2003) (⇔).

Für immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Strategien liegen inzwischen eine Reihe von negativen bzw. wenig ermutigenden Studienberichten vor: kontrollierte Studien mit Beta-Interferon (Sekul et al. 1997, Dalakas et al. 2001a, b) (↓) oder 48 Wochen Therapie mit Methotrexat ([www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891)). (externer Link)

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

Ein Therapieerfolg unter wiederholter **Immunadsorption** ist bei einem Patienten mit sIBM und monoklonaler Gammopathie beschrieben (Nakayama et al. 2000); diese Therapieform könnte Mittel der Wahl sein, wenn neben der IBM noch andere immunologische Besonderheiten bestehen (⇔).

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

**Alemtuzumab** (Campath-1), ein monoklonaler Antikörper, richtet sich gegen CD 52, ein Zelloberflächenmolekül auf verschiedenen Immunzellen (insbesondere T-Zellen, B-Zellen, DC). Campath induziert eine Art selektive Immundepletion. Der Antikörper Anti-CD 52 (Alemtuzumab) wurde in einer kontrollierten Studie bei Patienten mit sporadischer IBM eingesetzt. Klinisch zeigte diese B- und T-Zell-selektive Immuntherapie keine signifikanten Effekte auf die Kraft, die inflammatorischen Infiltrationen im Muskel waren allerdings reduziert (Dalakas et al. 2007) (⇔).

Für **i. v. Immunglobuline** (IVIG) gibt es widersprüchliche Berichte. Dalakas et al. konnten eine signifikante Besserung der Schluckfunktion in einer kontrollierten Studie mit 10 sIBM-Patienten belegen, bei 6 der Patienten, aber nicht in der gesamten Behandlungsgruppe, zeigte sich auch eine funktionelle Besserung hinsichtlich Muskelkraft und Alltagsaktivitäten (Dalakas et al. 1997). In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie konnte bei 22 sIBM-Patienten im Verlauf eines Jahres eine signifikante Besserung der Fähigkeit zu Alltagsaktivitäten von 11 % bei gleichbleibender Muskelkraft erreicht werden (Walter et al. 2000). Hingegen zeigte die Kombination von Steroiden und IVIG in einer kontrollierten Studie bei 36 sIBM-Patienten keine Wirksamkeit (Dalakas et al. 2001) (⇔-↑). Abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf erscheint ein Therapieversuch mit IVIG über 6 Monate sinnvoll. Danach sollte der Therapieerfolg klinisch (Besserung, Stabilisierung oder weite Progression) und elektrophysiologisch (Rückgang der pathologischen Spontanaktivität) beurteilt werden, um eine Entscheidung über das Weiterführen der Therapie treffen zu können.

## 7. Laufende Studien und experimentelle Therapieoptionen bei den idiopathischen inflammatorischen Myopathien

Eine Reihe neuer Therapien wird derzeit im Rahmen von klinischen Studien untersucht: 3 Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-(TNF- $\alpha$ -)Inhibitoren (**Infliximab**, **Adalimumab**, **Etanercept**) - zugelassen für die Therapie der rheumatoiden Arthritis bzw. der Psoriasisarthritis, der Spondylitis ankylosans, oder entzündlichen Darmerkrankungen - werden bei DM bzw. PM geprüft. **Rituximab**, ein monoklonaler Antikörper gegen CD 20 auf B-Zellen, wurde bereits in kleineren Fallserien sowie offenen Beobachtungen mit teilweise gutem Erfolg eingesetzt (Chiapetta et al. 2005, Lambotte et al. 2005, Levine 2005, Brulhart et al. 2006, Ferrer u. Moral 2006, Cooper et al. 2007, Chung et al. 2007, Dinh et al. 2007, [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106184](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106184), [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00079768.therapy](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00079768.therapy)) (externer Link). Diese Therapiestrategie wird momentan im Rahmen einer NIH-unterstützten Studie bei Therapie-refraktären DM und PM Patienten geprüft

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

([www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00299819](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00299819)) (externer Link).

Im Zusammenhang mit dem Off-Label-Status der Substanzen sei darauf hingewiesen, dass bei Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab sowie Alemtuzumab Todesfälle infolge opportunistischer Infektionen (PML, Rituximab) sowie idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP, Alemtuzumab) berichtet wurden.

## 8. Nichtmedikamentöse Therapie

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

Eine Besserung der Kraft konnte auch bei 10 DM/PM Patienten durch ein zuhause durchführbares Übungsprogramm (Alexanderson 2005) sowie bei 5 sIBM Patienten durch kontrollierte Widerstandsübungen erzielt werden (Spector et al. 1997). Der Einsatz des Nahrungsergänzungsmittels Kreatinmonohydrat (Creapure), das bei Normalpersonen und Personen mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen zur vorübergehenden Kraftsteigerung führen kann, ist bislang bei Myositispatienten wenig erprobt. Tarnopolsky und Martin beschrieben eine offene und kontrollierte Studie mit 81 Patienten, worunter sich einige Myositis-Patienten befanden. Diese erhielten Kreatinmonohydrat zur Nahrungsergänzung (10 g Kreatinmonohydrat täglich für 5 Tage, anschließend 5 g/d für weitere 5 Tage). Beschrieben wurde eine - unabhängig von der Art der neuromuskulären Erkrankung - signifikante, ca. 10%ige Kraftzuwachsrate nach Kreatingabe (Tarnopolsky u. Martin 2000). Die Ergebnisse dieser Studie bei fehlender Kontrollgruppe und Blindung sind nur eingeschränkt verwertbar (⇔).

## 9. Unwirksame Therapie

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

## 10. Prognose

In Abwesenheit von Malignität werden die 5-Jahres-Überlebensraten von Erwachsenen mit DM oder PM in der Literatur zwischen 70 % und 89% beziffert (z. B. Engel et al. 1994, Airio et al. 2006). Eine retrospektive Studie analysierte den Verlauf von 77 Patienten mit PM und DM (Marie et al. 2002). Unter immunsuppressiver Therapie wurde bei 40% der Patienten eine Remission, bei weiteren 43% eine Verbesserung erzielt, bei 17 % kam es zur Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Die Überlebensraten waren 83 % nach einem Jahr, 77% nach 5 Jahren. Unter den Todesursachen waren Malignome (47%) und pulmonale Komplikationen (35 %) am häufigsten. Die Prognose paraneoplastischer Myositiden wird im Wesentlichen von der malignen Grunderkrankung bestimmt.

### Clinical Pathway – Myositis

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hinweise auf Polymyositis (PM) / Dermatomyositis (DM)</li> <li>○ Muskelschwäche proximal betont, symmetrisch</li> <li>○ CK bis 50-fach erhöht</li> <li>○ Hinweise auf Einschlußkörper-Myositis (inclusion body myositis = IBM)</li> <li>○ Muskelschwäche distal und proximal, asymmetrisch</li> <li>○ CK bis 10-fach erhöht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Kreatinkinase-Serumkonzentration (CK)</li> <li>□ Elektromyographie</li> <li>□ Muskelbiopsie</li> <li>□ ggf. MRT der Muskulatur zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle (T2- und STR-(short tau inversion recovery)-Sequenzen)</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Diagnosestellung</p> <p style="text-align: center;">Polymyositis (PM) / Dermatomyositis (DM)</p>	○ Mittlere Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Prednison</li> <li>□ Initial 1–2 mg/kg KG/d p.o.</li> <li>□ Nach Ansprechen (ca. 6–12 Wochen) Reduktion um 5–10 mg Tagesdosis pro Woche</li> <li>□ Erhaltungsdosis 5–10 mg/d oder 15–20 mg jeden 2. Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zunahme der Schwäche im Verlauf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hinweise auf Steroidmyopathie:</li> <li>○ Schwäche proximal beinbetont</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Probatorische Dosisreduktion</li> </ul>
			○ Schwere Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Methylprednisolon 500 mg/d i.v. über 3 Tage</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hinweise Myositis als Ursache:</li> <li>○ CK-Anstieg</li> <li>○ Pathologische Spontanaktivität im EMG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Re-Biopsie</li> </ul>
			○ Schwerste Ausprägung (extramuskuläre Organbeteiligung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 1. Wahl: Azathioprin initial 50 mg/d p.o., über einige Wochen langsame Steigerung auf 2–3 mg/kg KG/d</li> <li>□ 2. Wahl: <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Immunglobuline G 0,4 g/kg KG/d i.v. über 5 Tage, Wiederholung alle 6–8 Wochen, je nach Klinik</li> <li>□ Methotrexat initial 7,5 mg/Woche p.o., nach 3 Wochen je nach Klinik Steigerung um 2,5 mg/Woche p.o., Zieldosis: 10–25 mg/Woche p.o.</li> <li>□ Ciclosporin 2,5–5 mg/kg KG/d p.o. in 2 Dosen, je nach Plasmaspiegel und Wirkung</li> <li>□ Alternativen: Mycophenolatmofetil, Tacrolimus/FK506, Rituximab</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Cyclophosphamid 1–2 mg/kg KG/d p.o.</li> <li>□ Experimentelle Therapieverfahren: monoklonale Antikörper (Rituximab, TNF-alpha Blocker)</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Einschlußkörper-Myositis (inclusion body myositis = IBM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Therapievorschlag mit monatlichen IVIG-Infusionen (2 g/kg KG, aufgeteilt auf 2–5 Tage) über 6 Monate</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fehlendes Ansprechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Immunsuppressiver Therapievorschlag analog zur PM/DM, zeitlich begrenzt (ca. 6 Monate)</li> </ul>

### Literatur

1. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheumatol 2006;25: 231-239.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

76. Alexanderson H. Exercise: an important component of treatment in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:115-124.
77. Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:164-171.
78. Amato AA, Griggs RC. Treatment of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2003;16:569-575.
79. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:550-559.
80. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, King W, McVey AL, Saperstein DS, et al. Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66(Suppl 1):S 123-S 124.
81. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:974-975.
82. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term follow-up. *Arthritis Rheum* 1981;24:45-48.
83. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheumat* 2002;46:467-474.
84. Chevrel G, Goebels N, Hohlfeld R. Myositis: Diagnosis and management. *Pract Neurol* 2002;1:4-11.
85. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatology* 2005;11:264-266.
86. Choudry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: A safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.
87. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD 003643.
88. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007;143:763-767.
89. ClinicalTrials.gov. Alemtuzumab to Treat Sporadic Inclusion Body Myositis. Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00079768.therapy](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00079768.therapy) (externer Link).
90. ClinicalTrials.gov. Infliximab to treat dermatomyositis and polymyositis. Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00033891) (externer Link).
91. ClinicalTrials.gov. Rituximab for the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult Polymyositis. Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106184](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106184) (externer Link).
92. ClinicalTrials.gov. Safety and tolerability of MEDI-545 in patients who have systemic lupus erythematosus (SLE). Available at: [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00299819](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00299819) (externer Link).
93. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3107-3111.
94. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *J Am Med Ass* 2004;291:2367-2375.
95. Dalakas MC. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006a;2:398.
96. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis - diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006b;2: 437-447.
97. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, Mc Crosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000.
98. Dalakas MC, Engel WK. Total body irradiation in the treatment of intractable polymyositis and dermatomyositis. In: Dalakas MC, ed. *Polymyositis and dermatomyositis*. Stoneham: Butterworth, 1988:281-291.
99. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-982.
100. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001a;56:323-327.
101. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001b;56: 323-327.
102. Dalakas MC, Rakocevic G, McElroy B, Salajegheh M, Love MH, Shrader J, et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) therapy in sporadic inclusion body myositis (sIBM): a treatment trial in patients with established natural history data. *AAN* 2007, S 57001; *Neurology* 2007;168(Suppl):A361.
103. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712-716.
104. De Vita S, Fossaluzza V. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies with cyclophosphamide pulses: clinical experience and a review of the literature. *Acta Neurol Belg.* 1992;92(4):215-27.
105. Dinh HV, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:148-153.
106. Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 2nd ed. New York: Mc Graw Hill, 1994:1335-1383.
107. Ferrer E, Moral MA. Spotlight on rituximab as a new therapeutic option for dermatomyositis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drug News Perspect* 2006;19:482-484.
108. Figdor CG, de Vries IJ, Leserhuis WJ, Melief CJ. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med* 2004;10:475-480.
109. Goebels N, Pongratz D. Myositiden. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, 4. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2003:1284-1299.
110. Greenberg SA. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology* 2007;69:2008-2019.
111. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airo A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
112. Hohlfeld R. Inclusion body myositis. In: Karpati G, ed. *Structural and molecular basis of skeletal muscle disease*. Basel: ISN Neuropath Press, 2002a:228-230.
113. Hohlfeld R. Polymyositis and Dermatomyositis. In: Karpati G, ed. *Structural and molecular basis of skeletal muscle disease*. Basel: ISN Neuropath Press, 2002b:221-227.
114. Hohlfeld R, Dornmair K. Revisiting the immunopathogenesis of the inflammatory myopathies. *Neurology* 2007;69:1966-1967.
115. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol* 2005;32:1369-1370.
116. Leff RL, Love LA, Miller FW, Greenberg SJ, Klein EA, Dalakas MC. Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

- candidate viral genomes in muscle. *Lancet* 1992;339:1192-1195.
117. Leon-Monzon M, Dalakas MC. Absence of persistent infection with enteroviruses in muscles of patients with inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 1992;32:219-222.
  118. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;52:601-607.
  119. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, Oldfors A. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. *Neurology* 2003;61:260-262.
  120. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:386-389.
  121. Marie I., Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2002;28:2230-2237.
  122. Mastaglia FL, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. *J Clin Neurosci* 2003;10:99-101.
  123. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hickks JE, Leff RL, Wesley R. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326: 1380-1384.
  124. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol* 2007;34:1864-1868.
  125. Muscle Study Group. Randomized pilot trial of beta1NF1a (Avonex) in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2001; 57:1566-1570.
  126. Muscle Study Group. Randomized pilot trial of high-dose beta1NF1a in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2004;63: 718-720.
  127. Nakayama T, Horiuchi E, Watanabe T, Murayama S, Nakase H. A case of inclusion body myositis with benign monoclonal gammopathy successfully responding to repeated immunoabsorption. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:230-233.
  128. Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, Miyasaka N. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:707-710.
  129. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:516-518.
  130. Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL, Nagele M, Witt TN, Pongratz DE, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* 1994; 241:306-314.
  131. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington C. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):491-6.
  132. Rowin J, Amato AA, Deisher N, Cursio J, Meriggioli MN. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 2006;66:1245-1247.
  133. Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA, Connolly CE, Felice KJ, Raynor EM. A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis. *Neurology* 2002;58:1081-1087.
  134. Schnabel A, Hellmich B, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(2):99-105.
  135. Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve* 2006;34:284-291.
  136. Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 1997;48:863-866.
  137. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997;20:1242-1248.
  138. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:503-506.
  139. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005;38: 383-392.
  140. Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology* 2000;54:537.
  141. Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O'Neill BP. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 2005;65:639-641.
  142. Walter MC, Lochmüller H, Schlotter B, Reilich P, Müller-Felber W, Pongratz D. Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie der sporadischen Einschlusskörpermyositis (s-IBM). *Nervenarzt* 2001;72:117-121.
  143. Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247:22-28.
  144. Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Immunobiology of muscle: advances in understanding an immunological microenvironment. *Trends Immunol* 2005a;26:373-380.
  145. Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Muscle-derived positive and negative regulators of the immune response. *Curr Opin Rheumatol* 2005b;17:714-719.
  146. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, Seeber A, Volc-Platzer B, Smolen J, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998a;37:196-200.
  147. Wiesinger GF, Quittan M, Graning M, Seeber A, Ebenbichler G, Sturm N, et al. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol* 1998b;37:1338-1342.
  148. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-2446.
  149. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21:1855-1859.

---

## Verfahren zur Konsensbildung

### Expertengruppe

Prof. Dr. N. Goebels, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich  
 Prof. Dr. R. Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum  
 Prof. Dr. R. Hohlfeld, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Prof. Dr. Wolfgang Löscher, Universitäts-Klinik für Neurologie, Innsbruck,  
 Prof. Dr. A. Melms, Neurologische Universitätsklinik, Tübingen  
 PD Dr. M. C. Walter, Friedrich-Baur-Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Prof. Dr. J. Weis, Institut für Neuropathologie, Universität Aachen

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

**Federführend:** Prof. Dr. Heinz Wiendl, Neurologische Klinik der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 11, 97080 Würzburg, Tel.: + 49-931-201-23755, Fax: + 49-931-201-23488  
E-Mail: [heinz.wiendl@klinik.uni-wuerzburg.de](mailto:heinz.wiendl@klinik.uni-wuerzburg.de)

Die Leitlinien wurden unter den beteiligten Experten zirkuliert, die Empfehlungen nach einem modifizierten Delphiverfahren erarbeitet und abgestimmt.

**Erstellungsdatum:**

06/2002

**Letzte Überarbeitung:**

10/2008

**Nächste Überprüfung geplant:**

k.A.

---

XXXXXXXXXX Beachte [Präambel](#) zu den Leitlinien Neurologie XXXXXXXXXXXX

---

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Neurologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008**

© **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**

**Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)**

**HTML-Code aktualisiert: 29.05.2009; 14:11:52**

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.