

„Klassifikation, Diagnostik und aktueller Stand der Forschung“

Prof. Dr. Jens Schmidt begann seinen Vortrag mit den einleitenden Worten, dass Myositis nicht nur eine Erkrankung des Muskels sei, sondern dass ebenfalls viele andere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden können. Es ist wichtig, die Diagnose direkt am Organ selbst - am Muskel - stellen zu können. Das geschieht mithilfe einer Muskelbiopsie, eines EMG oder z. B. einer bildgebenden Untersuchung (MRT). Es ist aber für die Erkennung der Diagnose genauso wichtig, die anderen Organe zu berücksichtigen und zu untersuchen. Dazu gehören die Haut, das Blut, die Suche nach Antikörpern, die Suche nach einer Beteiligung der Lunge, Herzdiagnostik und auch die Untersuchung der Schluckfunktion. Seinen Vortrag gliederte Prof. Schmidt für den weiteren Verlauf wie folgt:

- Übersicht der Myositis-Formen
- Diagnostik
- Therapie und Auswahl aktueller Studien
- Interdisziplinarität und Allgemeines

Klassifikationen geben einen Überblick über die unterschiedlichen **Formen der Myositis**. Prof. Schmidt wies darauf hin, dass die Klassifikationen international in einigen Bereichen nicht immer unumstritten sind. Klar definiert sind die **Dermatomyositis (DM)** und die **juvenile Dermatomyositis (jDM)**, wobei die jDM keine DM bei Jugendlichen/Kindern, sondern durch einen anderen Erkrankungsverlauf, andere Antikörper eine eigenständige Erkrankung darstellt.

International besteht momentan keine einheitliche Definition zu einer **Overlap-Myositis (OM)**. Das **Anti-Synthetase-Syndrom (ASS)** wird zunehmend als eine eigenständige Form der Myositis verstanden. Unabhängig davon ist es sehr wichtig zu wissen, dass es eine Overlap-Myositis - eine Muskelentzündung die parallel zu anderen Bindegeweserkrankungen auftreten kann – gibt. Die **Nekrotisierende Myopathie (NM)** ist eine eigene Myositis-Unterform, die vor ca. 10 Jahren noch nicht den Myositiden zugeordnet wurde, obwohl die Erkrankung schon seit den 80er Jahren bekannt ist. Ein weiteres Synonym ist: **immune-mediated necrotizing myopathy** (immunvermittelte nekrotisierende Myopathie) = **IMNM**, was der aktuell bevorzugten internationalen Nomenklatur entspricht. Als weiteres Synonym wird **necrotizing autoimmune myositis = NAM** noch vereinzelt verwendet. NM, IMNM und NAM bezeichnen aber dieselbe Erkrankung und im Rahmen der Myositis sollte der Begriff NM bereits ausreichend klar sein, aber immune-mediated verdeutlicht nochmals, dass es sich nicht um eine rein toxische Nekrose handelt. Nekrotisierende Myopathie bedeutet „Absterben von Muskelfasern“ und das kommt auch bei anderen Erkrankungen, z. B. einem Infarkt im Muskel – durch einen Gefäßverschluss- oder sehr toxische Substanzen vor. Zu den weiteren Unterformen der Myositiden gehören die **Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis = IBM)** und die **Polymyositis (PM)**. Diese stellt, obwohl sie relativ häufig diagnostiziert wird, die seltenste Form der Myositiden dar.

Symptome einer Myositis:

- ⇒ **DM:** Frauen sind häufiger betroffen als Männer; Auftreten der Erkrankung zwischen dem 5-14. Lebensjahr oder um das 50. Lebensjahr; Erythem, Dermatitis, proximale Paresen, Erhöhung des CK-Wertes um das 10-50fache gehören zu den Hauptsymptomen. Eine DM ist häufig mit einer Tumorerkrankung assoziiert. Histologische Befunde umfassen: Kapillarschädigung, perifaszikuläre Atrophie, entzündliche Infiltrate mit T- und B – Zellen, Makrophagen.
- ⇒ **ASS und OM:** Sind sehr heterogen. Proximale Paresen und CK-Erhöhung um das 10-50fache können vorkommen. Das ASS wird über den Nachweis von Antikörpern definiert, denn ohne einen spezifischen Antikörper für das ASS liegt diese Erkrankung nicht vor. Lungenbeteiligung, Myositis,

das Raynaud-Syndrom und Mechanikerhände untermauern die Diagnose. Bei einem Overlap-Syndrom können Assoziationen z. B. mit Sklerodermie, dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder anderen Erkrankungen vorliegen. Histologisch variable Befunde umfassen: „unspezifische Myositis/Fasziitis, perifaszikuläre Nekrosen, perifaszikuläre MHC- Expression. Die perifaszikulären Nekrosen wurden erst in den letzten Jahren von internationalen Experten in Zusammenhang mit Myositis als eigenständiges Merkmal abgegrenzt.

- ⇒ **NM:** Ist klinisch identisch zur Polymyositis, Frauen und Männer erkranken gleichermaßen oft in mittleren mit höherem Lebensalter, zu den Hauptsymptomen gehören proximale Paresen und CK-Erhöhung um das 10-50fache. Assoziationen mit Tumorerkrankungen sind variabel. Zum Teil kann nach der Einnahme von Statinen eine toxisch-immunologische NM auftreten. Histologisch sind Nekrosen ohne entzündliche Infiltrate nachweisbar.
- ⇒ **IBM:** Charakteristisch für diese Form der Myositis ist ein anderes Verteilungsmuster als bei den anderen Myositiden. Bei IBM sind insbesondere die langen Fingerbeuger betroffen, so dass der Faustschluss nicht mehr (gut) funktioniert und die Oberschenkelstrecker beeinträchtigt, sodass das Gehen erschwert ist. 80% der Patienten mit IBM sind über 50 Jahre alt, proximale und distale Paresen liegen vor. Eine Dysphagie (Schluckstörung) liegt bei zwei Dritteln der Betroffenen vor, eine CK-Erhöhung ist nur mild zu erwarten in einer Höhe von 2-3fach über der Norm. Histologisch lassen sich CD8 + T-Zellen, Vakuolen und Proteinakkumulation nachweisen.
- ⇒ **PM:** Frauen erkranken häufiger als Männer, Auftreten der Erkrankung 20-40. Lebensjahr (sehr selten – oft überdiagnostiziert) proximale Paresen und CK-Erhöhung um das 10-50fache gehören zu den Hauptsymptomen. Assoziation mit Tumoren sind variabel, histologisch finden sich CD8+ T-Zellen und Nekrosen. Wichtig zu wissen ist, dass bei der PM die Antikörper nicht einfach vergessen worden sind. Nach internationaler Expertenmeinung gibt es keine Antikörper, die mit einer PM assoziiert sind. Viele Betroffene sind mit einer PM diagnostiziert, bei einigen liegt aber auch der Nachweis eines Autoantikörpers vor. Das bedeutet, dass evtl. eine andere Unterform der Myositis vorliegen könnte. Bei Nachweis von z. B. des Jo1-Antikörpers und der Diagnose PM ist die Diagnose eigentlich eine andere. Generell ist das im Einzelfall nicht so wichtig, solange daran gedacht wird, dass bei vielen dieser Myositis-Unterformen eine entsprechende Organbeteiligung vorliegen kann! Strenggenommen ist es richtig, dass aktuelle Kriterien bei neuer Diagnosestellung Anwendung finden – sollte ein Jo1-AK gefunden werden, ist es eben keine PM sondern das ASS.

Autoantikörper bei Myositis können in der **Diagnostik** wegweisend sein. Prof. Schmidt erklärt die komplexe Antikörpertabelle (Benveniste 2016) im Detail. Bei der **IBM** sind cN1A und Sero-66% abgebildet. Das bedeutet, dass nur bei 33% der IBM Betroffenen der cN1A Antikörper nachweisbar ist. Berichten nach ist bei diesen Patienten vermehrt eine Schluckstörung und ein schwererer Verlauf zu möglich, dies lässt sich aber nicht pauschalisieren. Bei IBM kommt somit entweder nur dieser AK vor oder gar keiner. Innerhalb der **OM** befindet sich das **ASS**. Für die Diagnose des ASS MUSS einer von folgenden Antikörpern vorliegen: Jo1, PL7, P12, Tyr, OJ, KS, ZO, EJ. Nach dieser Klassifikation von Benveniste wäre das ASS Teil der OM. Bei gewissen Antikörpern kann eine ILD (interstitielle Lung Disease = Lungenerkrankung) assoziiert sein. Alle acht Antikörper des ASS gehören dazu und ist wichtig für die Versorgung der Patienten, die davon betroffen sind. Bei anderen Formen einer OM können die Antikörper Ku, Pm-Scl, RNP und Ro52 vorkommen. Diese OM stellen kein ASS dar, sondern sind mit Lupus und anderen Kollagenosen, z. B. dem Sjögren-Syndrom vergesellschaftet. Der häufigste und typischste Antikörper bei **DM** ist der Mi2. Dieser ist in der Regel nicht mit einer Lungen- oder Tumorerkrankung assoziiert. Der SAE Antikörper ist dem Mi2 ähnlich, aber tritt seltener auf. Patienten mit dem MDA5 Antikörper sind mitunter auf den ersten Blick vermeintlich nicht schwer betroffen, da es wenige bis keine Paresen gibt, dafür aber oft eine schwere Lungenbeteiligung (80-90%), die mit einer

erhöhten Sterblichkeit einhergehen kann und oft sehr schwer zu behandeln ist. Bei NXP2 und TIF-1γ gibt es ein höheres Risiko für eine Assoziation mit einer Tumorerkrankung (NXP2 60-70% & TIF-1γ 80-90%) Diese kann der DM vorausgehen, aber auch hinterherkommen. Somit ist es bei Erstdiagnostik mit diesen Antikörpern von größter Dringlichkeit eine Tumorsuche durchzuführen. Ggf. kann dadurch der Tumor in einem sehr frühen Stadium entdeckt und evtl. komplett eliminiert werden. Gleichzeitig kann dadurch unter Umständen die Myositis „abgeschaltet“ werden. HMGCR und SRP Antikörper treten bei der **IMNM** auf. HMGCR kann in 40% der Fälle mit einer Tumorerkrankung assoziiert sein. Auch bei Patienten mit IMNM ohne den Nachweis eines Antikörpers kann eine Tumorerkrankung auftreten. Bei dem SRP Antikörper kann wiederum eine Lungenerkrankung auftreten (ca. 30%).

Organdiagnostik: Sollte der Lungenfunktionstest unauffällig sein, ist es in der Regel nicht notwendig, anschließend ein Lungen-CT durchzuführen. Ein Herz-Ultraschall sollte zu Anfang einmal durchgeführt werden, wenn hier keine Auffälligkeiten bestehen, kann auf das Herz-MRT verzichtet werden. Eine Schluckdiagnostik ist bei entsprechenden Symptomen anzuraten. Zur Tumorsuche kommt ein Thorax- und Abdomen CT in Frage.

Typischer diagnostischer Ablauf: Hierzu sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Auto-Antikörper (breites Panel), Muskel-MRT (Nachweis eines Ödems/einer Entzündung), EMG (floride/myopatisch) Muskelbiopsie (liegt überhaupt eine Muskelentzündung vor). Daraus stellt sich die Diagnose, um ggf. weitere Untersuchungen zur Organbeteiligung / Tumorsuche zu veranlassen. Eine nur für wissenschaftliche Zwecke verfügbare Untersuchung ist eine „Echtzeit-Kernspin-Tomographie“ des Schluckens. Diese Technik wurde vor einigen Jahren in Göttingen etabliert. Weitere Studien zu dieser Echtzeit-Kernspin-Tomographie laufen derzeit.

Klinischer Befund + Auto-Antikörper + Biopsie = Myositisdiagnose!

Prof. Schmidt weist explizit darauf hin, dass die Grundvoraussetzungen für die Diagnose einer Myositis NUR in dem Zusammenspiel von klinischem Befund, Auto-Antikörpern und Biopsie besteht!

Nach zu frühem Beginn einer medikamentösen Behandlung können z. B. Ergebnisse einer Biopsie etc. verfälscht sein und wichtige Details für die weitere Behandlung verlorengehen.

Differentialdiagnostik: Prof. Schmidt wies darauf hin, dass eine Diagnose nur nach dem Erscheinungsbild und auch von der Muskelbiopsie sehr schwierig zu beurteilen ist, da PM, DM, OM, und NM dem Beschwerdebild einer Gliedergürtelmuskeldystrophie ähneln. Und auch eine IBM kann im ersten Anschein nicht von einer distalen Myopathie unterschieden werden.

Therapie und Auswahl aktueller Studien: Prof. Schmidt spricht die Thematik der medikamentösen Therapie nur kurz an, um mehr Zeit den Studien widmen zu können. Die SOP: Therapiestandards im MYOSITIS NETZ ist auf der Webseite www.myositis-netz.de frei zugänglich und viele der dort niedergeschriebenen Informationen sind in dem DGM Handbuch: „MYOSITIS - Ein Patientenratgeber“ nachzulesen. Das Handbuch kann frei über die DGM bezogen werden.

Medikamentöser Therapieversuch bei IBM: Ein Therapieversuch über 6 Monate mit IVIG ist laut Leitlinien versuchsweise durchzuführen, sofern eine Progredienz oder vor allem eine Schluckstörung vorliegt.

Einen Überblick über pharmakologische Therapie bietet folgender Artikel unter:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949477/>

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950531/>)

Therapieziele: angeborene Immunität: Prof. Schmidt machte deutlich, dass sich in der Forschung momentan einiges tut und mit einigen Ergebnissen zum Ende des Jahres gerechnet werden kann. Zu den verschiedenen Mechanismen gibt es Wirkstoffe, die sich derzeit in der klinischen Erprobung befinden, z. B. Abatacept, IMO 8400, die an unterschiedlichen immunologischen Kaskadewegen angreifen.

Therapieziele: erworbene Immunität: Prof. Schmidt stellte anhand eines komplexen Bildes dar, welche Stellen in Frage kommen, an denen die Wirkstoffe eingesetzt werden können.

Therapieziele: nicht-immune Mechanismen: Hier kommen verschiedene Substanzen zum Einsatz, die in den Stoffwechsel des Muskels eingreifen können (z.B. KZR 616)

Studien: Prof. Schmidt stellte folgende laufende Studien vor: Phase 2 Studie zum Immunproteasom (KZR 616) von Kezar zur Myositis (PM, DM, [NM/ASS]).

Auswahl aktueller klinischer Studien:

DM/PM:

1. Belimumab (Anti-B-Zell-Faktor BlyS/BAFF): Phase 2/3 Studie zu DM (US) abgeschlossen – Ergebnisse werden erwartet
2. Abatacept: (Fusions-AK CTLA4): Phase 3 (weltweit) – läuft noch
3. (Nur DM): IVIG: Phase 3 (weltweit; abgeschlossen)

IBM:

1. Rapamycin (Autophagie/Immunsuppr.): Phase 2 Studie (FR) abgeschlossen
2. Arimoclomol (Hitzeschockmodulation): Phase 2/3 (USA/London) läuft noch

Prof. Schmidt stellte die abgeschlossene Studie (3.) zur DM näher vor. Die Probanden wurden mit IVIG oder Placebo in einer Doppelblind-Studie behandelt und die Ergebnisse waren signifikant mit einer Ansprechrate von 78% in der Gruppe mit Immunglobulinen.

In einer Phase 2 Studie bei der IBM mit Rapamycin (1.) konnten positive klinische Effekte bemerkt werden. Diese Studie ist die Grundlage für eine geplante internationale Phase 2/3 Studie mit Kooperation in USA, Europa und Australien.

Eine weitere Studie mit Arimoclomol bei IBM (2.) konnte zwar auf ein besseres Befinden der Patienten hinweisen, aber anhand dieser Kleinstudie keinen sicheren klinischen Effekt belegen.

Interdisziplinarität und Allgemeines:

Interdisziplinäre Behandlung der Myositis: Das Göttinger Modell. Prof. Schmidt stellte anhand dieses Modells dar, dass eine interdisziplinäre Behandlung durch Neurologen, Rheumatologen, Kardiologen u.a. in der Behandlung der Myositis unter Einbindung der jeweiligen Netzwerke wichtig ist.

Ressourcen für die Myositis sind beim MYOSITIS NETZ und der Diagnosegruppe Myositis zu finden.

International Myositis Society: Prof. Schmidt stellte den 2019 gegründeten neuen Verein, der weltweit u.a. in der Diagnostik und Behandlung von Myositis unterstützend tätig sein soll, vor. Ziele sind weltweite Leitlinien und Standards und Förderung der Forschung.

Fragen an Prof. Schmidt:

1. *„Ich habe den TIF-1 γ Antikörper, aber eigentlich ein juvenile DM, die ich ins Erwachsenenalter mitgenommen habe. Wie ist das in dem Fall mit der Krebserkrankung?“*

Antwort Prof. Schmidt: Bei Kindern ist das anders. Die Tabelle von Benveniste enthält zwar die DM, aber nicht die jDM. Es kommt vor, dass die juvenile Myositis auch im Erwachsenenalter besteht. Es ist nicht so, dass aus der jDM eine DM wird, sobald das Erwachsenenalter erreicht wird. Es bleibt die jDM mit den typischen Verläufen - z.B. mehr Verkalkungen und allen Spezifika. Der TIF-1 γ ist bei der jDM aber nicht mit einer Tumorerkrankung assoziiert.

2. *„Findet die Tumorsuche nur am Anfang statt oder auch im weiteren Verlauf der Erkrankung?“*

Antwort Prof. Schmidt: Es gibt eine Gaußsche Verteilung. Die meisten Tumor im Rahmen der Erstdiagnostik einer Myositis treten +- 3 Monate nach der Diagnose auf. Es gibt einen weiteren

großen Anteil von einem Jahr vor und nach Diagnose. Bei einem Drittel tritt eine Tumorerkrankung immer noch in einen Zeitraum von bis zu drei Jahren vor und nach Diagnose auf. Es ist möglich, dass auch nach mehr als drei Jahren eine Tumorerkrankung auftritt, aber das wird von Jahr zu Jahr unwahrscheinlicher. Drei Jahre sollte deshalb eine intensive Tumorsuche erfolgen. Danach hängt es von verschiedenen Faktoren, wie z. B. vom Antikörper, vorhergehenden Tumorerkrankungen, der Familienanamnese, Alter ab.

3. *„Welche Untersuchungen sollten innerhalb eines Tumor-Screenings durchgeführt werden?“*

Antwort Prof. Schmidt: Es ist sicherlich wichtig, dass die Lunge und der Darm untersucht werden, allgemeine Laborwerte, Ultraschall des Bauches, Röntgen-Thorax sollten ebenfalls erfolgen. Weiterhin gibt es keine einheitlichen Regelungen, aber die Experten im MYOSITIS NETZ befürworten eine gynäkologische Untersuchung bei Frauen, eine urologische bei Männern und ein MRT/CT.

4. *„Wodurch entsteht eine Einschlusskörpermyositis? Ist sie auf schlechten Lebenswandel zurückzuführen oder liegen andere Gründe vor?“*

Antwort Prof. Schmidt: Aktuell gibt es zu keiner der Myositis-Formen exakte Kenntnisse über die Entstehung. Das gilt für die meisten Autoimmunerkrankungen. Es sind oft viele Mechanismen bekannt, aber warum der ein die Erkrankung bekommt und der andere eine andere ist nicht exakt zu sagen. Es gibt verschiedene Faktoren, die eine Rolle spielen (Umwelt, genetische Faktoren), die ggf. an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein können, aber allein nicht ausreichen. Bei der IBM wird momentan vermutet, dass es bestimmte Zell-Stress-Mechanismen gibt, die beeinträchtigt sind und zu einer Entzündungskaskade führen können und dass es dann ein Wechselspiel zwischen Entzündung und Degeneration gibt, die bei der IBM entsteht.

5. *„Bei einem anderen Vortrag wurde gesagt, dass bei MRT's dazu übergegangen wird, diese ohne Kontrastmittel (KM) durchzuführen, damit Ödeme besser gesehen werden. Allerdings sind mit KM schon kleine Entzündungen besser zu sehen. Soll nun ein MRT mit oder ohne KM erfolgen?“*

Antwort Prof. Schmidt: Das lässt sich im Moment nicht sagen. Allerdings ist einiges „im Fluss“. Es erfolgte eine Zusammenarbeit seitens des Teams um Prof. Schmidt mit führenden anderen Klinikern und MRT-Experten um genau diese Standards herauszufinden/festzulegen. Es gibt auf diesem Gebiet gibt momentan keine Leitlinien (mit oder ohne KM, welche Sequenz des MRT, etc.). Finale Ergebnisse und Empfehlungen dieser Zusammenarbeit werden zum Sommer erwartet.

6. *„Bei Schluckstörungen wird Logopädie empfohlen. Wie kann Logopädie helfen?“*

Antwort Prof. Schmidt: Durch gezieltes (Muskel-)Training wird der betroffene Muskel weniger schnell abgebaut und die angrenzenden und unterstützenden Muskeln (-Gruppen) gestärkt und können so Halt geben, aber auch Funktionen übernehmen. Techniken bezüglich des Atmens und Schluckens können erlernt und trainiert werden, um das Schlucken zu verbessern oder den Abbau zu verhindern. Bei gravierenden Schluckproblemen (Nahrung nicht mehr im Mund transportieren können) reicht Logopädie nicht mehr aus. Es müssen andere Maßnahmen greifen.