Idiopathische inflammatorische Myopathien

Idiopathische inflammatorische Myopathien sind eine seltene, heterogene Gruppe systemischer Autoimmunerkrankungen, die sich neben der Skelettmuskulatur auch an Haut, Gelenken und Lunge manifestieren können. Die klinische Variabilität, die unterschiedlichen Subtypen sowie das breite Spektrum extramuskulärer Manifestationen erschweren die Diagnosestellung und stellen im klinischen Alltag häufig eine interdisziplinäre Herausforderung dar.

von Anika Beyer [1] und Maria Janina Wendebourg [1]

Einleitung

Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM) (alternativ auch: inflammatorische Myopathien oder nur Myositiden) sind eine heterogene Gruppe seltener Autoimmunerkrankungen, die durch eine entzündliche Schädigung der Skelettmuskulatur gekennzeichnet sind und sich klinisch meist mit einer symmetrischen proximalen Muskelschwäche sowie teils Myalgien präsentieren. Je nach Subtyp können darüber hinaus Haut, Lunge, Gelenke oder weitere Organsysteme betroffen sein. Die Einteilung erfolgt anhand klinischer Merkmale, Autoantikörperprofile und histopathologischer Befunde in mehrere Subgruppen, die sich hinsichtlich Manifestation, Prognose und Therapie unterscheiden (1–6).



Anika Beyer
(Foto: zVg)



Janina Wendebourg
(Foto: zVg)

Mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 1–20 Neuerkrankungen pro Million Einwohner zählen die IIM zu den seltenen Autoimmunerkrankungen (7). Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer, mit Ausnahme der Einschlusskörpermyositis, die überwiegend bei Männern über 50 Jahre auftritt (7). Der Krankheitsverlauf variiert erheblich zwischen den einzelnen Subtypen und reicht von langsam progredienten Verläufen bis hin zu rasch fortschreitenden Erkrankungen mit extramuskulärer Organbeteiligung und Malignomassoziation (2,4,8,9).

Die Subgruppen der IIM

- Dermatomyositis
- Antisynthetase-Syndrom
- Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
- Overlap-Myositis
- Einschlusskörpermyositis
- (Immuncheckpoint-vermittelte Myositis)

[1] Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel

Klinische Manifestation der einzelnen Subgruppen

Dermatomyositis

Die Dermatomyositis (DM) ist durch charakteristische kutane Manifestationen gekennzeichnet und stellt einen der häufigsten Subtypen der IIM dar. Klinisch wegweisend sind der heliotrope Ausschlag mit livider Verfärbung der Augenlider und periorbitalem Ödem sowie Gottron-Papeln über den Streckseiten der Fingergrund- und -mittelgelenke. Weitere typische Hautbefunde sind das Gottron-Zeichen, das V-Zeichen sowie das Shawl-Zeichen. Die Hautmanifestationen können der Muskelsymptomatik Monate vorausgehen oder auch unabhängig von ihr auftreten (2,10). Die Muskelbeteiligung zeigt sich meist als symmetrische proximale Schwäche, kann jedoch gering ausgeprägt sein oder vollständig fehlen (amyopathische DM). Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD). Normale Creatinkinase(CK)-Werte schliessen eine Dermatomyositis nicht aus und korrelieren nicht zwangsläufig mit dem Ausmass der Muskelschwäche (2,10). Da die DM insbesondere bei Nachweis von Anti-TIF1(Transcription Intermediary Factor 1)-γ- oder Anti-NXP2(Nuclear Matrix Protein-2)-Antikörpern mit einem erhöhten Malignomrisiko assoziiert ist, sollte ein risikoadaptiertes Tumorscreening erfolgen (9).

Overlap-Myositis

Overlap-Myositiden (OM) treten im Rahmen von systemischen Autoimmunerkrankungen wie systemischer Sklerose, systemischem Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis oder Mixed Connective Tissue Disease auf. Die früher gebräuchliche Diagnose Polymyositis kann heute meist einer OM oder einer anderen Subgruppe zugeordnet werden. Heutzutage ist diese selten und bleibt meist Fällen vorbehalten, die keiner anderen Myositis- oder Autoimmunerkrankung zugeordnet werden können (11).

Im Gegensatz zur DM zeigt die OM seltener eine Hautbeteiligung. Charakteristisch sind klinische Zeichen der zugrunde liegenden Bindegewebserkrankung, insbesondere

Raynaud-Phänomen, Arthritis beziehungsweise Arthralgien, Puffy Fingers, Sklerodaktylie sowie eine ILD, die der Muskelsymptomatik vorausgehen kann. Die Muskelschwäche ist typischerweise proximal betont. Häufig bestehen Merkmale der Kollagenose bereits zum Zeitpunkt der Myositisdiagnose (12,13).
Serologisch finden sich häufig myositisassoziierte Autoantikörper (siehe Tabelle 1), die Hinweise auf den klinischen Phänotyp und mögliche Organmanifestationen geben können (14).

Myositisassoziierte Autoantikörper (MAA)

Autoantikörper	Typische Assoziation
Anti-TRIM21/Ro52 Anti-TROVE2/Ro60	Overlap-Myositis, ASyS und andere Kollagenosen
Anti-U1-RNP	Overlap-Myositis, Mischkollagenose
Anti-Ku	Overlap-Myositis, Sklerodermie-Myositis-Overlap
Anti-PM/Scl	Overlap-Myositis, Sklerodermie-Myositis-Overlap

Antisynthetase-Syndrom
Das Antisynthetase-Syndrom (ASyS) wird von einigen Autoren dem Spektrum der OM zugeordnet, aufgrund seines charakteristischen klinisch-serologischen Phänotyps jedoch zunehmend als eigenständige Subgruppe der IIM betrachtet (15,16). Kennzeichnend ist das gemeinsame Auftreten von Myositis, ILD und Arthritis. Weitere typische Manifestationen sind Raynaud-Phänomen, Fieber sowie die sogenannten «Mechanic's Hands»; auch DM-ähnliche Hautveränderungen können auftreten. Die Muskelschwäche ist typischerweise symmetrisch, proximal betont und entwickelt sich subakut. Trotz häufig deutlich erhöhter CK-Werte ist die funktionelle Einschränkung der Muskulatur oft nur moderat ausgeprägt. Bei etwa einem Drittel der Betroffenen tritt keine klinisch manifeste Myositis auf. Stattdessen können andere Organmanifestationen im Vordergrund stehen, deren Ausprägung wesentlich durch das vorliegende Autoantikörperprofil beeinflusst wird (17,18).

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
Die immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) ist durch eine rasch progrediente, symmetrische und proximal betonte Muskelschwäche mit häufig stark erhöhten CK-Werten charakterisiert. Der Verlauf ist typischerweise subakut über Wochen bis Monate, mit bevorzugter Beteiligung der Becken- und Oberschenkelmuskulatur (19,20). Im Gegensatz zu DM und ASyS zeigt die IMNM meist eine isolierte Muskelbeteiligung; extramuskuläre Manifestationen sind selten und meist mild ausgeprägt (19). Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen der fünften und siebten Lebensdekade auf, jüngere Patienten sind oft schwerer betroffen. Häufig besteht eine Assoziation mit Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase(HMGCR)- oder Anti-Signal-Recognition-Particle(SRP)-Antikörpern (20,21).

Einschlusskörpermyositis
Die Einschlusskörpermyositis (IBM) ist durch einen langsam progredienten Verlauf mit typischerweise asymmetrischer Muskelschwäche der distalen oberen und proximalen unteren Extremitäten, teils mit Fussheberschwächen, gekennzeichnet. Charakteristisch ist die selektive Beteiligung der Fingerbeuger und Quadrizepsmuskulatur. Die Erkrankung entwickelt sich meist über Jahre; eine Dysphagie tritt bei bis zu 50% der Betroffenen auf. Die CK-Werte sind variabel und reichen von normal bis moderat erhöht. Extramuskuläre Manifestationen sind selten (22,23). Die IBM ist die häufigste erworbene Myopathie im höheren Lebensalter und betrifft überwiegend Personen über 50 Jahre. Es besteht eine männliche Prädominanz (22,24). Obwohl histologisch entzündliche Veränderungen nachweisbar sind, gilt die IBM heute als Erkrankung mit kombiniert entzündlicher und degenerativer Pathogenese. Neben einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion tragen Störungen der Proteinhomöostase mit Akkumulation fehlgefalteter Proteine zur fortschreitenden Muskeldegeneration bei (25). Trotz histologisch nachweisbarer Entzündungszeichen nimmt die IBM innerhalb der IIM eine Sonderstellung ein, da sie pathogenetisch und therapeutisch von den übrigen Subtypen abweicht und meist nur begrenzt auf immunsuppressive Therapien anspricht (22,23).

Immuncheckpoint-vermittelte Myositis
Eine klinisch zunehmend bedeutsame sekundäre immunvermittelte Myopathie ist die Immuncheckpointinhibitor(ICI)-assoziierte Myositis. Sie tritt als «immune-related adverse event» unter einer Therapie mit PD-1-, PD-L1- oder CTLA-4-Inhibitoren auf und zeigt zahlreiche klinische und histopathologische Überschneidungen mit den IIM, wird aufgrund ihrer bekannten Genese jedoch nicht zu den klassischen IIM gerechnet (26). Die Erkrankung manifestiert sich meist innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn mit proximaler Muskelschwäche, Myalgien und Dysphagie (26). Charakteristisch ist die im Vergleich zu den klassischen IIM häufigere Assoziation mit einer Myokarditis und/oder Myasthenia gravis. Das gleichzeitige Auftreten aller drei Erkrankungen wird als 3M-Syndrom (Myositis, Myokarditis und Myasthenia gravis) bezeichnet und geht mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einher (27,28). Da insbesondere die kardiale Beteiligung prognosebestimmend ist, sollten bei Verdacht auf eine ICI-assoziierte Myositis frühzeitig Troponinbestimmungen, EKG sowie gegebenenfalls eine weiterführende kardiologische Diagnostik erfolgen (29). Die Behandlung umfasst das Pausieren der Immuncheckpointinhibitor-Therapie sowie den Beginn mit hochdosierten Glukokortikoiden. Bei schweren Verläufen sind häufig intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese oder weitere immunsuppressive Therapien erforderlich (27,29).

Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnose der IIM umfasst zahlreiche entzündliche, genetische, metabolische, endokrine und toxische Erkrankungen (siehe Tabelle 2). Da sich viele dieser Erkrankungen mit proximaler Muskelschwäche und erhöhten Muskelenzymen präsentieren können, basiert die Abgrenzung auf der Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor, Autoantikörperdiagnostik, Elektromyografie, Muskel-MRT/-Sonografie, gegebenenfalls Muskelbiopsie, rheumatologischer, kardiologischer und pneumologischer Evaluation. Besondere Aufmerksamkeit sollte einer möglichen Malignomassoziation und bestimmten Autoantikörperprofilen gewidmet werden (1,2,9).

Differenzialdiagnosen der IIM

Differenzialdiagnose	Klinische Hinweise	Abgrenzung zur IIM
Hereditäre Muskeldystrophien	langsam progredient, positive Familienanamnese	Fettumbau/Atrophie im MRT, genetische Diagnostik
Metabolische Myopathien	belastungsabhängige Beschwerden	Stoffwechseldiagnostik, genetische Tests
Endokrine Myopathien	Hypothyreose, Hyperkortisolismus	endokrine Laborparameter
Statinassoziierte Myopathie	Statintherapie	Besserung nach Absetzen; Anti-HMGCR bei IMNM beachten
Infektiöse Myositiden	Fieber, Infektionszeichen	Serologie, Erregerdiagnostik
Myasthenia gravis	fluktuierende Schwäche	normale CK, AChR-/MuSK-Antikörper
(Eosinophile) Autoimmunfasziitis	schmerzhafte Schwellung/Verhärtung der Extremitäten, Bewegungseinschränkung, häufig Eosinophilie	CK normal bis leicht erhöht, MRT mit Faszienödem/-verdickung, Faszienbiopsie diagnostisch
Motoneuronerkrankung	Faszikulationen, Atrophie	neurogenes Muster in der Elektromyografie
(Poly-)Neuropathien	oft distale Schwächen, begleitende Sensibilitätsstörungen, teils asymmetrische Beschwerden, autonome Beteiligung möglich	elektrophysiologischer Nachweis einer Neuropathie

Abkürzungen: IIM: idiopathische inflammatorische Myopathien; MRT: Magnetresonanztomogramm; HMGCR: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; IMNM: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie; AChR: Acetylcholinrezeptor; MuSK: muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase; CK: Creatinkinase

Diagnostik allgemein

Nach ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung erfolgt die weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf eine IIM zunächst laborchemisch mit Bestimmung der Muskelenzyme, insbesondere der CK, Aldolase, Laktatdehydrogenase (LDH) und Transaminasen. Ergänzend erfolgt die Analyse myositisspezifischer und myositisassoziierter Autoantikörper, welche aufgrund ihrer engen Assoziation mit bestimmten klinischen Phänotypen eine zunehmend bedeutende Rolle bei der Subtypisierung, Prognoseeinschätzung, Wahl der Therapie und Erkennung möglicher Organmanifestationen spielen (4,30,31).

Aufgrund klinischer Überschneidungen zwischen den verschiedenen Subtypen erfolgt die Diagnosestellung jedoch weiterhin im Rahmen einer integrativen Beurteilung klinischer, serologischer, elektrophysiologischer, bildgebender und gegebenenfalls histopathologischer Befunde (2,4). Die Elektromyografie (EMG) liefert Hinweise auf ein myopathisches Muster und dient insbesondere der Abgrenzung gegenüber neurogenen Ursachen einer Muskelschwäche (2,4,32). Die Muskel-Magnetresonanztomografie (Muskel-MRT) stellt hierbei eine wichtige Untersuchung dar und ermöglicht sowohl die Erfassung aktiver entzündlicher Veränderungen durch Muskelödeme als auch chronischer struktureller Schäden mit Fettgewebsersatz und Muskelatrophie. Zudem unterstützt sie die Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle (33,34). Weiterhin sind kardiale und pneumologische Evaluationen sowie die Untersuchung der Schluckfunktion von hoher Wichtigkeit. Bei klinischen Hinweisen auf eine Dermatomyositis oder ein Overlap-Syndrom, insbesondere bei Vorliegen eines Raynaud-Phänomens oder kutaner Manifestationen, kann ergänzend eine Nagelfalz-Kapillarmikroskopie durchgeführt werden.

Antikörper-Phänotypisierung

Bei einem relevanten Anteil der Patienten mit IIM lassen sich Autoantikörper nachweisen, die eng mit bestimmten klinischen Phänotypen, Organmanifestationen und prognostischen Faktoren assoziiert sind (21). Dabei wird zwischen myositisspezifischen Autoantikörpern, welche charakteristische Subgruppen der IIM wie das ASyS, die DM oder die IMNM kennzeichnen, und myositisassoziierten Autoantikörpern unterschieden (siehe Tabellen 1 und 3). Myositisassoziierte Autoantikörper treten insbesondere bei Overlap-Syndromen und Kollagenosen mit Muskelbeteiligung auf, können jedoch auch bei isolierten Myositiden nachgewiesen werden (4,31).

Die Bestimmung des Autoantikörperprofils stellt heute einen wichtigen Bestandteil der Diagnostik und Subklassifikation der IIM dar. Aufgrund variierender Sensitivität und Spezifität der verfügbaren Immunoassays sollten serologische Befunde jedoch stets im Kontext der klinischen Präsentation sowie weiterer diagnostischer Verfahren interpretiert werden (2,31,35). Das jeweilige Antikörperprofil kann zudem Hinweise auf mögliche Organmanifestationen geben und sollte die weitere Diagnostik beeinflussen, beispielsweise hinsichtlich des Screenings auf eine ILD beim ASyS oder bei Anti-Melanom-Differenzierungsantigen-5(MDA5)-positiver DM (2,31).

Bestimmte Autoantikörper sind zudem mit einem erhöhten Malignomrisiko assoziiert. Insbesondere bei erwachsenen Patienten mit DM sowie Nachweis von Anti-TIF1-γ- oder

Myositisspezifische Autoantikörper (MSA)

Subgruppe	Autoantikörper
Dermatomyositis (DM)	Anti-Mi-2, Anti-TIF-1-γ, Anti-SAE, Anti-NXP2, Anti-MDA5
Antisynthetase-Syndrom (ASyS)	Anti-Jo-1, Anti-EJ, Anti-OJ, Anti-Zo, Anti-Ha, Anti-KS, Anti-PL-7**, Anti-PL-12**
Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)	Anti-SRP, Anti-HMGCR
Einschlusskörper-myositis (IBM)	Anti-cN1A*

* Anti-cN1A ist mit der Einschlusskörper-myositis assoziiert, besitzt jedoch eine eingeschränkte Spezifität und kann auch bei anderen Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden.
** Bei Anti-PL-7 und Anti-PL-12 besteht eine häufigere Assoziation mit ILD.

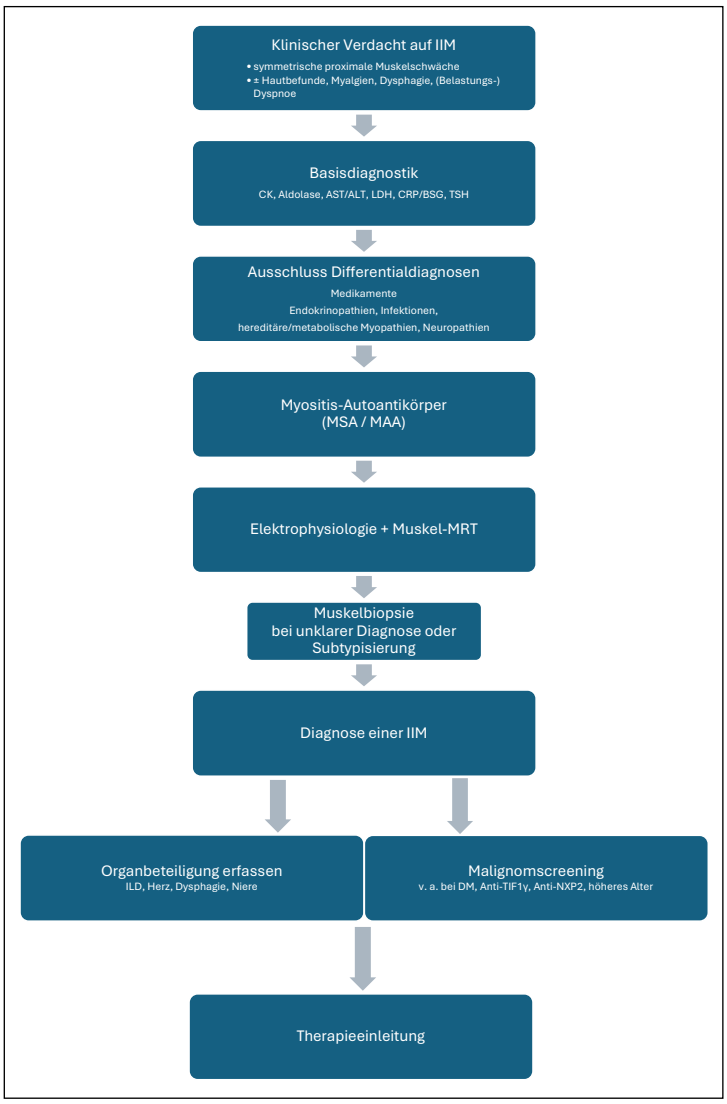


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus
Abkürzungen: IIM: idiopathische inflammatorische Myopathie; CK: Creatinkinase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; LDH: Laktatdehydrogenase; CRP: C-reaktives Protein; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; MSA: myositisspezifische Autoantikörper; MAA: myositisassoziierte Autoantikörper; MRT: Magnetresonanztomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; DM: Dermatomyositis

Anti-NXP2-Antikörpern sollte daher ein risikoadaptiertes Tumorscreening erfolgen. Die aktuellen Empfehlungen der International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) berücksichtigen neben dem Antikörperprofil auch Alter, Geschlecht und weitere klinische Risikofaktoren bei der Entscheidung über Umfang und Intensität der Tumorsuche (9).

Elektrophysiologie

Die Elektrophysiologie liefert ergänzende Hinweise auf eine Myopathie. Im EMG zeigt sich typischerweise ein myopathisches Muster mit kurzdauernden, niedrigamplitudigen Potenzialen motorischer Einheiten sowie teilweise nachweisbarer Spontanaktivität. Das EMG unterstützt insbesondere die Abgrenzung gegenüber neurogenen Ursachen einer Muskelschwäche, ist jedoch nicht spezifisch für einzelne Myositisformen. Bei Verdacht auf ein Overlap-Syndrom mit neuromuskulärer Übertragungsstörung können ergänzende neurophysiologische Untersuchungen sinnvoll sein (1,2,4).

Bildgebende Diagnostik

Die Muskel-Magnetresonanztomografie (Muskel-MRT) stellt die bevorzugte bildgebende Methode bei Verdacht auf eine IIM dar und besitzt eine hohe Sensitivität für Zeichen aktiver Entzündung sowie chronischer struktureller Veränderungen (4). Charakteristisch ist der Nachweis eines Muskelödems in T2-gewichteten beziehungsweise STIR-Sequenzen als Hinweis auf eine aktive entzündliche Muskelbeteiligung (36), während Fettgewebsersatz und Muskelatrophie in T1-gewichteten Sequenzen Ausdruck eines chronischen Muskelschadens sind. Darüber hinaus kann die MRT zur Abgrenzung von Differenzialdiagnosen beitragen. Hereditäre Muskeldystrophien zeigen beispielsweise häufig eine ausgeprägte fettige Degeneration und Muskelatrophie ohne ausgeprägtes entzündliches Ödem. Zudem können charakteristische Verteilungsmuster der Muskelbeteiligung Hinweise auf bestimmte IIM-Subtypen geben und zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle beitragen (37). Eine aktuell noch ergänzende, aber zunehmend wichtige Rolle spielt auch die Muskelsonografie,

welche ebenfalls zur Identifikation einer Biopsiestelle beitragen, potenziell aber auch als nicht invasiver Verlaufsparameter genutzt werden kann (38).

Muskelbiopsie

Die Muskelbiopsie ist weiterhin eine wichtige diagnostische Untersuchung bei IIM und ermöglicht die histopathologische Einordnung der verschiedenen Myositisformen. Durch die zunehmende Bedeutung von Autoantikörperprofilen und Muskel-MRT wird die Diagnose heute jedoch zunehmend anhand einer Kombination klinischer, serologischer und bildgebender Befunde gestellt. Bei eindeutiger klinischer Präsentation mit passendem Autoantikörperprofil ist eine Biopsie daher nicht in jedem Fall erforderlich. Einen besonderen Stellenwert besitzt sie weiterhin bei diagnostischer Unsicherheit und seronegativen Patienten sowie zur Abgrenzung von Differenzialdiagnosen, insbesondere bei Verdacht auf eine Einschlusskörpermyositis (IBM) (4,9,12).

Therapie

Die Therapie der IIM verfolgt das Ziel, die entzündliche Aktivität rasch zu kontrollieren, irreversible Muskel- und andere Organschäden zu verhindern sowie die körperliche Funktion und Lebensqualität langfristig zu erhalten. Die Behandlung richtet sich nach dem jeweiligen Subtyp der IIM, der Krankheitsaktivität sowie dem Vorliegen extramuskulärer Manifestationen, insbesondere einer ILD oder kardialen Beteiligung (3,4).

Glukokortikoide stellen weiterhin die Grundlage der Erstlinientherapie bei den meisten IIM dar. Bei moderater bis schwerer Erkrankung wird üblicherweise Prednisolon in einer Dosierung von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht täglich eingesetzt. Bei fulminanten Verläufen oder schwerer Organbeteiligung können intravenöse Methylprednisolon-Stosstherapien (250–1000 mg/Tag über drei bis fünf Tage) erforderlich sein. Aufgrund der Nebenwirkungen einer langfristigen Glukokortikoidtherapie wird eine frühzeitige Kombination mit einem steroidsparenden Immunsuppressivum empfohlen (3–5). Bei schweren Verläufen, insbesondere bei ausgeprägter Dysphagie, respiratorischer Beteiligung oder therapierefraktärer Erkrankung, sollten intravenöse Immunglobuline (IVIG) frühzeitig erwogen werden; bei unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide können sie bereits in der Initialtherapie ergänzt werden (12). In besonderen Fällen können IVIG auch als Initialtherapie anstelle von Glukokortikoiden eingesetzt werden (39).

Als konventionelle krankheitsmodifizierende Immuntherapien werden insbesondere Azathioprin und Methotrexat eingesetzt und gelten als Therapie der ersten Wahl zur Steroideinsparung. Mycophenolatmofetil, Tacrolimus oder Ciclosporin stellen wichtige Alternativen dar, insbesondere bei Patienten mit ILD, unzureichendem Therapieansprechen, Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber den Medikamenten der First-Line-Therapien. Die Auswahl des Immunsuppressivums erfolgt individuell unter Berücksichtigung der Organmanifestationen, des Autoantikörperprofils sowie möglicher Begleiterkrankungen (3–5,40).

Bei therapierefraktären Verläufen kommen Biologika und weitere zielgerichtete Therapien zum Einsatz. Für Rituximab konnte insbesondere bei refraktären IIM und bestimmten Autoantikörper-Subgruppen ein klinischer Nutzen gezeigt werden (RIM-Studie), auch wenn der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde und die Evidenz überwiegend aus Subgruppenanalysen und Registerdaten stammt (41,42). Ein möglicher Wirkmechanismus von Rituximab ist die Reduktion autoreaktiver B-Zellen und damit die Bildung krankheitsrelevanter Autoantikörper, die direkt zur Gewebeschädigung beitragen können (43). IVIG stellen insbesondere bei DM, ausgeprägter Dysphagie oder schwerer Muskelschwäche eine etablierte Therapieoption dar. Die randomisierte, plazebokontrollierte ProDERM-Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität sowie Verbesserung der Muskelkraft unter IVIG im Vergleich zu Plazebo und führte zur Zulassung dieser Therapie für die DM (44). Darüber hinaus gewinnen Januskinase(JAK)-Inhibitoren, insbesondere bei anti-MDA5-positiver DM und refraktären kutanen Manifestationen, zunehmend an Bedeutung. Die bisherige Evidenz beruht jedoch überwiegend auf retrospektiven Studien und kleineren prospektiven Kohorten (3,4,45).

Neben der medikamentösen Therapie stellt ein strukturiertes körperliches Training einen essenziellen Bestandteil des Behandlungskonzeptes dar. Mehrere kontrollierte Studien konnten zeigen, dass individuell angepasstes Kraft- und Ausdauertraining auch bei aktiver Erkrankung sicher durchgeführt werden kann und sowohl die Muskelkraft als auch die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität verbessert (46,47). Ergänzend sollten physiotherapeutische, ergotherapeutische und bei Dysphagie logopädische Massnahmen frühzeitig in das Therapiekonzept integriert werden (3,4).

Regelmässige Verlaufskontrollen umfassen die klinische Beurteilung der Muskelkraft, die Bestimmung der CK sowie weiterer Muskelenzyme, die Überwachung extramuskulärer Organmanifestationen und die Erfassung potenzieller therapieassoziierter Nebenwirkungen. Aufgrund des erhöhten Malignomrisikos, insbesondere bei DM und bestimmten myositisspezifischen Autoantikörpern (z.B. Anti-TIF1-γ oder Anti-NXP2), wird zudem ein alters- und risikoadaptiertes regelmässiges Tumorscreening empfohlen (3,4,29).

Therapieausblick

Neben den etablierten immunsuppressiven Therapien gewinnen zielgerichtete Therapieansätze an Bedeutung. So zeigte der duale TYK2-/JAK1-Inhibitor Brepocitinib in der Phase-III-Studie VALOR bei Patienten mit therapierefraktärer DM

Wann sollte an eine IIM gedacht werden?

- Neu aufgetretene oder progrediente proximale Muskelschwäche, insbesondere Schwierigkeiten beim Treppensteigen, Aufstehen aus dem Sitzen oder Überkopfarbeiten.
- Persistierend erhöhte Muskelenzyme (v. a. CK, Aldolase, LDH sowie AST/ALT) ohne andere plausible Ursache.
- Dysphagie, insbesondere wenn sie zusammen mit Muskelschwäche oder erhöhten Muskelenzymen auftritt.
- Typische Hautmanifestationen (z. B. heliotropes Exanthem, Gottron-Papeln/-Zeichen) oder andere Hinweise auf eine Systemerkrankung wie Raynaud-Phänomen oder entzündliche Arthralgien.
- ILD unklarer Genese, insbesondere in Kombination mit Muskelsymptomen, Hautbefunden oder Autoimmunphänomenen.
- Eine Diskrepanz zwischen ausgeprägter funktioneller Einschränkung und zunächst nur milden Laborveränderungen schliesst eine IIM nicht aus.
- Bei klinischem Verdacht sollte eine frühzeitige rheumatologische oder neuromuskuläre Abklärung erfolgen.

eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität gegenüber Plazebo und stellt damit einen möglichen Therapieansatz dar (4,48). Darüber hinaus rückt die CD19-CAR-T-Zell-Therapie verstärkt in den Fokus der Forschung. Erste klinische Erfahrungen bei therapierefraktären IIM deuten auf das Potenzial einer nachhaltigen Krankheitskontrolle hin, jedoch ist die Evidenz derzeit noch begrenzt, sodass der Einsatz auf klinische Studien und spezialisierte Zentren beschränkt bleibt (49,50). Insgesamt verdeutlichen diese Entwicklungen den Wandel von einer unspezifischen Immunsuppression hin zu einer zunehmend personalisierten Therapie, bei der Biomarker und Autoantikörperprofile künftig eine gezieltere Therapieauswahl ermöglichen könnten (4). □

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Maria Janina Wendebourg
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
E-Mail: janina.wendebourg@usb.ch

Interessenlage: Die Autorinnen haben keine Interessenskonflikte anzugeben

MERKPUNKTE

- IIM sind heterogene autoimmune Systemerkrankungen mit muskulären und extramuskulären Manifestationen.
- Die Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor mit Autoantikörpern, Elektrophysiologie, Muskelbildgebung und ggf. Muskelbiopsie ermöglicht die präzise Diagnosestellung und Subklassifikation.
- Die Bestimmung myositisspezifischer und myositisassoziierter Autoantikörper unterstützt die Subklassifikation und Risikoeinschätzung insbesondere bei Overlaps.
- Eine ILD und andere Organmanifestationen beeinflussen Prognose und Therapie wesentlich und sollten frühzeitig erkannt werden.
- Insbesondere bei DM besteht ein erhöhtes Risiko für assoziierte Malignome; eine risikoadaptierte Tumorsuche ist wichtiger Bestandteil der Abklärung.
- Die IBM stellt aufgrund ihres charakteristischen klinischen Verlaufs und des meist fehlenden Ansprechens auf Immunsuppression eine wichtige Differenzialdiagnose dar.
- Eine frühe Diagnose und interdisziplinäre Betreuung verbessern die diagnostische Sicherheit und ermöglichen eine rasche Einleitung einer adäquaten Therapie.

Referenzen:
1. Lemmer D et al.: Idiopathische inflammatorische Myopathien. Z Für Rheumatol. 2024;83(6):471-484. doi:10.1007/s00393-024-01523-w
2. Allenbach Y, Benveniste O: Inflammatory Myopathies. N Engl J Med. 2026;394(19):1925-1938. doi:10.1056/NEJMra2415426
3. Oldroyd AGS et al.: British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group: British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. Rheumatology. 2022;61(5):1760-1768. doi:10.1093/rheumatology/keac115
4. Lundberg IE et al.: Idiopathic inflammatory myopathies. Nat Rev Dis Primer. 2021;7(1):86. doi:10.1038/s41572-021-00321-x
5. Schmidt J: Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):109-129. doi:10.3233/JND-180308
6. Mariampillai K et al.: Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. JAMA Neurol. 2018;75(12):1528-1537. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2598
7. Meyer A et al.: Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology. 2015;54(1):50-63. doi:10.1093/rheumatology/keu289
8. Lundberg IE et al.: 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol. 2017;69(12):2271-2282. doi:10.1002/art.40320
9. Oldroyd AGS et al.: International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative. Nat Rev Rheumatol. 2023;19(12):805-817. doi:10.1038/s41584-023-01045-w
10. DeWane ME et al.: Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):267-281. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.1309
11. Lundberg IE et al.: EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1955-1964. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211468
12. Oldroyd A et al.: Idiopathic inflammatory myopathies – a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. Clin Med. 2017;17(4):322-328. doi:10.7861/clinmedicine.17-4-322
13. Lundberg IE et al.: Classification of myositis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(5):269-278. doi:10.1038/nrrheum.2018.41
14. Ghirardello A et al.: Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. Autoimmun Highlights. 2014;5(3):69-75. doi:10.1007/s13317-014-0060-4

Vollständige Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.psychatrie-neurologie.ch