

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Datenanalyse zur Charakterisierung von
Patienten mit Dermatomyositiden anhand zweier
Klassifizierungssysteme

Retrospective data analysis to characterize patients with
dermatomyositides using two classification systems

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Zoske

aus Berlin

Datum der Promotion: 03. Dezember 2021

Vorwort

„Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht bei:
Clinical Rheumatology am 09.06.2021“

Zoske J., Schneider U., Siegert E., Kleefeld F., Preuße C., Stenzel W., Hahn K.,
Performance of ENMC and EULAR/ACR classification systems applied to a single tertiary
center cohort of dermatomyositis patients: A retrospective study. [submitted]

*Beitrag im Einzelnen: Entwicklung des Studiendesigns; Retrospektive Datenerfassung,
Analyse und Interpretation der Daten sowie Darstellung der Ergebnisse, Formulierung der
Publikation*

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Tabellenverzeichnis | 6 |
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| Zusammenfassung..... | 9 |
| Abstract..... | 11 |
| 1 Einleitung | 13 |
| 1.1 Historischer Wandel im Überblick..... | 13 |
| 1.2 „ENMC“- und „EULAR/ACR“-Klassifizierungsset..... | 16 |
| 1.3 Antikörper in der Übersicht..... | 23 |
| 1.4 Vergleich „ENMC“- und „EULAR/ACR“-Klassifizierungsset..... | 26 |
| 1.5 Fragestellung..... | 30 |
| 2 Methoden..... | 30 |
| 2.1 Datenschutz und Ethikvotum..... | 30 |
| 2.2 Ablauf der Studie..... | 31 |
| 2.2.1 Phase I (Erfassung der Ausgangskohorte) | 32 |
| 2.2.2 Phase II (Datenerhebung)..... | 32 |
| 2.2.3 Phase III (Fokussierung auf Dermatomyositis)..... | 35 |
| 2.2.4 Phase IV (Definition der zu analysierenden Dermatomyositis-Kohorte und Nachkontrolle) | 35 |
| 2.2.5 Phase V (Zuordnung nach ENMC und EULAR/ACR) | 37 |
| 2.3 Statistik..... | 38 |
| 3 Ergebnisse | 39 |
| 3.1 Patient*innencharakteristika allgemein..... | 39 |
| 3.2 Ergebnisse des Screenings..... | 40 |
| 3.2.1 Klinische Parameter | 40 |
| 3.2.2 Histopathologie | 42 |
| 3.2.3 Creatinkinase/Myoglobin | 47 |
| 3.2.4 Antikörper-Diagnostik..... | 47 |
| 3.2.5 Weitere Diagnostikverfahren und Organbeteiligungen..... | 49 |
| 3.2.6 Tumorassoziation..... | 51 |
| 3.3 Ergebnisse der Klassifizierungssets..... | 52 |
| 3.3.1 Klassifizierung nach ENMC-Kriterien (2003 / 2018 / im Vergleich) | 53 |
| 3.3.2 Klassifizierung nach EULAR/ACR (2017) | 54 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3.3 Die Klassifizierungssets im Vergleich..... | 55 |
| 3.4 Vergleich an Fallbeispielen | 59 |
| 3.4.1 Fallbeispiel: Typische DM (eindeutig nach ENMC sowie EULAR/ACR)..... | 59 |
| 3.4.2 Fallbeispiel: Eindeutig ENMC, unklar EULAR/ACR..... | 59 |
| 3.4.3 Fallbeispiel: Unklar ENMC, eindeutig EULAR/ACR | 61 |
| 4 Diskussion | 62 |
| 4.1 Stellenwert der Diagnostikverfahren und ihrer Funktionen | 62 |
| 4.2 Vor- und Nachteile der Klassifizierungssysteme | 66 |
| 4.3 Vergleich der Klassifizierungsergebnisse | 70 |
| 4.4 Grenzen der Studie | 71 |
| 4.5 Idealvorstellung der Klassifikation | 72 |
| 5 Literaturverzeichnis | 75 |
| Eidesstattliche Versicherung | 79 |
| Lebenslauf..... | 80 |
| Danksagung | 81 |
| Bescheinigung Statistik..... | 83 |

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Studie

Abbildung 2: Übersicht zur Datenerhebung

Abbildung 3: Übersicht der Klassifizierungskategorien bezüglich der Dermatomyositis

Abbildung 4: Muskelbiopsie-Ergebnisse bezogen auf die vier Domänen pathologischer Myositis-Merkmale

Abbildung 5: Abbildung zur Übersicht des myopathischen Gewebsbilds

Abbildung 6: Abbildung zur immunologischen Entzündungsreaktion und der Infiltration entzündlicher Infiltrate

Abbildung 7: Abbildung zur vaskulären Beteiligung

Abbildung 8: Abbildung zur muskulären Beteiligung

Abbildung 9: Autoantikörpernachweis im Überblick

Abbildung 10: Ergebnisse der Diagnoseverfahren im Überblick

Abbildung 11: Antikörpervorkommen mit/ohne Tumorkommen

Abbildung 12: Boxplot zum Vergleich ENMC (2003) und EULAR/ACR-Score (2017)

Abbildung 13: Übersicht der Befundparameter bezüglich der Idealvorstellung zur DM-Diagnostik

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht ICD 10-Codes

Tabelle 2: Ergebnisse der Datenerhebung im Überblick

Tabelle 3: Kombinationen der Klassifizierungssets ENMC (2003) und ENMC (2018)

Tabelle 4: Kombinationen der Klassifizierungssets ENMC (2003) und EULAR/ACR (2017)

Tabelle 5: Übersicht über die Klassifizierung der Fallpatient*innen

Tabelle 6: Übersicht Fallbeispiel a) Pat.-Nr. 1 / b) Pat.-Nr. 35 / c) Pat.-Nr. 51

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|-------|---|---|
| ACR | - | Amerikanisches Fachkollegium für Rheumatologie (engl. „American College of Rheumatology“) |
| ADM | - | Amyopathische Dermatomyositis |
| Ak | - | Antikörper |
| CK | - | Kreatinkinase |
| DM | - | Dermatomyositis |
| EKG | - | Elektrokardiographie |
| ENMC | - | Europäisches neuromuskuläres Zentrum (engl. „European Neuro Muscular Centre“) |
| EULAR | - | Europäische Liga gegen Rheuma (engl. „European League Against Rheumatism“) |
| HMGCR | - | 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA Reduktase |
| IBM | - | Einschlüßkörpermyositis (engl. „Inclusion Body Myositis“) |
| IMNM | - | Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie |
| Lufo | - | Lungenfunktionsdiagnostik |
| MAC | - | Makrophagen-Angriffs-Komplex |
| mgl. | - | möglich |
| MRT | - | Magnetresonanztomographie |

| | | |
|------|---|--|
| PET | - | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PM | - | Polymyositis |
| PmE | - | Potenzial motorische Einheit |
| q1 | - | Erstes Quartil |
| q3 | - | Drittes Quartil |
| SMA | - | Spinale Muskelatrophie |
| SRP | - | Signalerkennungspartikel |
| STIR | - | Short-Tau-Inversion-Recovery(-Sequenz) |
| TRI | - | Tubuloretikuläre Inklusionen |

Zusammenfassung

Das Thema der Diagnostik und der Klassifizierung von idiopathisch inflammatorischen Myopathien wird seit langem diskutiert und weiterentwickelt. Vor allem in den vergangenen beiden Jahrzehnten sind dabei zunehmend neue Klassifizierungsansätze entstanden, welche in unterschiedlichem Maße eine Fokussierung und Wertung der möglichen diagnostischen Mittel vornehmen. So steht dabei das lange etablierte Verfahren der histopathologischen Untersuchung von Muskelbiopsaten, sowie die laborchemische Bestimmung von Myositis-spezifischen Antikörpern im Vordergrund dieser Diskussion. Die Ansätze der Forschungsgemeinschaften nach ENMC und EULAR/ACR sind charakterisierend für die aktuellen Überlegungen im Bereich der Forschung, Diagnostik und Klassifizierung der IIM. Die in dieser Studie thematisierte retrospektive Anwendung der beiden Systeme wurde mit unterschiedlichen Zielen durchgeführt. Zum einen sollten Aussagen zur Anwendung, Praktikabilität sowie zu Vor- und Nachteilen getroffen und zum anderen die Diagnostikverfahren der Muskelbiopsie und Antikörperdiagnostik in Wichtigkeit und Aktualität gegeneinander abgewogen werden.

Wir untersuchten in einer retrospektiven Datenanalyse 30 Patient*innen mit dokumentierter Dermatomyositis-Diagnose, auf welche sich die Klassifizierungsansätze anwenden ließen. Die Krankengeschichten wurden hinsichtlich der klinischen Symptomatik sowie der Diagnostikbefunde untersucht und die Untersuchungsergebnisse im Sinne der Klassifizierungssysteme ausgewertet. Ein Fokus lag dabei auf der Muskelbiopsie- sowie der Antikörper-Untersuchung.

Der Vergleich der beiden Systeme war hinsichtlich ihrer Übereinstimmung nur teilweise möglich. Hier konnte nur eine „ausreichende“ Übereinstimmung ($\kappa=0,400$ / $\kappa=0,324$) gezeigt werden. Weiterhin lag ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Unterklassen des ENMC in Bezug auf den EULAR/ACR-Score vor ($p=0,004$). Die Praktikabilität der retrospektiven Anwendung konnte in beiden Fällen als gut, jedoch vorteilhaft im Sinne des EULAR/ACR-Ansatzes, beschrieben werden.

Auch der systematische Vergleich der Antikörperdiagnostik gegenüber der Muskelbiopsie wies einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,021$). Im Kreuzvergleich zeigte sich, dass fast bei der Hälfte aller Patient*innen eine Muskelbiopsie durchgeführt wurde, jedoch keine adäquate Antikörperdiagnostik. Andersherum waren es nur 10%.

Die Studienergebnisse unterstützen die Aussage, dass der Antikörperdiagnostik aktuell nicht die gleiche Bedeutsamkeit wie der Muskelbiopsie beigemessen wird. Weiterhin lässt

sich festhalten, dass sich die beiden Klassifizierungssysteme vielseitig ähneln, jedoch aufgrund eines unterschiedlichen Fokus sowie struktureller Differenzen in den Ergebnissen unterscheiden. Es bedarf daher des weiteren Vergleichs der beiden Systeme in prospektiven Studien. Weiterhin muss die Etablierung der Antikörperbestimmung in der Myositis-Diagnostik abgewartet werden.

Abstract

The topic of diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies has been discussed and developed for a long time. Particularly in the past two decades, new classification approaches have increasingly emerged, which to varying degrees focus on and evaluate the possible diagnostic means. Thus, the long-established procedure of histopathological examination of muscle biopsies, as well as the laboratory determination of myositis-specific antibodies, are at the forefront of this discussion. The approaches of the ENMC and EULAR/ACR research communities are characteristic of current thinking in the area of research, diagnosis, and classification of IIM. The retrospective application of the two systems addressed in this study was conducted with different objectives. On the one hand, statements on the application, practicability, and advantages and disadvantages were to be made, and on the other hand, the diagnostic procedures of muscle biopsy and antibody diagnostics were to be weighed against each other in importance and topicality.

In a retrospective data analysis, we examined 30 patients with a documented diagnosis of dermatomyositis to whom the classification approaches could be applied. The medical records were examined with respect to clinical symptoms as well as diagnostic findings, and the examination results were evaluated in terms of the classification systems. One focus was on the muscle biopsy as well as the antibody examination.

The comparison of the two systems was only partially possible with regard to their agreement. Here, only a "sufficient" agreement ($\kappa=0.400$ / $\kappa=0.324$) could be shown. Furthermore, there was a significant difference between the individual subclasses of the ENMC with regard to the EULAR/ACR score ($p=0.004$). The practicality of retrospective application could be described as good in both cases, but beneficial in terms of the EULAR/ACR approach.

Systematic comparison of antibody diagnostics versus muscle biopsy also showed a significant difference ($p=0.021$). Cross-comparison showed that almost half of all patients had muscle biopsy but not adequate antibody diagnostics. The other way around, only 10% did.

The study results support the statement that antibody diagnostics are not currently given the same importance as muscle biopsy. Furthermore, it can be stated that the two classification systems are similar in many ways but differ in results due to a different focus as well as structural differences. Therefore, further comparison of the two systems in prospective

studies is needed. Furthermore, the establishment of antibody determination in myositis diagnostics must be awaited.

1 Einleitung

1.1 Historischer Wandel im Überblick

Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM) sind heterogene Erkrankungen, die durch eine Inflammation im Muskel und daraus resultierend einer Muskelschwäche gekennzeichnet sind (1). Häufig, jedoch nicht immer, handelt es sich dabei um inflammatorische Systemerkrankungen mit Beteiligung anderer Organe z.B. der Haut, Gelenke, Lunge oder aber dem Herzen. In Abhängigkeit vom klinischen Phänotyp, dem histomorphologischen Befund und der Mitbeteiligung anderer Organe werden verschiedene Subtypen klassifiziert. Dazu gehören die Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM) des Kindes- und des Erwachsenenalters, Einschlusskörpermyositis (IBM) und seit ca. 15 Jahren auch die immunvermittelte nekrotisierende Myositis (IMNM) sowie die Anti-Synthetase Syndrom-assoziierte Myositis (2-4). Die Subtypen unterscheiden sich sowohl bezüglich des therapeutischen Ansprechens, als auch der Prognose der Erkrankung, sodass eine klare Zuordnung von erheblicher klinischer Relevanz ist.

Historisch unterliegen die Klassifizierungen einem dynamischen Prozess, welcher sich vor allem durch Neuerkenntnisse im Bereich der Immunologie und Pathologie begründet. Beides hat über die Jahrzehnte zu zahlreichen Einteilungsversuchen mit unterschiedlichem Fokus geführt.

Eine weithin akzeptierte Grundlage stellt die Beschreibung von Bohan & Peter aus dem Jahr 1975 dar (5, 6). Sie definierten erstmalig die Notwendigkeit einer klaren Klassifizierung zum Zwecke der Erstellung homogener Fallgruppen für prospektive, aber auch retrospektive Studien. Bohan und Peter definierten auf der Basis einer Expertenmeinung 5 Subtypen: Polymyositis, Dermatomyositis, juvenile Dermatomyositis, Overlap-Myositis und die Tumor-assoziierte Myositis. Die Einschlusskörpermyositis wurde von ihnen noch nicht berücksichtigt. Für die Diagnose einer Polymyositis und Dermatomyositis stellten sie fünf Hauptkriterien auf, die noch heute in angepasster Form teilweise ihre Anwendung finden (5).

Das **erste Kriterium** ist die symmetrische Schwäche der Gliedergürtelmuskulatur und der vorderen Nackenbeugemuskeln, die über Wochen bis Monate fortschreitet. Eine Dysphagie oder Beteiligung der Atemmuskulatur ist fakultativ. Das **zweite Kriterium** bezieht sich auf die Histopathologie. In der Muskelbiopsie muss dabei der Nachweis von Typ-I und II-Muskelfasernekrosen sowie Myophagozytosen bei gleichzeitiger Regeneration erbracht

werden. Die Atrophien zeigen typischerweise ein perifaszikuläres Verteilungsmuster. Eine Variation der Fasergrößen und ein oft perivaskulär lokalisiertes inflammatorisches Exsudat sind obligat. Auf die laborchemischen Parameter wird im **dritten Kriterium** verwiesen. Hier ist eine Erhöhung der Skelettmuskel-Enzyme im Serum, insbesondere der Kreatinkinase (CK) und häufig Aldolase und sekundär der Transaminasen und der Laktat-Dehydrogenase (LDH), zu diagnostizieren. Das **vierte Kriterium** beschreibt die elektromyographische Triade aus kurzen, niedrigamplitudigen, polyphasischen motorischen Einheiten, Fibrillationen, positiven scharfen Wellen und hochfrequenten komplex repetitiven Entladungen. Das **fünfte Hauptkriterium** bezieht sich auf die dermatologischen Auffälligkeiten, die pathognomonisch für die Dermatomyositis sind und sich entsprechend nicht bei Patient*innen mit Polymyositis finden. Diese beinhalten eine heliotrope Verfärbung der Augenlider mit periorbitalem Ödem, einer schuppigen, erythematösen Dermatitis über dem Handrücken (insbesondere der Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenke, Gottron-Zeichen) und Beteiligung der Knie, Ellenbogen und medialen Knöchel, sowie des Gesichts, des Halses und des oberen Rumpfes.

Anhand dieser 5 Hauptkriterien differenzieren Bohan & Peter die Diagnosen nach ihrer Aussagekraft wie folgt (5): Als „sicher“ wird die Diagnose bezeichnet, wenn bei Verdacht einer DM drei oder vier der Hauptkriterien und obligat zusätzlich die typischen dermatologische Auffälligkeiten zu beobachten sind. Im Falle einer PM müssen alle vier Hauptkriterien, ausgenommen der Hauterscheinungen, vorhanden sein. „Wahrscheinlich“ ist die Diagnose beim Vorliegen von zwei Hauptkriterien mit zusätzlichem Hautbefund bei einer DM bzw. drei Kriterien ohne Hauterscheinungen bei einer PM. Kann lediglich ein Hauptkriterium im Zusammenhang mit dem Hautausschlag bzw. zwei Kriterien ohne Ausschlag befundet werden, so wird die Diagnose als „mögliche DM/PM“ eingestuft. Wie schon ersichtlich, stellt das fünfte Hauptkriterium des dermatologischen Befundes das Unterscheidungsmerkmal zwischen einer DM und PM dar.

Darüber hinaus schufen Bohan & Peter ein Klassifizierungssystem, welches die Unterteilung in fünf verschiedene Subtypen ermöglichte. Ziel war es sowohl eine klare Abgrenzung der PM gegenüber der DM zu formulieren als auch allgemein homogene Fallgruppen zu schaffen. Vorteile sollte dies vor allem in der wissenschaftlichen Betrachtung der Krankheitsphänotypen bringen und eine auf lange Sicht patient*innenindividuelle Therapie ermöglichen. Folgende Subtypen wurden von ihnen formuliert (5):

Die **primäre, idiopathische Polymyositis** erscheint dabei typischerweise in Form einer symmetrischen proximalen Muskelschwäche, welche über Wochen bis Monate bis hin zu Jahren fortschreitet. Dabei können Perioden mit spontanen Exazerbationen aber auch Phasen der Remission auftreten. Die Symptomatik kann von einer Dysphagie und Atemmuskelschwäche begleitet sein. Viszerale Beteiligungen können in Form einer interstitiellen Pneumonitis, Dünndarm- und distalen Ösophagus-Hypomotilität sowie Herzrhythmusstörungen vorliegen. Der zweite Subtyp der **primären, idiopathischen Dermatomyositis** grenzt sich durch den typischen dermatologischen Befund ab. Der klassische Hautausschlag umfasst eine lilafarbene Verfärbung der oberen Augenlider mit periorbitalem Ödem und Gottron-Zeichen. Dies umfasst Erytheme, Schuppungen, Hautatrophien und dunkelrote Flecken oder linearen Streifen an typischen Lokalisationen. Aufbauend auf diesen beiden Subtypen unterscheiden sich die restlichen drei durch das zusätzliche Vorhandensein bestimmter Nebenbefunde. Der dritte Subtyp der **Dermatomyositis (oder Polymyositis) in Verbindung mit Neoplasien** ist charakterisiert durch die zusätzliche Diagnose von tumorösen Veränderungen. Die **juvenile Dermatomyositis (oder Polymyositis) in Verbindung mit einer Vaskulitis** beschreibt den vierten Subtyp. Der Ausbruch kann dabei akut oder schleichend sein und zeichnet sich meist mit Schwäche, Steifheit und leichter Ermüdbarkeit ab. Die nekrotisierende Vaskulitis unterscheidet die juvenile Form sowohl klinisch als auch pathologisch. Initial zeigt sich eine beginnende Proliferation in kleinen Blutgefäßen, Thrombosen und multiplen Infarkte. Der letzte Subtyp beschreibt eine **Polymyositis oder Dermatomyositis mit einer oder mehreren assoziierten Kollagen-Gefäßkrankungen**. Ab dem Vorliegen von mindestens zwei etablierten Krankheitsbildern wird von einem Overlap-Syndrom gesprochen. Dabei können im Verlauf einer Myositis mehrere Bindegewebserkrankungen auftreten. Häufig vorkommende Bindegewebserkrankungen sind die progressive systemische Sklerose, aber auch der systemische Lupus erythematoses, die rheumatoide Arthritis, Polyarthritits oder das Sjögren-Syndrom (5).

Durch ihre Beschreibung der klinischen Charakteristika und der Klassifizierung in die Subtypen, schufen sie die Grundlage für die Entwicklung der Myositiden. Noch heute sind die Kernaussagen ihrer Kriterien Bestandteil unterschiedlichster Klassifizierungssysteme. Mit den Jahren entstanden durch histopathologischen Erkenntnisgewinn und damit assoziiert Reevaluationen von Muskelbiopsien als auch Neuentdeckungen von Antikörpern in der Immunologie viele Klassifizierungssets (7). Dieser Prozess beinhaltetete

unterschiedliche Meinungsbildungen. Während sich die Bemühungen einiger Forscher auf Neuerkenntnisse im Bereich histopathologischer Untersuchungen und daraus abgeleiteter pathophysiologischer Mechanismen fokussierten, konzentrierten sich andere auf neu entdeckte und beschriebene Myositis-spezifische Autoantikörper (MSA). Dabei konnte bislang kein für die klinische Routine anwendbarer breiter Konsens erreicht werden, was zu diagnostischer Unsicherheit im aktuellen klinischen Alltag bei vielen Ärzten führt. Diese äußert sich insbesondere bei denen, die sich nicht tagtäglich mit den neuesten Erkenntnissen auseinandersetzen und die klare Leitlinien benötigen.

Zwei Fachgruppen können aus meiner Sicht als Meinungsbilder bezeichnet werden. Dazu zählt sowohl das „European Neuro Muscular Centre“, kurz ENMC, als auch eine Gruppierung aus Rheumatologen aus der Gesellschaft des „American College of Rheumatology“ (ACR) und des „European League Against Rheumatism“ (EULAR). Beide Ansätze sollen in den folgenden Kapiteln thematisiert werden.

1.2 „ENMC“- und „EULAR/ACR“-Klassifizierungsset

Beide Klassifizierungssets repräsentieren aus heutiger Sicht die unterschiedliche Entwicklung der Klassifizierungsansätze in Hinblick auf die allgemeine Diagnostik sehr gut. Dabei finden sich sowohl zahlreiche Gemeinsamkeiten, jedoch auch Unterschiede zu den Ansätzen von Bohan & Peter aus dem Jahr 1975.

European Neuro Muscular Centre

Das „European Neuro Muscular Centre“ veröffentlichte im Jahr 2003 ein Kriterien-Set hoher Spezifität, welches eine neue Einteilung in verschiedene Subtypen ermöglicht (3). Zum Zweck einer einheitlichen Konsensusklassifikation und der Etablierung eines harmonisierten Auswertungssystems, formulierten sie vier verschiedene, für die Diagnose essenzielle Domänen. Danach wurde die Betrachtung von entzündlichen Infiltraten (1), vaskulären Veränderungen (2), Veränderungen der Muskelfasern (3) und des Bindegewebes (4) als für die histopathologische Begutachtung entscheidende Variablen festgelegt (8). Die basisbildende Klassifizierung von Bohan & Peter schien aufgrund der fortgeschrittenen Forschung im Bereich der Myositiden in mehreren Punkten überholt. Neu definierte Krankheitsentitäten und Assoziationen zu anderen Krankheitsbildern wie bspw.

Tumorassoziationen konnten beschrieben werden (9) und Diagnosefaktoren im Bereich der Klinik und Histopathologie gewannen an neuer Bedeutung. Dieses internationale Gremium aus Spezialisten verschiedenster Fachrichtungen, u.a. der Inneren Medizin, Neurologie und Pathologie verfolgte dabei unterschiedliche Ziele. Zum einen sollte eine auf der Pathogenese basierende Diagnose ermöglicht werden. Zum anderen sollten die verschiedenen Myositis-Subtypen besser gegeneinander und auch gegenüber anderen ähnlichen Krankheitsbildern (sogenannten „mimics“) abgegrenzt werden können. Die Anwendbarkeit zum Zwecke klinischer Studien stand dabei im Vordergrund (3). Es folgten über die Jahre mehrere Modifikationen zuletzt 2018 zur Dermatomyositis (10).

Dabei zeigte sich ein Wandel weg von der ehemaligen Klassifizierung in PM und DM mit oder ohne Neoplasien, Vaskulitiden und Kollagen-Gefäßerkrankungen (5) hin zu klarer definierten Subtypen. Die Kombination und das Vorhandensein klinischer, paraklinischer und histomorphologischer Parameter entscheidet dabei sowohl über den vorliegenden Myositis-Subtyp als auch über den Wahrscheinlichkeitsgrad des tatsächlichen Vorhandenseins. So wurde nun eine eindeutig definierte Subklassifizierung bei gleichzeitiger Angabe des Wahrscheinlichkeitsgrades formuliert. So wurde im Falle einer **Polymyositis** eine Einstufung in „sicher“ und „wahrscheinlich“ vorgenommen (3).

Ein ähnliches Procedere erfolgte im Bereich der **Dermatomyositis** (3). Hier konnte nun zwischen „sicher“, „wahrscheinlich“, „amyopathisch“ und „mögliche DM ohne Dermatitis“ unterschieden werden. Eine „**sichere DM**“ stellt dabei die typische Erscheinungsform der Dermatomyositis dar. Definiert wird sie klinisch durch die Kombination des Eintrittsalters über dem 18. Lebensjahr, einem subakuten oder schleichenden Verlauf, einem symmetrisch proximalen Schwächemuster und den DM-typischen Hauterscheinungen. Des Weiteren muss die histologische Untersuchung der Muskelbiopsie eine perifaszikuläre Atrophie zeigen. Der direkte Vergleich zu der „**wahrscheinlichen DM**“ ergibt einen Unterschied in Bezug auf den Muskelbiopsiebefund und die Ergänzung durch weitere Laborkriterien. So muss der Biopsiebefund MAC-Ablagerungen auf kleinen Blutgefäßen, eine allgemein reduzierte Kapillardichte, tubuloretikuläre Einschlüsse in Endothelzellen oder MHC-1-Expressionen in perifaszikulären Fasern zeigen (eine Auffälligkeit reicht). Zusätzlich sollten perivaskuläre oder perimysiale Entzündungszellinfiltrate vorhanden sein. In Bezug auf die anderen Laborkriterien werden typisch-auffällige EMG, MRT oder Ak-Befunde mit einbezogen. Die beiden anderen DM-Subklassen sind hier abzugrenzen und geben keine Auskunft zu der Klassifizierungswahrscheinlichkeit, sondern zum Vorliegen einer speziellen

Krankheitsentität der Myositis-Erkrankung: Eine „**amyopathische DM**“ wird dabei durch einen DM-typischen Hautausschlag ohne objektive Muskelschwäche bei normaler Serum-CK und unauffälligem EMG beschrieben. Im Falle des Vorliegens einer Muskelbiopsie wären keine histomorphologischen Charakteristika einer Dermatomyositis vorhanden. Eine „**mögliche DM ohne Dermatitis**“ bezeichnet Patient*innen ohne Vorliegen der DM typischen dermatologischen Veränderungen, jedoch mit Vorhandensein aller Diagnosekriterien.

Zwei Entitäten, die der „**unspezifischen Myositis**“ und der „**immunvermittelten nekrotisierenden Myositis**“ (IMNM) wurden neu aufgenommen (3). Dabei kennzeichnet sich Erstere durch das Vorliegen unspezifischer perimysialer oder perivaskulärer Infiltrate, wobei keine diagnostischen Merkmale einer PM oder DM befundet werden können. Die Klinik der „unspezifischen Myositis“ wird charakterisiert durch die typischen Myositis-Symptome des Manifestationsalters nach dem 18. Lebensjahr, dem subakuten und schleichenden Beginn und der vor allem proximalen Muskelschwäche.

Die IMNM hingegen kennzeichnet sich vor allem durch die histopathologische Charakteristik mit zahlreichen nekrotischen Muskelfasern. Entzündungszellen sind dabei perivaskulär nur spärlich vorhanden, MAC-Ablagerungen an kleinen Blutgefäßen oder Kapillaren können beobachtet werden und perimysiale Infiltrate sind nicht erkennbar. Weiterhin ist sie klinisch häufig durch eine unterschiedlich stark betonte proximale Muskelschwäche bei fast immer normalem Hautbefund charakterisierbar. Der Beginn zeigt sich nach dem 18. Lebensjahr mit mehrheitlich subakutem, jedoch progressivem Verlauf.

Ein neuer Klassifizierungsansatz des „European Neuro Muscular Centre“ aus dem Jahr 2018 spezifiziert die Klassifikation der Dermatomyositiden (10). Dabei wird der Ansatz verfolgt, dass bestimmte Autoantikörper spezifisch für eine DM sind und mit einem charakteristischen klinischen Phänotyp assoziiert werden können. Weiterhin besteht ein Konsens darüber, dass im Sinne der DM-spezifischen Antikörper sechs Subtypen unterschieden werden können (10): anti-TIF1 γ DM, anti-NXP2 DM, anti-Mi2 DM, anti-MDA5 DM, anti-SAE DM und die Autoantikörper-negative DM.

Diese sechs DM-Subtypen sind durch unterschiedliche klinische Merkmale und verschiedene zugrundeliegende Krankheitsmechanismen gekennzeichnet. Eine Differenzierung wird durch histomorphologische Unterschiede in den Muskelbiopsien, Differenzen in der dermatologischen Manifestation, aber auch anderen

Krankheitsassoziationen getroffen. So wird die **anti-TIF1 γ -** und **anti-NXP2-positive DM** mit Malignomen assoziiert (9-12). Bezüglich der anti-TIF1 γ -positiven DM zeigen sich histopathologisch oft typische perifaszikuläre Veränderungen der Muskelfasern und MAC-Ablagerungen auf Kapillaren. Das Krankheitsbild der rasch verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankung (RPILD) steht in direktem Zusammenhang mit der **anti-MDA5-positiven DM** (13, 14). Zudem wird bei diesem DM-Subtyp, ähnlich wie bei der **anti-SAE-positiven DM**, der Zusammenhang mit einer leichten oder amyopathischen Muskelschwäche beschrieben (10). Ein typischer Krankheitsphänotyp kann bei der **anti-Mi2-positive DM** mit ausgeprägten Paresen, hoher CK und typisch histopathologischem Bild beschrieben werden (15). Eine Assoziation zu Tumoren bzw. für paraneoplastische Myositiden wird für anti-Mi2 Antikörper nahezu ausgeschlossen (16) bzw. mit einer guten Prognose assoziiert (15). Histomorphologisch zeigen sich perimysial gelegene dichte lymphozytäre Infiltrate mit fokaler Betonung, oft um hier gelegene Gefäße befindlich. Weiterhin ist auch der positive Nachweis von B-Zellen sowie von perimysialen Bindegewebsveränderungen mit Fragmentierungen und alkalischen Phosphatase-Aktivitäten charakteristisch (10).

Hervorzuheben im Klassifizierungsansatz von 2018 ist zudem die eindeutige Abgrenzung zum Antisynthetase-Syndrom (ASyS) und dem Subtyp der IMNM. Patient*innen, welche Antisynthetase-Antikörper aufweisen, jedoch einen DM-typischen Ausschlag zeigen, werden als „Antisynthetase-Syndrom mit DM-typischem Ausschlag“ subklassifiziert. Das ASyS ist fast immer gekennzeichnet durch Mechanikerhände und -füße und nicht durch heliotrope Erytheme. Bei der IMNM sind jegliche Hautsymptome grundsätzlich eher die Ausnahme, sodass es sich hier fast um eine ‚pure‘ Myositis handelt. Werden bei Patient*innen IMNM-spezifische Autoantikörper (HMGCRCR und SRP) bei bestehendem DM-typischen Hautausschlag definiert, so gilt eine Subklassifikation als „anti-HMGCRCR- oder anti-SRP-Myositis mit DM-typischen Hautausschlag“ (10).

Es zeigt sich also, dass ähnlich zu den fünf Kernkriterien von Bohan & Peter vergleichbare Ansätze bei den EMNM-Kriterien verfolgt werden, welche jedoch in ihrer Gewichtung, ihrem Umfang, aber auch ihrer Spezifität angepasst wurden. Weiterhin wurden Ein- und Ausschlusskriterien formuliert, um vorab eine Abgrenzung zu vergleichbaren Krankheitsbildern zu erreichen und damit die Spezifität zu erhöhen (3).

So wurden die Kernaussagen von Bohan & Peter inhaltlich übernommen und nach aktuellem Wissensstand in vier Hauptkriterien kategorisiert (3).

Das erste Hauptkriterium der „klinischen Kriterien“ wurde um wichtige Aspekte klinisch-anamnestischer Parameter wie dem Manifestationsalter, der Progressivität der Myositis, Lokalisation und Ausprägung der Paresen und dem dermatologischen Befund erweitert. Grund für die Integration des Manifestationsalters sind mögliche Rückschlüsse auf parallel vorliegende Neoplasien (10). Das zweite Hauptkriterium bezieht sich auf das Ausmaß der CK-Erhöhung. Weitere Befunde, wie der Nachweis Myositis-spezifischer Autoantikörper oder kongruente Pathologien im EMG oder MRT werden im dritten Hauptkriterium formuliert. Der Hauptfokus bei der Klassifikation liegt jedoch im vierten Kriterium der Histomorphologie des Muskels.

European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology

Stellvertretend für den Fachkreis der Rheumatologen und unter Mitarbeit internationaler dermatologischer, neurologischer und pädiatrischer Gruppen veröffentlichte die Gesellschaft des „American College of Rheumatology“ (ACR) und des „European League Against Rheumatism“ (EULAR) im Jahr 2017 mit den EULAR/ACR-Kriterien ein eigenes Klassifizierungssystem (17). Ihr Ziel war es, die idiopathisch-inflammatorischen Myositiden in große Untergruppen mit einem Minimum von klinischen und leicht verfügbaren Laborfunktionen kategorisieren zu können (17). Dazu wurden zwei Modelle „mit“ oder „ohne“ Muskelbiopsie entwickelt. Auf der Grundlage eines Berechnungssystems wurden 16 Variablen, die eine bessere Unterscheidung von Fällen mit idiopathisch-inflammatorischen Myopathien (IIM) ermöglichen, gewichtet und in einem Kriterien-Set aufgelistet.

Ähnlich wie bei Bohan & Peter sind die Grundsätze der Hauptaspekte gleich. So sind die Hauptkriterien des Manifestationsalters, des Verteilungsmusters der Paresen, des dermatologischen Befunds, der Laborwerte, anderer Organmanifestationen und der Histomorphologie des Muskels beinhaltet. Eine wichtige Ergänzung zu den Betrachtungsaspekten von 1975 stellt die Berücksichtigung von Myositis-spezifischen Autoantikörpern, speziell dem Anti-Jo1-Antikörper, dar. Die ausführliche und einzelne Betrachtung „anderer“ klinischer Manifestationen, wie die Organbeteiligung, ist ebenfalls als eine Neuerung auszumachen. Das Ergebnis einer Muskelbiopsie wird als fakultativer Wert inkludiert.

Die Kriterien erhalten entsprechend ihrer Aussagekraft, Spezifität und Relevanz einen Score-Wert, welcher beim Vorliegen zu einer Gesamtsumme addiert werden kann. An Hand zweier Grafiken, welche für beide Fallgruppen (ohne/mit Biopsie) individuell gestaltet sind,

kann mittels Summenbildung eine Aussage zu der prozentualen Diagnosewahrscheinlichkeit getroffen werden (17).

Bei Patient*innen, welche keine Muskelbiopsie erhalten haben, gilt eine Diagnose als „sehr wahrscheinlich“ bei Werten ab 7,5 ($\leq 7,5$ bis 12 / $\geq 90\%$), „wahrscheinlich“ zwischen 5,5 und 7,4 ($\leq 5,5$ bis 7,4 / 55-90%) und „unwahrscheinlich“ bei Werten zwischen 0 bis $\geq 3,1$ (0 bis 3,1 / 0-10%). Der Bereich zwischen 3,2-5,4 wird nicht genau definiert und bildet den Grenzbereich zwischen dem Vorliegen einer unwahrscheinlichen zu einer wahrscheinlichen Diagnose. In einer ähnlichen Struktur ist die Einstufung bei erfolgter Muskelbiopsie aufgebaut. Hier gilt ein Ergebnis als „sehr wahrscheinlich“ bei Werten ab 8,7 ($\leq 8,7$ bis 12 / $\geq 90\%$), „wahrscheinlich“ zwischen 6,7 bis 8,6 ($\leq 6,7$ bis 8,6 / 55-90%) und „unwahrscheinlich“ bei Werten zwischen 0 bis 4,2 (0 bis 4,2 / 0-10%). Auch hier findet sich ein undefinierter Grenzbereich zwischen 4,3-6,6.

Eine Einstufung der Patient*innenfälle als IIM erfolgt laut EULAR/ACR entsprechend dem Score-System erst ab einem IIM-Wahrscheinlichkeitswert von 55%. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden in dieser Studie alle Patient*innen auch mit niedrigeren Werten eingestuft.

Im Vergleich zu den Klassifizierungsansätzen von Bohan & Peter aus dem Jahr 1975 (5) unterscheiden sich die EULAR/ACR-Kriterien sowohl in den definierten Subtypen als auch in der Art der Zuteilung. Während die PM und DM bei Bohan & Peter von zentraler Bedeutung war, fehlte eine Spezifizierung gegenüber anderen Subtypen. Dies führte beispielsweise dazu, dass Patient*innen mit einer IBM als PM fehlklassifiziert werden konnten (18, 19). Ziel der EULAR/ACR Klassifikation war ein Minimum an klinischen und laboratorischen Parameter zu definieren bzw. zu operationalisieren, welche in der Lage sind Myositiden von sogenannten „mimics“ zu differenzieren und gleichzeitig die Subtypen der Myositiden unterscheiden zu können.

So zeigt sich ähnlich wie bei den EMNC-Kriterien eine Tendenz weg von dem Fokus auf PM und DM mit oder ohne Nebendiagnosen, hin zu neu beschriebenen Krankheitsentitäten. Dabei werden 6 Subklassen beschrieben, die sich durch unterschiedliche Parameter-Kombinationen der Diagnostik zuteilen lassen (17): Polymyositis, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie, Einschlüsskörpermyositis, amyopathische DM, DM, juvenile Myositis und juvenile DM.

Ähnlich wie bei Bohan & Peter wird weiterhin der Klassifizierungsansatz einer DM, charakterisiert durch die dermatologischen Auffälligkeiten, verwendet. So wird in dem EULAR/ACR-Klassifizierungsset zwischen den Subklassen der **amyopathischen Dermatomyositis (ADM)** und der typischen **Dermatomyositis (DM)** unterschieden. Eine Zuordnung erfolgt bei einem Manifestationsalter nach dem 18. LJ und dem typischen Hautbefund i.S. des heliotropen Ausschlags, den Gottron-Papeln und dem Gottron-Zeichen. Unterschieden werden die beiden Subklassen anhand des Vorhandenseins klinischer Befunde. Dazu zählt sowohl die objektive symmetrische proximale Muskelschwäche der oberen und unteren Extremitäten, welche sich normaler Weise als progressiv darstellt, als auch ein erhöhter Schwähegrad der Nackenbeuger gegenüber den Nackenstreckern. Weiterhin ist die proximale Beinmuskulatur schwächer als die distale. Liegen keine muskulären Symptome vor, so wird eine ADM zugeordnet, andernfalls eine DM.

Die beiden Subklassen der **juvenilen Myositis** und der **juvenilen Dermatomyositis** werden bei einem Manifestationsalter vor dem 18. LJ beschrieben. Sie werden durch eine entsprechende Hautmanifestation unterschieden.

Ein weiterer Subtyp ist die Polymyositis, genauer spezifiziert in die **immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)**. Eine Zuordnung erfolgt bei einem Manifestationsalter nach dem 18. LJ, einer fehlenden Hautsymptomatik und den typisch klinischen und histomorphologischen Befunden. So kennzeichnet sich eine IMNM klinisch häufig durch eine unterschiedlich stark betonte proximale Muskelschwäche, welche sowohl vom Erkrankungsalter als auch dem serologisch nachweisbaren MSAs abhängig ist (4). So wird serologisch zwischen den Entitäten einer anti-HMGCR-positiven, einer anti-SRP-positiven und seronegativen IMNM unterschieden (4). Weiterhin charakteristisch für eine IMNM ist das schlechte Ansprechen auf die Behandlung mit Kortikosteroiden und der chronisch-progressive Verlauf (20-22). Der histomorphologische Befund grenzt die IMNM zusätzlich von den anderen Subtypen ab. Hier zeigen sich gestreute nekrotische und regenerierende Myofaserprozesse, wobei nur eine spärliche Infiltration entzündlicher Zellen, vor allem der Makrophagen, vorliegt. Weiterhin ist eine milde bis mäßige Expression des MHC-Klasse I Komplexes auf nicht-nekrotischen/nicht-regenerierenden Fasern und MAC-Ablagerungen auf dem Sarkolemm von gestreuten nicht-nekrotischen Myofasern zu diagnostizieren (4).

Zur Abgrenzung einer IMNM zu dem in den EULAR/ACR-Kriterien beschriebenen Überbegriff der Polymyositis scheint eine histopathologische Untersuchung zwingend

erforderlich. So zeigen sich im histologischen Bild einer PM keine nekrotischen Muskelfasern, dafür jedoch endomysiale Entzündungszellinfiltrate. Sowohl perifaszikuläre Atrophien als auch MAC-Ablagerungen sind dabei nicht zu beobachten. Autoantikörper die für die ‚PM‘ spezifisch wären, sind nicht erwähnt (23).

Neu im Vergleich zur Bohan & Peter-Charakterisierung der Myositis-Subklassen ist die Einführung der **Einschlusskörpermyositis (IBM)**, welche erstmals von Griggs und Kollegen definiert und in das Klassifizierungssystem integriert wurde (24). Anders als bei der PM/IMNM wird ein Manifestationsalter nach dem 45 LJ bei fehlendem dermatologischem Befund und fehlender ‚extramuskulärer‘ Organbeteiligung beschrieben. Eine Unterscheidung findet sich jedoch im Bereich der Klinik und der Histomorphologie. So ist die Muskelschwäche typischerweise an den unteren Extremitäten proximal und den oberen Extremitäten distal beschrieben. Charakteristisch ist die Manifestation an den langen Fingerbeugern. Bei histologischer Betrachtung zeigt sich eine Invasion nicht-nekrotischer Muskelfasern durch mononukleäre Zellen, vakuolisierte Muskelfasern und intrazelluläre Amyloidablagerungen. Das Vorhandensein von sogenannten „geränderten Vakuolen“ (engl. „rimmed vacuoles“) ist wichtig, aber nicht obligat und pathognomisch für eine eindeutige Zuordnung (4, 25).

1.3 Antikörper in der Übersicht

Der Autoantikörper-Nachweis stellt ein wertvolles Hilfsmittel in der diagnostischen Abklärung der Myositiden dar (26), welcher in den beiden erwähnten Klassifizierungssystemen eine unterschiedliche Wichtung erfährt. Im Folgenden soll zum Zweck des Verständnisses eine kurze Übersicht über den aktuellen Wissenstand in Bezug auf die Autoantikörper gegeben werden.

Bei den Myositis-Antikörpern können zwei Gruppen, die der Myositis-spezifischen Autoantikörper (MSA) und der Myositis-assoziierte Autoantikörper (MAA) unterschieden werden. Dabei handelt es sich um serologische Marker, welche bei entsprechendem Nachweis sowohl spezifische Aussagen zulassen oder allgemeine Hinweise geben können.

So lassen sich beispielweise Aussagen zur Progression, allgemeinen Risiken und anderen Krankheitsassoziationen treffen.

MSA enthalten dabei sich gegenseitig ausschließende diagnostische Marker der Myositiden und können verschiedenen Subtypen individuell zugeordnet werden (27). Im Vergleich dazu zeigen die MAA keine eindeutige Spezifität. Obwohl sie mit bestimmten Subtypen assoziiert sein können, finden sie sich auch bei anderen autoimmunen systemisch-rheumatoiden Erkrankungen (28).

So können in Verbindung mit der Dermatomyositis fünf DM-spezifische Autoantikörper beschrieben werden. Dazu zählen der anti-Mi2, anti-MDA5, anti-SAE, anti-NXP2 und anti-TIF1 γ Antikörper (10). Die typischen Charakteristika werden laut des „European Neuro Muscular Centre“ wie folgt dargestellt (10):

Der gegen das **Helikaseprotein (Mi2)** gerichtete anti-Mi2-Antikörper stellt einen der am häufigsten beschriebenen Antikörper dar. Er kann bei 2 bis 45% der erwachsenen DM-Patient*innen diagnostiziert werden und wird mit der „klassischen“ Form der DM assoziiert (29, 30). Diese stellt sich mit charakteristischen Hautläsionen und häufig schwerer Muskelschwäche dar. In Bezug auf andere Begleiterscheinungen ist ein geringes ILD- und Krebsrisiko zu verzeichnen (26). Der dermatologische Befund kann ferner mit einer erhöhten Prävalenz klassischer Gottron-Papeln/Zeichen und Periungealerythemen sowie einem geringeren Risiko für kutane Ulzerationen in Verbindung gebracht werden (15). Das histopathologische Bild ist gekennzeichnet durch reichlich lymphozytäre Infiltrate, oft auch B-Zellen, eine perimysiale Pathologie, perifaszikuläre Muskelfaseratrophie und sarkolemmale MAC-Ablagerungen (16).

Ein geringeres Vorkommen liegt bei Betrachtung des **Antimelanom-Differenzierungs-assoziierte Gen 5 (MDA5) Antikörpers** vor. In Europa und Nordamerika liegt die Zahl bei 4-7% der erwachsenen DM-Patient*innen (13, 31). Charakterisiert wird der Phänotyp dieses Antikörpers durch eine vorwiegend extramuskuläre Manifestation mit einem hohen Risiko lebensbedrohlicher Lungenkomplikationen (RPILD) in etwa 30% der Fälle (32). Hinsichtlich der Mortalität findet sich hier die höchste Sterblichkeitsrate. Klinisch manifestiert sich eine MDA5-positive DM mit einer häufig leichten Muskelschwäche und selten einem klassischen DM-Hautausschlag, sondern mit Ulzerationen an den Handinnenflächen und den Füßen (33). Eine weitere nennenswerte Begleiterscheinung ist die Polyarthritits, welche bei ungefähr zwei Dritteln aller Patient*innen vorliegt (34). Pathomorphologisch findet man nur

bei einer Minderheit der Patient*innen eine klassische perifaszikuläre DM-Pathologie und nur fokal gering ausgeprägte entzündliche Infiltrate (35).

Antikörper gegen das **SUMO-Aktivierungsenzym E1 (SAE)** können bei 1-8% aller DM-Patient*innen beobachtet werden (36, 37). Klinisch zeigt sich hier in der Regel ein klassischer DM-Hautausschlag mit leichter Muskelschwäche. Ein häufiger zusätzlicher Befund ist die Dysphagie (10).

Die Antikörper des **antinuklearen Matrixproteins 2 (NXP-2)** und des **Antitranskriptionsintermediärfaktor 1- γ (TIF1- γ)** zeigen einen ähnlichen Myositis-Phänotypen. Hauptaugenmerk ist dabei die Krebsassoziation. So konnte bei positivem anti-TIF1 γ -Nachweis ein Malignitätsrisiko von 55% bei über 40-Jährigen beschrieben werden (11, 12). Im Vergleich dazu wird das Krebsrisiko bei NXP2-Nachweis als niedriger angegeben. Dermatologisch zeigt sich bei den beiden Autoantikörpern häufig eine Gesichtsdermatose mit einem Hautausschlag um den Haaransatz sowie massive Rötungen der Haut des Gesichtes und des Oberkörpers. Perifaszikuläre Atrophien und MAC-Ablagerungen vor allem auf Kapillaren sind typische Befunde der histomorphologischen Begutachtung. Bezüglich der Histopathologie-Befunde zeigen sich bei anti-NXP2-Assoziation weiterhin nicht selten Mikroinfarkte des Muskelgewebes.

Neben der Dermatomyositis finden sich gleichermaßen typische Autoantikörper für die Klasse der nekrotisierenden Myositiden. Zu den zwei spezifischen Autoantikörpern einer IMNM zählt zum einen der Antikörper gegen das **Signalerkennungspartikel (SRP)** und zum anderen gegen die **3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA Reduktase (HMGCR)**.

Die Inzidenz des Signalerkennungspartikel liegt bei Patient*innen mit einer IMNM bei etwa 15% und ist mit einem schwerwiegenden Krankheitsphänotypus vergesellschaftet (20). Hierbei wird therapeutisch eine längere und aggressivere Immunmodulation notwendig, Kortikosteroide sind oft nicht wirksam. In Bezug auf Begleiterscheinungen zeigt sich eine höhere Inzidenz von Dysphagien. Allgemein zeigt sich bei den IMNM-spezifischen Antikörpern klinisch häufig eine unterschiedlich stark betonte proximale Muskelschwäche. Das Bild von diffus verteilten nekrotischen und regenerierenden Muskelfasern, einer spärlichen Infiltration lymphozytärer Zellen und milde bis mäßige Expressionen des MHC-Klasse I Komplexes auf nicht-nekrotischen/nicht-regenerierenden Fasern, charakterisieren die histopathologischen Auffälligkeiten.

Eine besondere Gruppe stellen die Anti-Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Autoantikörper, kurz anti-ARS-Ak, dar. Zu ihnen zählen u.a. die anti-Histidyl- (**Jo-1**), anti-Threonyl- (**PL-7**), anti-Alanyl- (**PL-12**), anti-Glycyl (**EJ**) und anti-Isoleucyl (**OJ**)- Antikörper (38). Vor allem die Assoziation der Anti-Jo1-Antikörper, jedoch auch der anderen eben genannten Ak, mit der Untergruppe des Antisynthetase-Syndroms sind charakteristisch für diese spezielle Antikörper-Gruppe (39). Es zeigt sich dabei eine einzigartige Kombination der Myositis, ILD, Arthritis und den klinischen Befunden der Mechanikerhände und des Raynaud-Phänomens. Dieses Phänomen ist durch eine typischerweise dreiphasige Hautverfärbung (frz. Tricolore-Phänomen) v.a. im Bereich der Akren (Finger, Zehen, Nasen, Ohren) charakterisiert. Dennoch sind einige Unterschiede in den klinischen Manifestationen zwischen den verschiedenen Anti-Synthetase-Antikörpern vorhanden (38). So konnte festgestellt werden, dass bei positivem anti-PL7-Nachweis häufig eine mildere muskuläre Beteiligung mit einem erhöhten Risiko eines Perikardergusses nachgewiesen werden konnte (40, 41). Eine stark ausgeprägte ILD, bei jedoch weniger stark assoziierter Myositis und Arthritis, kann bei positivem anti-PL12-Nachweis beobachtet werden (42).

Weitere Antikörper, wie **anti-Pm-ScL-**, **anti-U1RNP**, **anti-Ku-** oder **anti-Ro52-Antikörper** etc. können mit einer Overlap-Myositis in Verbindung gebracht werden (43).

1.4 Vergleich „ENMC“- und „EULAR/ACR“-Klassifizierungsset

Die beiden Klassifizierungssets nach ENMC und EULAR/ACR zeigen einen neuen Weg in Richtung Diagnostik und Klassifikation der Myositiden auf. Obwohl sich beide Ansätze in den Kernaussagen ähneln, so sind doch individuelle Neuansätze und Fokussierungen erkennbar.

Um Fragen in Bezug auf die klinische Anwendbarkeit und die Aussicht auf weitere Entwicklungen geben zu können, sollen im Folgenden beide Systeme im Vergleich dargestellt werden:

Hierbei ist es wichtig, sich mit den **Grundgedanken** bzw. der Zielsetzung beider Interessensverbände auseinander zu setzen. Grundlage stellt jeweils die Klassifizierung von Bohan & Peter aus dem Jahr 1975 dar. Neuerkenntnisse im serologischen und histopathologischen Bereich machten jedoch eine deutlich spezifischere Unterteilung

möglich und zwecks Diagnostik und Therapie notwendig. Die Zielsetzung des „European Neuro Muscular Centre“ der klinischen Anwendbarkeit bei einer auf der Pathogenese-basierenden Diagnose führte zu einem System, dass über die Kombination von Befunden sowohl eine Zuteilung zu einem definierten Subtyp als auch die Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Vorliegens ermöglicht. Ein grundlegender Unterschied zu den EULAR/ACR-Kriterien ist dabei die Formulierung von Ein- und Ausschlusskriterien. Im Gegensatz zu dem Kombinationsprinzip des ENMC, fokussierte sich die „European League Against Rheumatism“ und das „American College of Rheumatology“ auf ein Scoring-System im Modellprinzip (17). Die Möglichkeit der eindeutigen und sicheren Diagnostik ohne die Verwendung der Muskelbiopsie als Gold-Standard ist dabei besonders als Unterschied zu den ENMC-Kriterien hervorzuheben. Durch das Ziel der Verwendung eines Minimums von klinischen und labortechnischen Diagnostiktests sollte eine Zuteilung und eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens getroffen werden. Anders als die beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien des ENMCs, wird eine Klassifizierung in die beschriebenen Subtypen erst ab einem Wahrscheinlichkeits-Score von 55% vorgenommen.

Bei dem Vergleich der **Hauptdiagnostikaspekte** und der Gewichtung in Bezug auf die Klassifizierung, wird ein unterschiedlicher **Fokus** ersichtlich. Dabei zeichnen sich die ENMC-Kriterien mit einer Notwendigkeit der histopathologischen Untersuchung von Muskelbiopsaten aus. Sie stellen einen zentralen Pfeiler der Zuordnung und der Sicherung der Diagnose dar. Jedoch muss erwähnt werden, dass die Kombination mit der klinischen Diagnostik im Sinne der Lokalisation und Symmetrie der Muskelschwäche, dem Manifestationsalter, usw. eine wichtige Rolle spielt. Die EULAR/ACR-Kriterien ermöglichen im Vergleich dazu eine eindeutige Diagnose durch Kombinationsanalysen verschiedenster Parameter. Der Fokus liegt vor allem auf der Klinik, dem dermatologischen Befund, den Laborwerten und fakultativ der Muskelbiopsie. Dies wird durch die Score-Werte der Modelle „mit/ohne Biopsie“ ersichtlich.

Betrachtet man zusätzlich den Stellenwert der **Auto-Antikörper**, so ist auch hier eine klare Differenzierung zu treffen. Beide Klassifizierungssysteme setzen sich mit der Ak-Diagnostik auseinander und werten sie dabei in unterschiedlicher Weise. Die ENMC-Kriterien, insbesondere die überarbeitete DM-Version aus dem Jahr 2018, gewichtet die Ak-Diagnostik zum Zwecke der Subklassifizierung einer Dermatomyositis stark (10). Sie sind dabei essenziell für die entsprechende Unterteilung und die damit einhergehenden

Prognosen, Therapien und allgemeinen Krankheitsassoziation und Risiken. In Bezug auf die Myositis-Diagnostik, ersichtlich in den erwähnten vier Hauptkriterien, kommt der Ak-Begutachtung als Unterpunkt der „weiteren Laborkriterien“ eine vergleichsweise geringe Wichtigkeit zu (3). Im Vergleich dazu grenzen sich die Überlegungen des „European League Against Rheumatism“ und des „American College of Rheumatology“ deutlich ab. Hier fließt die Ak-Bestimmung als Unterpunkt der Labormessungen in das Modellsystem mit ein (17). Betrachtet wird ausschließlich der Anti-Jo1-Antikörper, bei welchem eine aussagekräftige Assoziation zu idiopathisch inflammatorischen Myopathien nachgewiesen werden konnte (38, 39). Die ebenfalls dazu zählenden Myositis-spezifischen Antikörpern (z.B. Mi-2, SRP, PL7 und PL12...insg. n=16) wurden bei den EULAR/ACR-betrachteten Patient*innenfällen nicht berücksichtigt.

In Bezug auf die beiden Klassifizierungs-Sets ist weiterhin zu ergänzen, dass sie unspezifischen Aspekten wie dem Manifestationsalter, der CK-Erhöhung im Serum, der allgemeinen dermatologischen Begutachtung und ergänzenden Diagnostikverfahren, wie der Elektromyographie, einen hohen Stellenwert zuordnen.

Eine wohl zentrale Rolle spielt der Vergleich der definierten **Subtypen**.

Deutlich ersichtlich wird eine Tendenz weg von der ehemaligen Beschreibung einer Polymyositis und Dermatomyositis mit oder ohne Nebenbefunden von Bohan & Peter (5), hin zu spezifischeren Subklassen, die am Ende auch das beobachtete unterschiedliche therapeutische Ansprechen erklären könnten. Diese basieren auf unterschiedlichen Kernaspekten wie dem Manifestationsalter, dem Hautbefall, dem klinischen Erscheinungsbild und dem histomorphologischen Bild. Beide Klassifizierungs-Sets definieren sechs Subklassen. Interessant ist die Beschreibung der Polymyositis, welche sich in beiden Ansätzen klinisch durch eine „einfache“ proximale Muskelschwäche und histologisch durch endomysiale Immunzell-Infiltrate kennzeichnen (3, 17). Sie enthält dabei keine weiteren spezifischen Charakteristika und ist vor allem durch den wegfallenden dermatologischen Befund ohne weitere histologische Auffälligkeiten, wie Nekrosen usw. gekennzeichnet. Subtypen wie die typische Dermatomyositis, die amyopathische Dermatomyositis und die immunvermittelte-nekrotisierende Myositis entsprechen sich in den Klassifizierungs-Sets in den grundlegenden Aspekten.

Ein Unterschied findet sich bei den ENMC-Kriterien in der Definition der Subtypen einer „DM ohne Dermatitis“ und der unspezifischen Myositis. Dem gegenüber steht die Formulierung der IBM und juvenile Myositis/Dermatomyositis der EULAR/ACR-Klassifizierungskriterien.

Obwohl also ähnliche Diagnoseparameter betrachtet werden, so ergeben sich doch teilweise unterschiedliche Subtypen mit überlappenden Definitionsbereichen.

Dem gegenüber steht das aktualisierte ENMC-Klassifizierungssystem aus dem Jahr 2018, welches die DM-Subklassifizierung mit einem komplett neuen Betrachtungshintergrund aufzieht. Die DM-Klassifizierung anhand DM-spezifischer Autoantikörper ist von den EULAR/ACR-Kriterien klar abzugrenzen und ein Neuansatz in Bezug auf die Klassifizierung.

Für den Vergleich zweier Klassifizierungssysteme, ist es wichtig, Aussagen über die **Sensitivität und Spezifität** treffen zu können. So veröffentlichte die „European League Against Rheumatism“ und das „American College of Rheumatology“ in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2017 eine Übersicht (17). In Bezug auf die Sensitivität zeigte sich, dass die ENMC-Kriterien von 2004 eine **Sensitivität** von durchschnittlich 52% hatten. Eine mögliche Ursache dafür könnte u.a. die Abhängigkeit des histologischen Befundes vom Entnahmeort der Muskelbiopsie sein. Dem gegenüber stand die Sensitivität der EULAR/ACR Kriterien der beiden Modelle „ohne Biopsie“ von 87% und „mit Biopsie“ von 93%. Interessant ist, dass bei den EULAR/ACR-Kriterien der Zugewinn durch eine Biopsie bei typisch-klinischem Bild scheinbar eher gering ist.

Bei Betrachtung der **Spezifität** zeigt sich bei den ENMC-Kriterien ein Durchschnittswert von 97%. Hingegen liegt diese bei den EULAR/ACR-Kriterien bei dem Modell „ohne Biopsie“ bei 82% und „mit Biopsie“ bei 88% (17).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich beide Klassifizierungssysteme in den Kernaussagen ähneln. Trotzdem werden unterschiedliche Parameter verschiedenen gewichtet. Während die Muskelbiopsie bei den ENMC-Kriterien für eine sichere Einstufung obligat ist, ermöglichen die EULAR/ACR-Kriterien eine Einstufung und Diagnose auch ohne eine chirurgische Intervention.

Weiterhin lässt sich sagen, dass trotz zahlreicher Neuerkenntnisse kein internationaler Konsens besteht, sich die beiden beschriebenen Fachgruppen mit ihren Klassifizierungssystemen jedoch hervorgehoben haben. Zwecks der Gegenüberstellung beider Klassifizierungs-Sets in Bezug auf die Aussagekraft der Systeme und dem Umgang mit Grenzfällen, scheint ein Vergleich an einer Patient*innenkohorte sinnvoll.

1.5 Fragestellung

In dieser Arbeit möchte ich mittels einer retrospektiven Datenanalyse die beiden Klassifizierungssets nach ENMC und EULAR/ACR anhand einer Patient*innenkohorte vergleichen. Die Möglichkeit der Anwendung beider Systeme auf identische Patient*innenfälle, soll dabei Aussagen zu Fragen der Praktikabilität, Vor- und Nachteilen und weiteren klinischen und wissenschaftlichen Fragen zulassen. Dabei sollen Neuerkenntnisse im Bereich der Antikörperdiagnostik und der Histopathologie berücksichtigt und hinsichtlich ihres Stellenwertes in der Diagnostik miteinander verglichen werden.

1. Wie kennzeichnen sich die Dermatomyositis-Patient*innen hinsichtlich ihrer klinischen Phänotypen und wie zeigen sich die Befunde der Diagnoseverfahren? Welche Verfahren werden zwecks Diagnostik angewandt?
2. Wie ist der Stellenwert der unterschiedlichen Diagnostikverfahren, insbesondere der Muskelbiopsie und der Antikörperdiagnostik zu werten? Wie ist der Umgang mit Grenzfällen?
3. Wie kennzeichnet sich die Klassifizierung der Patient*innen durch die verschiedenen Ansätze nach ENMC und EULAR/ACR im direkten Vergleich? Welche Betrachtungsparameter spielen dabei eine größere Rolle?
4. Wie ist die Praktikabilität im Sinne der retrospektiven und der klinischen Anwendbarkeit der Systeme einzuschätzen? Welche Vor- und Nachteile zeigen sich?
5. Wie würde sich die Idealvorstellung der Klassifizierung in Bezug auf die Betrachtungsparameter darstellen?

2 Methoden

2.1 Datenschutz und Ethikvotum

Die Studie wurde der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und ein Ethikvotum eingeholt (Votum EA4/053/17). Die Datenschutzbestimmungen und Anforderungen der Charité an gute wissenschaftliche Praxis wurden eingehalten. Die Studie

wurde unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt.

Nach Einschluss in die Studie wurden die Patient*innendaten in anonymisierter Form erhoben und in digitaler Form weiterverarbeitet.

2.2 Ablauf der Studie

Der Ablauf der Studie untergliedert sich in fünf verschiedene Phasen mit einer Anpassung der formulierten Fragestellung nach Abschluss der zweiten Phase. Das ursprüngliche Ziel der „retrospektiven Datenanalyse zur Charakterisierung von Patienten mit Myositiden, entsprechend Antikörper basierter Klassifikationen und eine Evaluierung der daraus resultierenden Behandlung“ wurde aufgrund des sehr hohen Anteils von Patient*innen mit diagnostizierter Dermatomyositis hin zu den in 2.5 formulierten Fragstellungen modifiziert. Die fünf Phasen der Studie sind in Abb. 1 graphisch dargestellt.

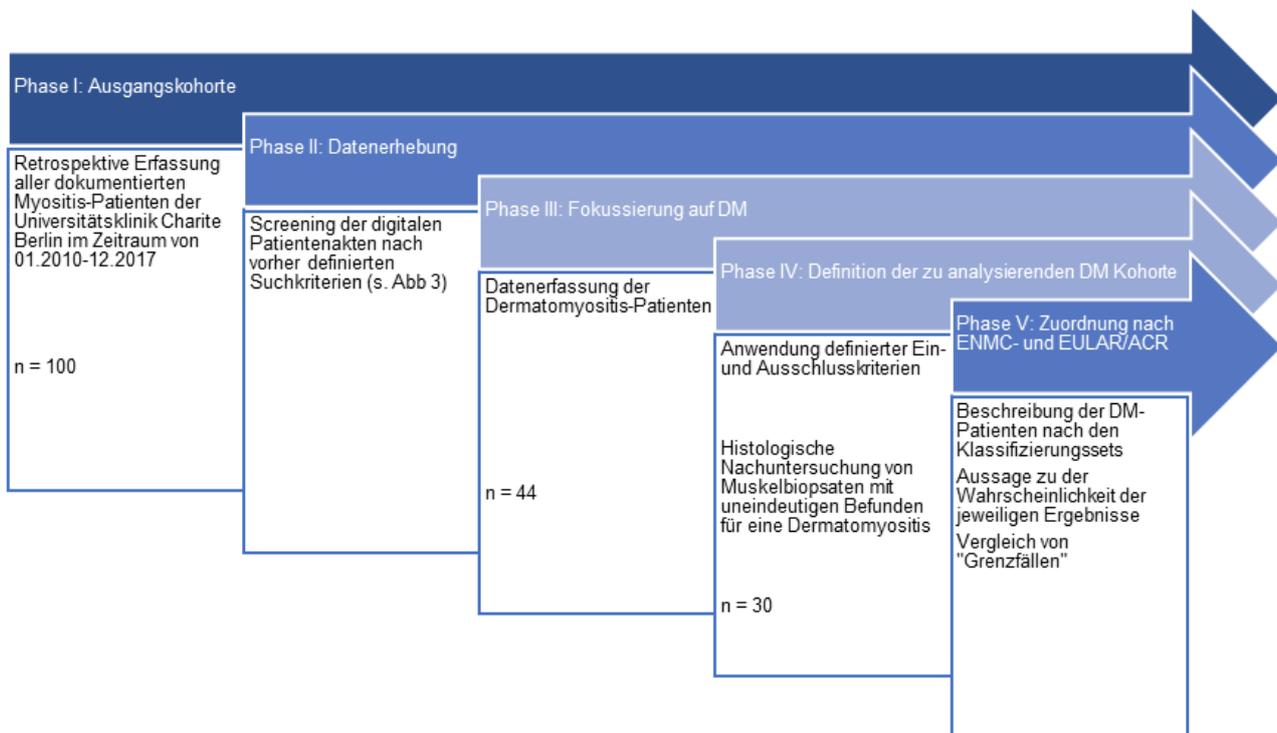


Abb. 1: Ablauf der Studie

2.2.1 Phase I (Erfassung der Ausgangskohorte)

Im ersten Schritt wurden retrospektiv Patient*innen der Universitätsklinik Charité Berlin gescreent, bei denen im Zeitraum von 2010 bis 2017 die Diagnose Myositis gestellt wurde. Dafür wurde die Software „SAP-Logon“ für den Behandlungszeitraum vom 1.1.2010 bis zum 31.12.2017 nach Patient*innen, bei denen ein ICD-10 Code für Myositiden (Tabelle 1) als Haupt-, oder Nebendiagnose festgelegt war, durchsucht.

Tab. 1: Übersicht ICD 10 - Codes

| <i>ICD 10 - Code</i> | <i>Krankheitstyp</i> |
|----------------------|---|
| M33.0 | Juvenile Dermatomyositis |
| M33.1 | Dermatomyositis |
| M33.2 | Polymyositis |
| M33.9 | Dermatomyositis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet |
| M35.1 | Myositis in Overlap-Syndrom |
| M60.8 | IBM als Sonstige Myositis oder Sonstige hereditäre und idiopathische Neuropathien |
| G72.4 | IMNM als entzündliche Myopathie, anderenorts nicht klassifiziert |

Aufgrund der teilweise fehlerhaften Zuordnung der Patient*innenfälle zu den genannten Suchparametern mussten die digitalen Akten, genauer die vorhandenen Arztbriefe, nach den gesuchten Myositis-Diagnosen nochmals gesichtet werden und entsprechende Ausschlüsse erfolgen. Bis auf die eindeutige Diagnose eines Myositis-Subtyps gab es in dieser Phase keine weiteren Ausschlusskriterien. Die Anzahl der Patient*innen der Ausgangskohorte nach Abschluss der Phase 1 betrug 100 Patient*innenfälle.

2.2.2 Phase II (Datenerhebung)

Um Aussagen zu den Patient*innencharakteristika im Allgemeinen und auch speziell in Bezug auf die Subtypen treffen zu können, wurden vorab klar definierte Suchparameter beschrieben. Die dazu gehörigen Informationen wurden den digitalen Akten entnommen. Abb. 2 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Befunde.

Die Datenerhebung umfasste dabei fünf verschiedene Untersuchungsbereiche. Die dazu zugehörigen Unterklassen wurden in *erhoben/nicht erhoben* oder alternativ *vorhanden/nicht vorhanden* sowie, insofern möglich, in *typisch*, *unspezifisch* und *normal* kategorisiert. Grundlage dieser Kategorisierung war zum Zeitpunkt der zweiten Phase die Dokumentation und Einschätzung der behandelnden Ärzte und untersuchenden Spezialisten (Histologen, Neurologen, usw.).

Die „**allgemeinen und klinischen Parameter**“ beschreiben dabei allgemeine Informationen zu den Patient*innenfällen wie Alter, Geschlecht, Datum der Erstsymptomatik und die Arbeitsdiagnose. Weiterhin mit inbegriffen sind spezifischere Aussagen zum klinischen Bild der muskulären Symptomatik und des dermatologischen Befundes.

Die „**histologischen Parameter**“ beschreiben die Unterklassen der Myositiden beurteilt anhand der Muskelbiopsie sowie der Hautbiopsie.

Die „**Laborwerte**“ umfassen den Serum-Creatinkinase- und den Serum-Myoglobin-Wert sowie die Bestimmung der Myositis-spezifischen bzw. der Myositis-assoziierten Autoantikörper (MSA/MAA). Bezüglich der Antikörperdiagnostik lassen sich bei unserer Kohorte zwei Untersuchungsarten definieren. Zum einen die „Standarddiagnostik“ des Myositis-Panels und zum anderen eine optional ergänzende Zusatzdiagnostik. Im Myositis-Panel sind folgende Antikörper beinhaltet: *anti-Mi2-*, *anti-Ku-*, *anti-Jo1-*, *anti-PL7-*, *anti-PL12-* und *anti-Ro52-Autoantikörper*. In der Zusatzdiagnostik sind im Vergleich dazu folgende Antikörper inkludiert: *anti-EJ-*, *anti-SRP-*, *anti-TIF1γ-*, *anti-MDA5-*, *anti-NXP2-*, *anti-OJ-*, *anti-PM-Scl100-*, *anti-PM-Scl75* sowie *anti-SAE1- Autoantikörper*. Die Bestimmung des *HMG-CoA-Reduktase-Autoantikörpers* und des *anti-Mupp44-Autoantikörpers* bedürfen zwar einer gesonderten Bestimmungsanfrage, sie wurden jedoch der Vollständigkeit halber mit aufgenommen.

Die „**weitere Diagnostikverfahren und Organbeteiligungen**“ umfassen muskuläre und nicht-muskuläre Diagnostikverfahren, welche dem Ausschluss von assoziierten Begleiterkrankungen und dem Staging der DM-Grunderkrankung dienen. Weiterhin können sie zwecks Lokalisation eines geeigneten Biopsieentnahmeortes angewandt werden. Die mit den Ergebnissen der Verfahren und den klinischen Symptomen in Zusammenhang stehenden Organbeteiligungen, hier die Herz- und Lungenbeteiligung, wurden damit einhergehend ebenfalls erfasst.

Die „**Tumorassoziation**“ beinhaltet die Erfassung benigner und maligner tumoröser Veränderungen, welche im Rahmen eines teilweise erfolgten Präventivscreenings, der Abklärung symptomatischer Auffälligkeiten oder als Zufallsbefund diagnostiziert wurden.

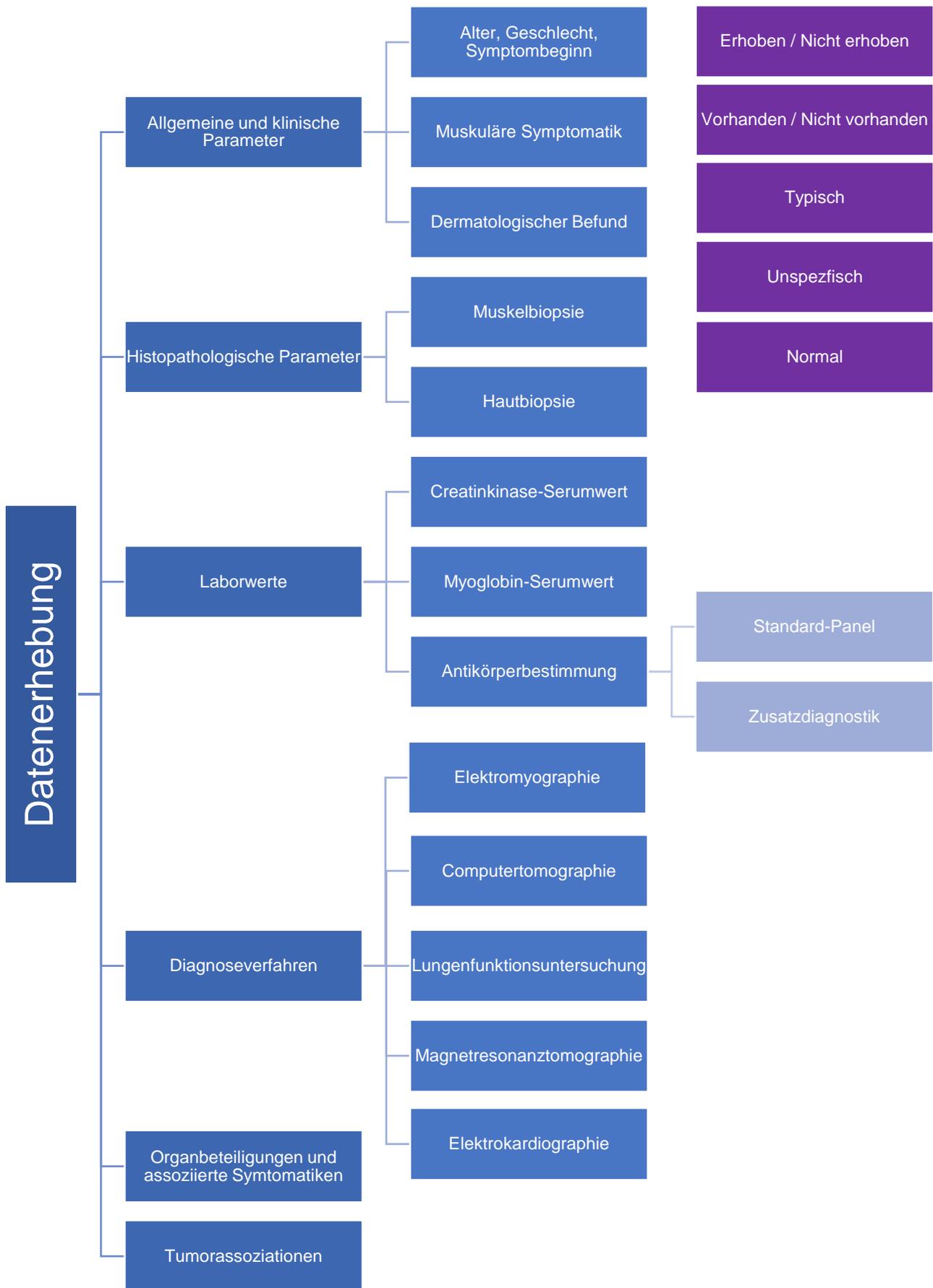


Abb. 2: Übersicht zur Datenerhebung

2.2.3 Phase III (Fokussierung auf Dermatomyositis)

Aufgrund des hohen Anteils der Dermatomyositis-Patient*innen an der Ausgangskohorte und der damit verbundenen Möglichkeit eine homogene Patient*innenkohorte detailliert charakterisieren zu können, fokussieren nachfolgende Analysen nur auf dieser Krankheitsentität. Eine entsprechende Reduzierung der Patient*innenfallzahl von der Ausgangskohorte wurde nach dem Einschlusskriterium der DM-Verdachtsdiagnose durchgeführt. Ausschlusskriterium in Phase 3 war lediglich die Diagnose der anderen Myositis-Subtypen.

2.2.4 Phase IV (Definition der zu analysierenden Dermatomyositis-Kohorte und Nachkontrolle)

Um einen adäquaten Vergleich der DM-Patient*innen miteinander und eine entsprechende Klassifizierung nach den Sets von ENMC und EULAR/ACR möglich zu machen, wurden in Phase IV Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese beziehen sich im Wesentlichen auf die Anwendbarkeit der ENMC- und EULAR/ACR-Kriterien, um aussagekräftige Ergebnisse erhalten zu können.

Einschlusskriterien

Bestätigte Diagnose einer Dermatomyositis

Anwendbarkeit der Klassifizierungssysteme nach ENMC und EULAR/ACR

- Spezifische Beschreibung klinischer und dermatologischer Befunde
- Bei durchgeführter Muskelbiopsie: Histologischer Befund vorliegend
- Eindeutige Dokumentation der zusätzlichen Diagnostik (falls durchgeführt)

Ausschlusskriterien

Bestätigte Diagnose anderer Myositis-Subtypen

Mangelnde Anwendbarkeit der Klassifizierungssysteme

- Ungenaue Beschreibung klinischer und dermatologischer Befunde

- Bei durchgeführter Muskelbiopsie: Fehlender histologischer Befund und/oder nicht verfügbare Biopsieprobe
- Ungenaue Dokumentation der Zusatzdiagnostik (falls durchgeführt)

Nicht-erneut vorstellige Patient*innen nach Erstkontakt

Nach Anwendung dieser Kriterien auf die DM-Patient*innenkohorte wurden alle Diagnosen auf ihre Richtigkeit hin analysiert, um eine valide Datenbasis zu gewährleisten (siehe Abb. 2). Die zuvor bereits temporär in Phase II im Sinne der Einschätzung der behandelnden Ärzte eingestuften Befunde, wurden dafür nach definierten Parametern ggf. neu kategorisiert bzw. kontrolliert. Grundlage stellten dabei u.a. die deutschen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie bezüglich Myositissyndromen aus dem Jahr 2015 (44) und die Befundkriterien der ENMC-Kriterien aus dem Jahr 2003 und 2018 dar (3, 10). Alle in diesem Sinne betrachteten Verfahren wurden in die Kategorien „Typisch“, „Unspezifisch“ und „Normal“ eingestuft. Grundlegend galt ein Befund als „Normal“, insofern keinerlei pathologische Veränderungen beschrieben werden konnten. Alle Befunde, welche zwar Pathologien aufwiesen, die jedoch nicht als typisch und/oder spezifisch für die Krankheitsentität einer Dermatomyositis angesehen werden können, wurden als „unspezifisch“ kategorisiert. Die Abgrenzung zu dem Ausschlusskriterium von untypischen Befunden stellt sich in der Vereinbarkeit mit einer DM dar. Als „unspezifisch“ klassifizierte Muskelbiopsiebefunde zeigten zwar nicht das eindeutige myopathische Bild mit den entsprechenden Charakteristiken, verneinen jedoch die Diagnosemöglichkeit nicht. Der Befund eines Muskelbiopsats wurde als typisch eingestuft, wenn sich eine oder mehrere der folgenden Auffälligkeiten zeigten:

- Infiltrate: Perimysiale und perivaskuläre Rundzellularinfiltrate aus vorwiegend Lymphozyten
- Gefäße: Komplementablagerung um Kapillaren, Kapillarreduzierung
- Muskelfasern: Perifaszikuläre Atrophie, Nekrosen betreffen kleine Fasergruppen, teilweise Regeneration erkennbar

Ein typischer EMG Befund wurde beim Vorliegen der Kombination von Floridität und myogenen/myopathischen Veränderungen definiert. Dies bedeutet erhöhte Insertionspotentiale oder das Vorliegen von pathologischer Spontanaktivität in Form von Fibrillationspotentialen, positiven scharfen Wellen oder komplexen repetitiven Entladungen.

In Bezug auf die PmE-Analyse zeigen sich kleine, kurze polyphasische Potentiale sowie in der Rekrutierungsanalyse eine frühere Rekrutierung.

Die Einstufungen der Befunde von den Verfahren des CTs, der Lungenfunktionsuntersuchung, des MRTs sowie des EKGs blieben unverändert und entsprachen der Einschätzung der behandelnden Ärzte. Diese teilweise auch organspezifischen Befunde zusammen mit erhobenen Laborwerten (Troponinerhöhung bei Herzbeteiligung) und subjektiven Symptomen, wie der Dyspnoe in Kombination mit Kurzatmigkeit und sinkender Belastbarkeit, lieferten Hinweise auf das Vorliegen einer Lungen- und/oder Herzbeteiligung.

Um vor allem die histomorphologischen Aspekte der Patient*innenfälle einander gegenüber stellen zu können, wurden alle Muskelbiopsate mit einem unklaren oder unspezifischen Biopsiebefund gemeinsam mit Prof. Dr. Werner Stenzel gesichtet und ggf. neu eingestuft. Extern erfolgte Biopsien wurden angefordert oder bei nicht möglicher Sichtung entsprechend des vorliegenden Biopsiebefundes gewertet. Die Entscheidung über einen eventuellen Ausschluss aus der Studie, wurden in der gemeinsamen Diskussion mit meinem/r Betreuer/in PD Dr. Katrin Hahn und Prof. Dr. Werner Stenzel getroffen.

Vor Abschluss der vierten Phase wurden alle gesammelten Parameter erneut kontrolliert, um mögliche Übertragungsfehler ausschließen zu können.

2.2.5 Phase V (Zuordnung nach ENMC und EULAR/ACR)

Um einen Vergleich der beiden Klassifizierungssets anhand unserer Patient*innenkohorte möglich zu machen, mussten die Studienpatient*innen in Phase V entsprechend zugeordnet werden.

Klassifiziert wurde streng im Sinne der Klassifizierungssets nach ENMC aus dem Jahr 2003 und 2018 (3, 10) sowie nach EULAR/ACR aus dem Jahr 2017 (17). Zum Zweck der Vergleichbarkeit mit dem ENMC-System wurden auch Patient*innen mit einer prozentualen Kriterienwahrscheinlichkeit unterhalb des „CutOff“-Wertes von $\geq 55\%$ zugeordnet und klassifiziert. Eine genaue Beschreibung der Sets ist dem Abschnitt 1.2 („ENMC“- und „EULAR/ACR“-Klassifizierungssset) zu entnehmen. Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der Kategorien entsprechend der Klassifizierung.

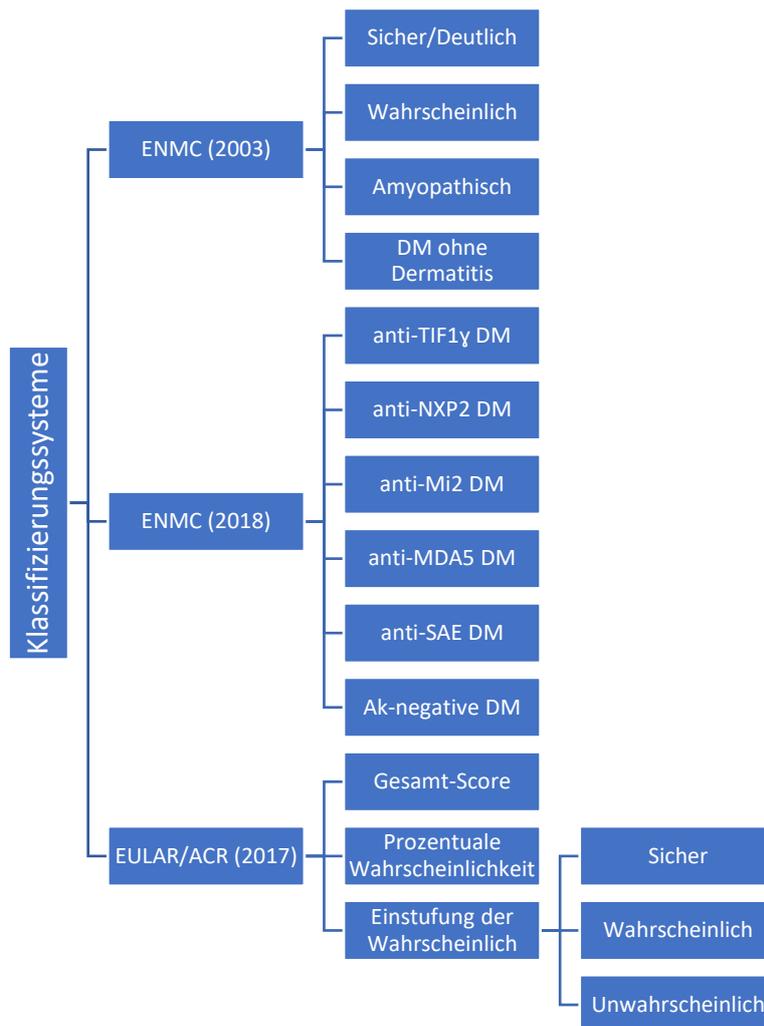


Abb. 3: Übersicht der Klassifizierungskategorien bezüglich der Dermatomyositis

2.3 Statistik

Zur Beschreibung der demographischen Variablen wurden deskriptive Statistiken berechnet.

Für kategoriale Variablen wurden in dieser Arbeit überwiegend statistische Häufigkeiten wiedergegeben. Die prozentualen Anteile beziehen sich dabei, sofern nicht anders angegeben, auf die gesamte Patient*innenkohorte von 30 DM-Patient*innen. Zwecks Beschreibung der metrischen Variablen werden Median, erstes und drittes Quartil sowie Maximum und Minimum angegeben.

Aufgrund der schiefen Verteilung fast aller metrischen Variablen wurden nicht parametrische Test bezüglich des Vergleichs der Klassifizierungssysteme für Gruppen- und

Paarvergleiche angewandt. Als Overall-Test für die Vergleiche zwischen den vier Klassifizierungsgruppen (ENMC: sicher; wahrscheinlich; amyopathisch; DM ohne Dermatitis) und dem EULAR/ACR-Score fand dabei der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Im Falle des signifikanten Ergebnisses in diesem Test wurden dann zum paarweisen Vergleich der Mann-Whitney-U-Test als Posthoc-Test verwendet. Um darüber hinaus eine Aussage zu ihrer Übereinstimmung treffen zu können, wurde in Bezug auf die Kriterienwahrscheinlichkeiten (ENMC: sicher; wahrscheinlich / EULAR/ACR: hoch; mittel) das Übereinstimmungsmaß Cohens Kappa (κ) erhoben.

Die statistische Gegenüberstellung der beiden Diagnoseverfahren „Muskelbiopsie“ und „Antikörperdiagnostik“ (speziell Dermatomyositis-spezifischen Autoantikörper) wurde mittels McNemar-Test (Signifikanztest) und einer Kreuztabelle zum systematischen Vergleich durchgeführt.

Zur Überprüfung der Hypothese, ob ein Zusammenhang zwischen einem positiven antiTIF1 γ -Nachweis und einem tumorösen Geschehen besteht, wurden die Ergebnisse mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson miteinander verglichen.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistik-Programm IBM SPSS Statistics 26 durchgeführt. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Arbeit wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patient*innencharakteristika allgemein

Im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2017 wurde an der Universitätsklinik Charité Berlin bei 100 Patient*innen eine Myositis diagnostiziert. Bei 44 der 100 Patient*innen konnte retrospektiv eine Dermatomyositis als Diagnose festgestellt werden. Darunter waren 30 Patient*innen, für die alle notwendigen Daten zur Klassifizierung nach ENMC und EULAR/ACR vorlagen und welche den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Hierunter befanden sich 21 Frauen und 9 Männer. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich,

falls nicht explizit anders aufgeführt, auf die endgültige Dermatomyositis-Kohorte von 30 Patient*innen.

Hinsichtlich demographischer Variablen ergab sich für die Patient*innen ein mittleres Alter bei Erstdiagnose von 54,2 Jahren (SD=18,9).

3.2 Ergebnisse des Screenings

Die Ergebnisse des Screenings bezogen auf die 30 Patient*innenfälle sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

3.2.1 Klinische Parameter

Die muskuläre Symptomatik und der dermatologische Befund stellen die Grundlage für die Diagnose einer Dermatomyositis dar und waren mandatorisch für alle Patient*innen. 96,6% (n=29) der Studienpatient*innen wiesen dabei ein typisches Paresemuster auf. Lediglich bei einer Patientin lag keine muskuläre Beteiligung vor. In Bezug auf den dermatologischen Befund zeigte sich bei 83,3% (n=25) der Patient*innen eine für eine Dermatomyositis typische Hautsymptomatik. 10% (n=3) der Studienpatient*innen zeigten einen unauffälligen Hautbefund. Unspezifische Symptome wurden in zwei Einzelfällen beschrieben und waren hier von Exanthenen an den Armen sowie diffusen Rötungen im Bereich des Oberkörpers gekennzeichnet. Eingeordnet wurden diese Erscheinungen im Sinne einer Medikamentenunverträglichkeit.

Tab. 2: Ergebnisse der Datenerhebung im Überblick

| | Muskelbiopsie | Hautbiopsie | Dermatologischer Befund | Myositis Profil | AK-Zusatzdiagnostik | EMG | CT | Lufo | MRT | EKG |
|------------------------------|---------------|-------------|-------------------------|-----------------|---------------------|-----|----|------|-----|-----|
| Verfahren durchgeführt | 24 | 17 | / | 26 | 14 | 25 | 17 | 12 | 14 | 22 |
| Verfahren nicht durchgeführt | 6 | 13 | / | 4 | 16 | 5 | 13 | 18 | 16 | 8 |
| Testergebnis: Typisch | 24 | 14 | 25 | / | / | 17 | 4 | 1 | 8 | 2 |
| Testergebnis: Untypisch | 0 | 0 | 0 | / | / | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Testergebnis: Normal | 0 | 1 | 2 | / | / | 1 | 6 | 7 | 2 | 16 |
| Testergebnis: Unspezifisch | 0 | 2 | 3 | / | / | 7 | 7 | 4 | 4 | 4 |
| Summe n = 30 | | | | | | | | | | |

3.2.2 Histopathologie

Alle 30 Patient*innen erhielten entweder eine Haut- oder Muskelbiopsie. Im Einzelnen erhielten 80% (n=24) eine Muskelbiopsie, 56,7% (n=17) eine Hautbiopsie und sogar 36,6% (n=11) beides. 20% (n=6) der Patient*innen erhielten keine histologische Untersuchung des Muskels.

Bei den durchgeführten Muskelbiopsien konnte bei allen 24 ein für die Dermatomyositis typischer Befund beschrieben werden. Bezogen auf die vier verschiedenen Domänen pathologischer Merkmale, formuliert in den deutschen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie bezüglich Myositissyndromen aus dem Jahr 2015 (44), ergaben sich die in Abb. 4 beschriebenen Ergebnisse. So ließen sich in mehr als zwei Drittel der Muskelbiopsate (n=17/24, 70,3 %) perimysiale und/oder perivaskuläre Rundzellinfiltrate aus vorwiegend Lymphozyten erkennen. Bei immunhistologischer Untersuchung erwiesen sich diese Zellen als CD20-positive B-Zellen, CD68-positive Makrophagen oder CD4-positive T-Zellen. Vaskuläre Auffälligkeiten wie perivaskuläre Infiltrate, Kapillarverlust, endotheliale Komplementablagerungen und wellenförmige Tubuli (TRI's) innerhalb der Endothelzellen (als Zeichen einer Interferon-induzierten Endothelschädigung) zeigten sich bei 41,7% (n = 10). Die perifaszikuläre Atrophie als charakteristisches Hauptmerkmal muskulären Schadens bei der Dermatomyositis konnte in 70,3% (n=17) der Muskelbiopsien nachgewiesen werden. Hier zeigten sich auch teilweise singuläre Muskelfasereinzelnekrosen. 12 der 24 untersuchten Biopsate zeigten Pathologien im Bereich der vierten Domäne im Sinne endomysialer bindegewebiger Veränderungen/Vermehrung des endomysialen Bindegewebes. Außerdem konnte das Vorliegen einer alkalischen Phosphataseaktivität in Fibroblasten und Makrophagen im perimysialen Bindegewebe diagnostiziert werden.

Die Abbildungen 5 bis 8 zeigen die typisch histopathologischen Veränderungen, welche bei lichtmikroskopischer Betrachtung befundet werden können.

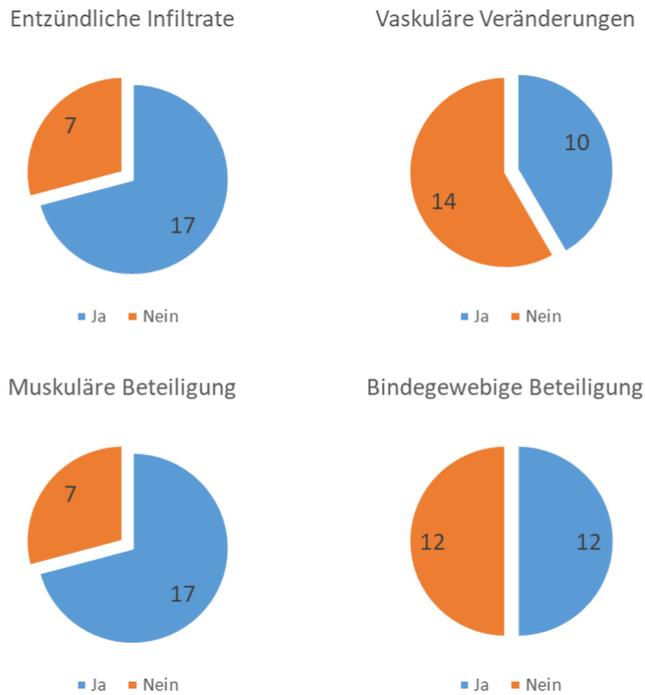


Abb. 4: Muskelbiopsie-Ergebnisse bezogen auf die vier Domänen pathologischer Myositis-Merkmale

In Bezug auf die Hautbiopsie zeigten sich die Testergebnisse homogener. Bei 82,4% (n=14) der Hautbiopsate konnte ein typisches Bild diagnostiziert werden. Einen unspezifischen Befund zeigten zwei Patienten (11,8%) und nur eine Patientin zeigte einen Normalbefund. Bezogen auf diese drei zuletzt genannten Fälle zeigten sich jedoch eindeutig typische histologische Befunde bei der Muskelbiopsie.

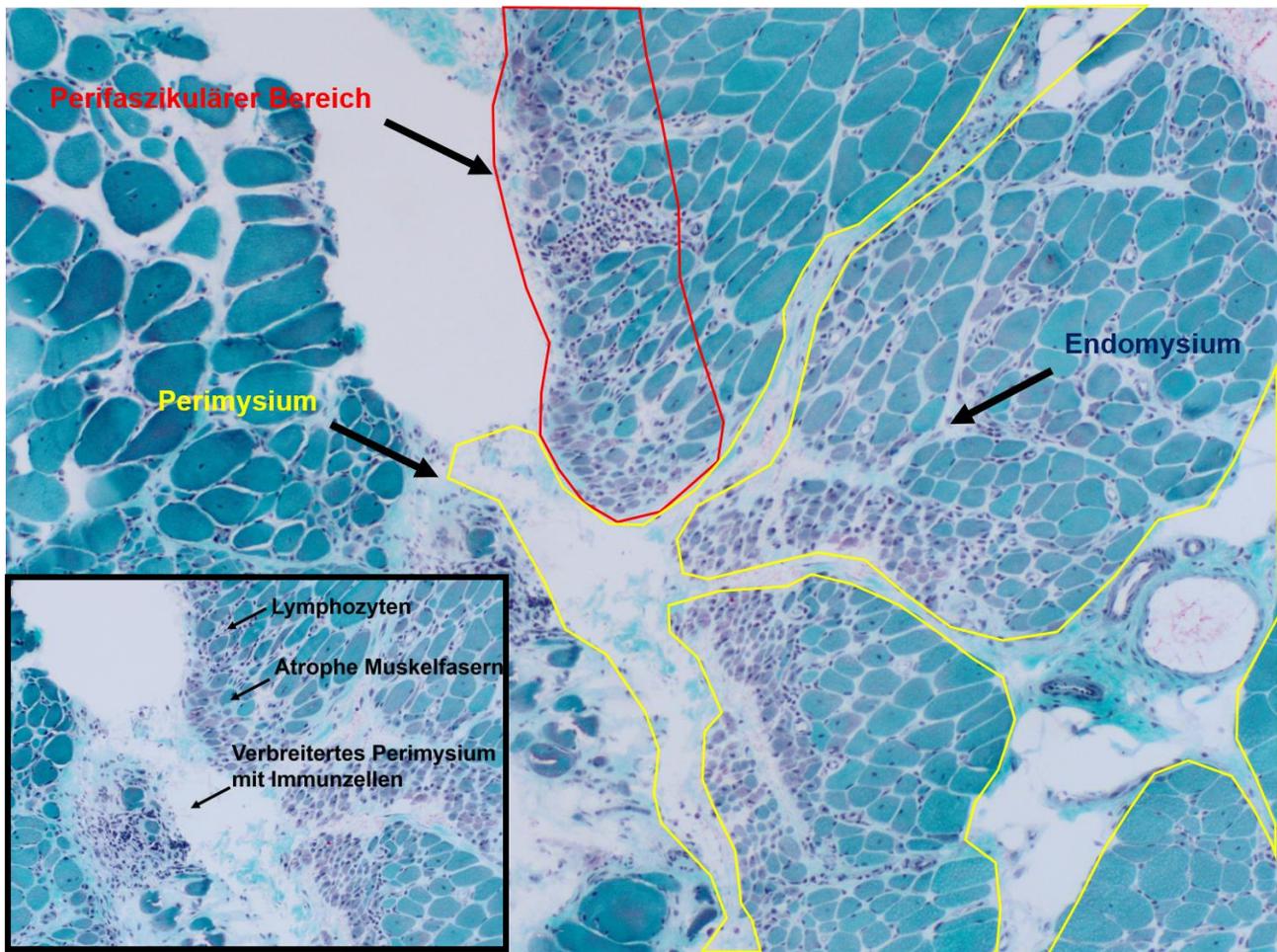


Abb. 5: Abbildung zur Übersicht des myopathischen Gewebsbilds. Gömöri-Färbung, 100-fache Vergrößerung. Unterteilung der pathologischen Betrachtungsregionen des perifaszikulären Bereichs (rot) sowie des Endo- und Perimysiums (gelb). Folgende Charakteristika sind entsprechend zu erkennen. Perifaszikuläre Region mit kleinen, abgerundeten und atrophischen Muskelfasern mit binnenständigen Zellkernen, Einwanderung zahlreicher Lymphozyten. Endomysium teilweise mit Lymphozyten. Perimysium verbreitert mit Lymphozyten und Makrophagen. Der eingerahmte Ausschnitt zeigt das Zentrum der Grenzflächen mit den pathologisch veränderten Charakteristiken.

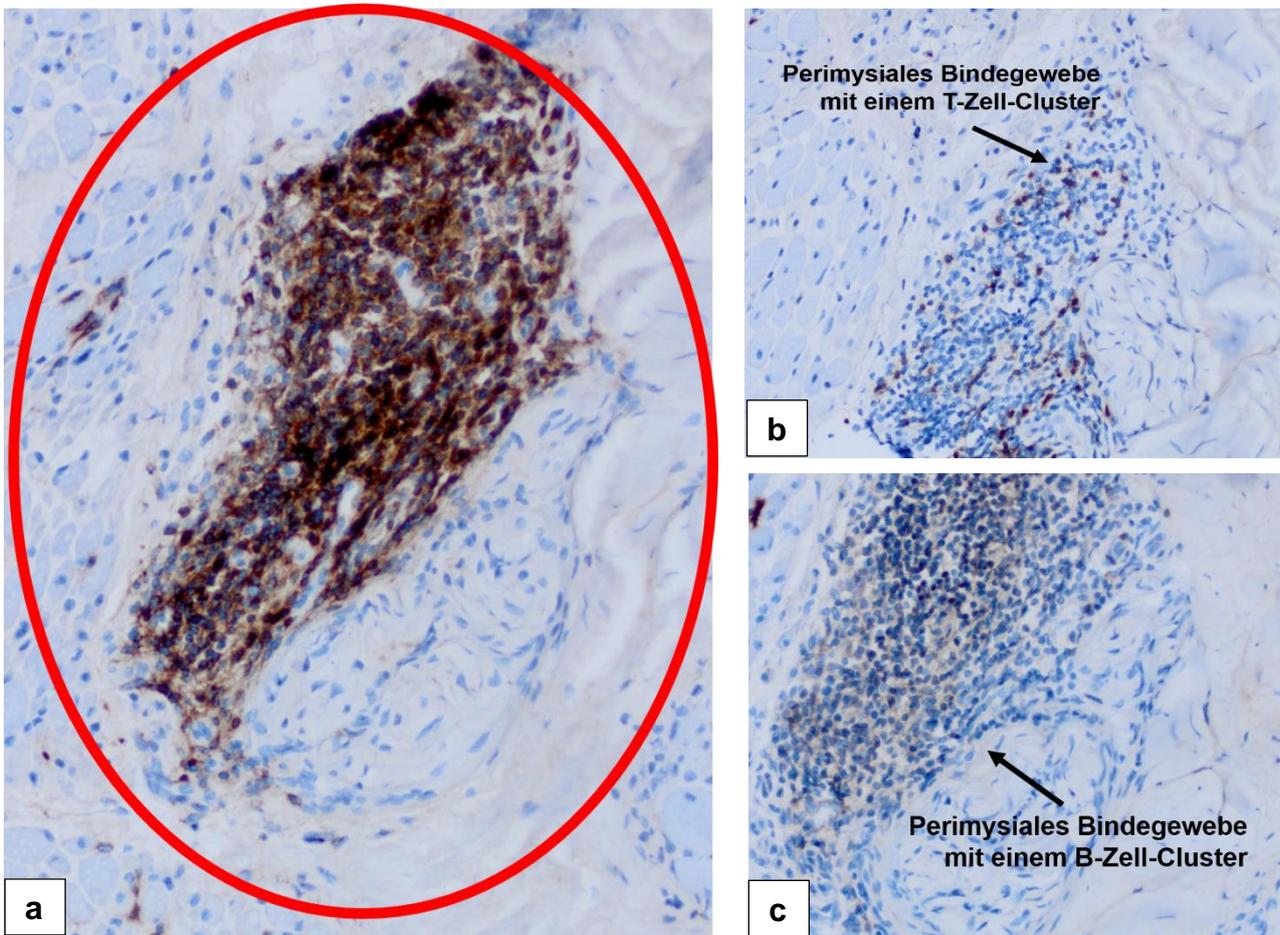


Abb. 6: Abbildung zur immunologischen Entzündungsreaktion und der Infiltration entzündlicher Infiltrate. a) CD45-Immunofärbung, 200-fache Vergrößerung. Darstellung eines perimysial gelegenen Leukozyten-Clusters. b) CD8-Immunfärbung, 200-fache Vergrößerung. Spezifizierung des perimysialen Clusters im Sinne der Darstellung von CD8+ T-Lymphozyten. c) CD20-Immunfärbung für B Zellen, 200-fache Vergrößerung.

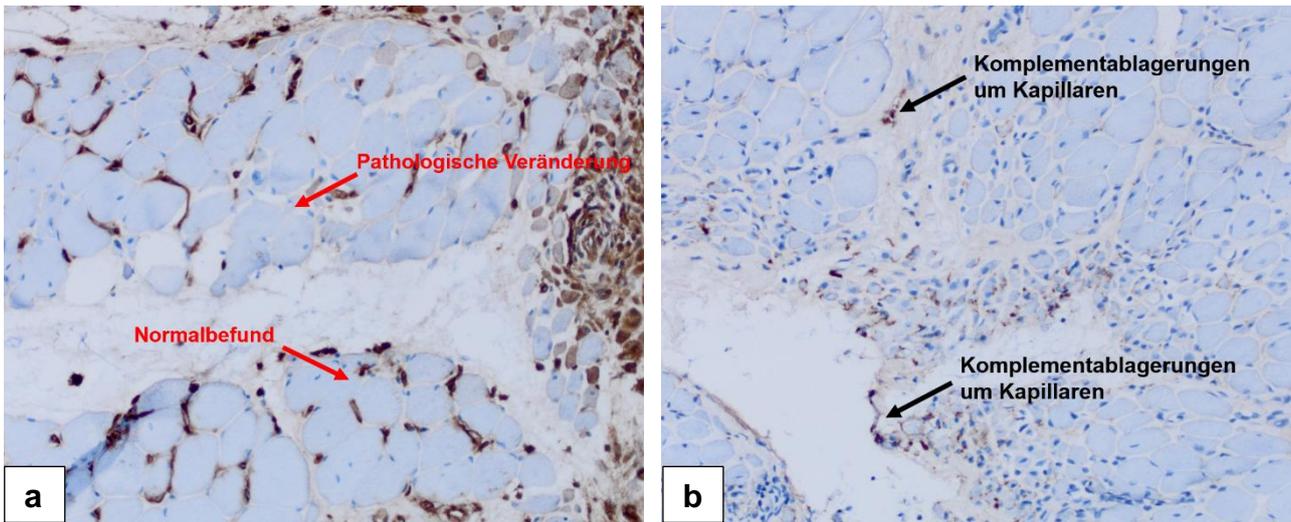


Abb. 7: Abbildung zur vaskulären Beteiligung. a) MHC2-Färbung, 200-fache Vergrößerung. Darstellung des kapillaren Verlustes um die Muskelfasern. Der Normalbefund äußert sich durch das Vorhandensein von Kapillaren (hier bräunlich) an allen Eckpunkten der Fasern. b) C5b-9-Färbung, 200-fache Vergrößerung. Darstellung der Komplementablagerungen an den Kapillaren (hier bräunlich).

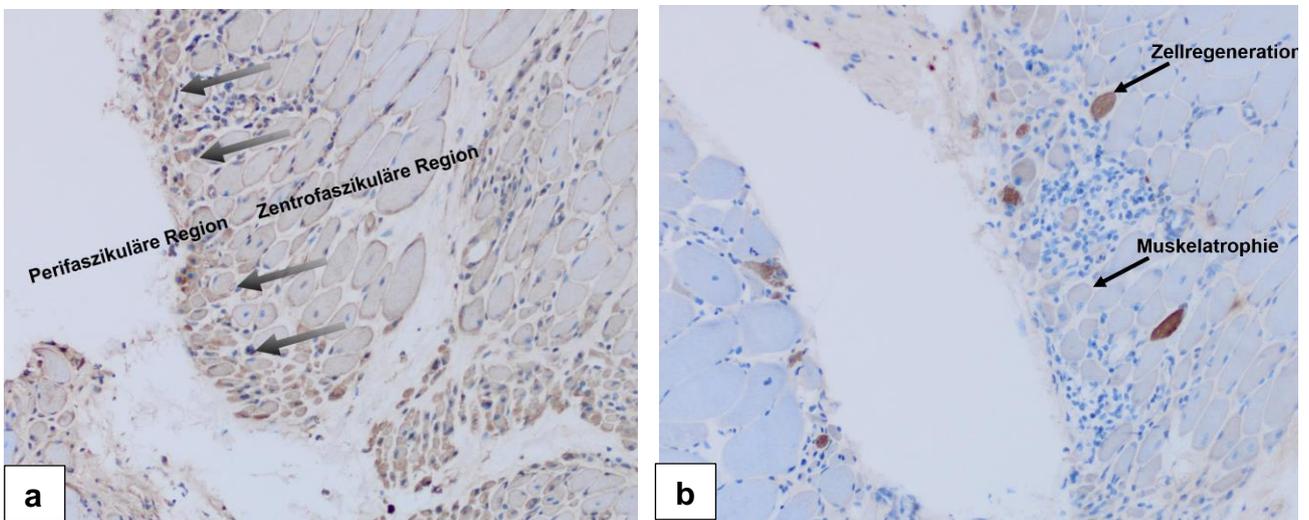


Abb. 8: Abbildung zur muskulären Beteiligung. a) MHC1-Färbung, 200-fache Vergrößerung. Darstellung der peri- und zentrofaszikulären Grenzregion des Muskelfaszikels. Die perifaszikuläre Region imponiert durch eine kräftigere MHC1-Färbung und atrophie (verkleinert, rund, binnenständiger Zellkern) Muskelfasern. b) neonatale Myosin (MHCneo)-Färbung, 200-fache Vergrößerung. Darstellung des Verhältnisses zwischen Muskelfaseratrophie und –regeneration (hier bräunlich). Es zeigt sich eine gewisse Diskrepanz zwischen den zahlreichen atrophen Fasern mit viel Degeneration und vergleichsweise wenig Regeneration (positive MHCneonatal Färbung).

3.2.3 Creatinkinase/Myoglobin

Die Bestimmung des Serum-Creatinkinase Wertes wurde bis auf eine Ausnahme bei jedem der 30 DM-Patient*innen durchgeführt (n=29/96,7%). Dabei zeigten 75,9% (n=22) einen über dem Normalwert von je nach Geschlecht entweder <171 U/l (Männer) oder <145 U/l (Frauen) (44) liegenden CK-Wert. Der Mittelwert der Serum-CK Werte betrug 4252,8 U/l mit einer Standardabweichung von 6060. In der beobachteten Kohorte betrug der Maximalwert 22.250 U/l. Im Vergleich dazu der Minimalwert 40 U/l.

Der Serum-Myoglobin Wert wurde bei 80% (n=24) der Patient*innenfälle zum Diagnosezeitpunkt untersucht. Als Norm galten hier, abhängig vom Geschlecht, Werte von <55 µg/l (Männer) und <35 µg/l (Frauen) (44). So konnte bei einem großen Anteil von 66,7% (n=16) eine Myoglobinerhöhung festgestellt werden. Der Mittelwert der Serum-Myoglobin Werte betrug dabei 1167,8 µg/l (SD=1953,1). In der beobachteten Kohorte betrug der Maximalwert 8500 µg/l. Im Vergleich dazu der Minimalwert 21 µg/l.

3.2.4 Antikörper-Diagnostik

Da die Antikörper-Diagnostik einen essenziellen Aspekt der Diagnostik darstellt, sollen die Ergebnisse hier gesondert von den anderen Laborbefunden behandelt werden.

Die MSA/MAA Untersuchung bezieht sich sowohl auf die Diagnostik des Myositis-Panels als auch auf die optionale Zusatzdiagnostik, welche ein zusätzliches Antikörperrnachweisspektrum abdeckt. Die jeweils in den unterschiedlichen Antikörper-Blocks hier definierten Autoantikörper finden sich in dem Abschnitt 2.2.2.

86,7% (n=26) der Patient*innen erhielten eine Antikörperbestimmung im Sinne des Myositis-Panels. 46,7% (n=14) der Studienpatient*innen erhielten die zusätzliche Diagnostik des *anti-EJ-*, *anti-SRP-*, *antiTIF1γ-*, *anti-MDA5-*, *anti-NXP2-*, *anti-OJ-*, *anti-PM-Sc1100-*, *anti-PM-Sc175* sowie des *anti-SAE1- Autoantikörpers*. Lediglich 13,3% der Patient*innen (n=6) erhielten keinerlei AK-Diagnostik.

Abbildung 9 fasst die der Autoantikörperbefunde der Dermatomyositis-Kohorte zusammen.

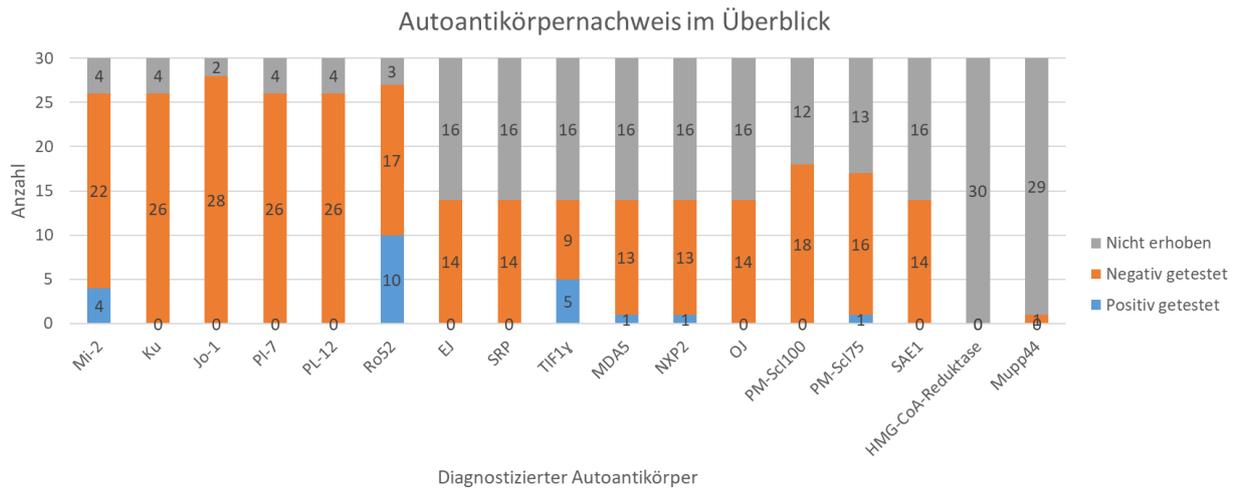


Abb. 9: Autoantikörpernachweis im Überblick

Bezogen auf die hier untersuchte Dermatomyositis-Kohorte von 30 Patient*innen ist eine genauere Beschreibung der Dermatomyositis-spezifischen Autoantikörper notwendig. Dazu gehören in Anlehnung an das DM-ENMC-Klassifizierungsset aus dem Jahr 2018 (10) der *antiTIF1γ*-, *anti-NXP2*-, *anti-Mi2*-, *anti-MDA5*- sowie *anti-SAE1*-Autoantikörper.

So zeigt sich, dass von den 30 Fallpatient*innen 86,7% (n=26) in Bezug auf ein anti-Mi2 Vorkommen getestet wurden. Lediglich 4 DM-Patient*innen (n=4/15,4%) zeigten ein positives Testergebnis.

Die restlichen DM-spezifischen Autoantikörper wurden im Vergleich dazu nur in knapp der Hälfte der Patient*innen erhoben (46,7%, n=14). In dieser Gruppe findet sich ein positiver *antiTIF1γ*-Autoantikörpernachweis in 35,7% (n=5) der betrachteten Patient*innen und ist somit der am häufigsten vorkommende DM-spezifische Autoantikörper. Die Nachweisergebnisse des anti-MDA5- und anti-NXP2-Autoantikörpers sind mit jeweils einem positiven Befund in der betrachteten Kohorte identisch. Kein positiver Nachweis zeigte sich bei dem *anti-SAE1*-Autoantikörper.

Bezogen auf nicht DM-typische Antikörper zeigte ein Patient neben dem positiven anti-MDA5-Nachweis zusätzlich einen positiven Befund für den anti-PM-Scl 75 Antikörper. Aufgrund der sonstigen erhobenen Befunde wie den klinischen und dermatologischen Auffälligkeiten konnte jedoch eindeutig das Vorhandensein einer Dermatomyositis bestätigt werden.

3.2.5 Weitere Diagnostikverfahren und Organbeteiligungen

Die Durchführung zusätzlicher Diagnostikverfahren fand zwecks verschiedener Zielsetzungen Anwendung. Dabei lassen sich drei Bereiche definieren:

1. Der erste Aspekt ist die Einschätzung von anderen Organbeteiligungen mit besonderem Fokus auf eine Herz- und/oder Lungenbeteiligung.

Eine Herzbeteiligung wurde dann als möglich erachtet, wenn

- a) subjektive Symptome wie beispielsweise Abgeschlagenheit und Kurzatmigkeit,
- b) eine pathologische Elektrokardiografie (EKG) und
- c) auffällige kardiale Enzyme (Troponin oder NT pro-BNP) vorlagen.

So wurde die Elektrokardiographie (EKG), als zweithäufigstes angewandtes „weiteres Diagnoseverfahren“ bei 73,3% (n=22) der 30 Patient*innen durchgeführt. Hiervon zeigten nur 9,1% (n=2) kardiale Pathologien, wie Reizleitungsstörungen, Arrhythmien oder Befunde einer Kardiomyopathie. Unspezifische Veränderungen, welche zwar im gewissen Maße auffällig waren, jedoch nicht die Diagnose einer Herzbeteiligung zuließen, konnten bei 18,2% (n=4) der getesteten Studienpatient*innen gezeigt werden. 72,7% (n=16) zeigten einen Normalbefund. In Anlehnung an diese Ergebnisse und unter Einbezug von Laborwerten und subjektiven Symptomen, konnte bei 4 der 30 beschriebenen Dermatomyositis-Patient*innen eine Herzbeteiligung festgestellt werden. Hierbei zeigten 50% (n=2) einen auffälligen und sowohl 25% (n=1) einen unspezifischen als auch 25% (n=1) einen normalen EKG-Befund. Das Vorhandensein von klinischen Parametern wie dem Erleiden eines kardiogenen Schocks oder erhöhten Troponin-Werten, sicherten die Aussage der Beteiligung.

Eine Lungenbeteiligung als weitere mögliche Organbeteiligung konnte bei 13,3% (n=4) der Studienpatient*innen nachgewiesen werden. Grundlage für diese Einschätzung bildete die Kombination aus CT-Thorax, Lungenfunktionsuntersuchung und das Vorhandensein von klinischen Symptomen wie einer Ruhe- oder Belastungsdyspnoe. 17 Patient*innen (56,7%) erhielten einen CT-Thorax. In etwa einem Drittel dieser Untersuchung (n=6/35,3%) blieb der Befund unauffällig, in 41,2% (n=7) erbrachte sie unspezifische Ergebnisse, welche zwar abnormale Veränderungen zeigten, jedoch aber keinen Zusammenhang mit einer Lungenbeteiligung aufwiesen. Bei 23,5% (n=4) zeigte sich eine Lungenfibrose.

Eine Lungenfunktionsuntersuchung wurde nur in 12 Fällen (40%) angewandt. Die Mehrzahl zeigte einen unauffälligen Befund (58,3%, n=7). Nur ein Patient wies eine typische restriktive

Atemwegsfunktionsstörung auf. 33,3% (n=4) zeigten unspezifische Befunde. Bezogen auf die Patient*innen mit einer nachgewiesenen Lungenbeteiligung äußerten sich die Ergebnisse wie folgt: 100% zeigten einen typischen CT-Thorax-Befund im Sinne einer Lungenfibrose und einer der vier Patient*innen ein typisches Ergebnis bei der Lungenfunktionsuntersuchung. 75 % der Patient*innen mit diagnostisch eingeordneter Lungenbeteiligung zeigten eine klinisch pulmonale Symptomatik mit Ruhe- oder Belastungsdyspnoe.

2. Der zweite Aspekt der Zusatzdiagnostik verfolgte das Ziel des muskulären Staging der DM-Erkrankung sowie der Lokalisation geeigneter Biopsieentnahmeorte für histopathologische Untersuchungen.

Hierzu zählen die Elektromyographie und die Magnetresonanztomographie. In 83,3% (n=25) der DM-Patient*innenkohorte wurde ein EMG durchgeführt, wobei ca. 2/3 der Patient*innen (n=17/68%) den typischen Befund einer floriden Myopathie sowie myogenen/myopathischen Veränderungen aufwiesen. 7 Patient*innen (28 %) zeigten ein unspezifisches elektromyografisches Muster und nur bei einer Patientin konnte ein Normalbefund erhoben werden.

Weitere Ergebnisse konnten bei der Magnetresonanztomographie, kurz MRT, von auffälligen Muskelregionen festgestellt werden. Das entsprechende Diagnostikverfahren wurde hierbei bei 46,7% (n=14) der Kohorte angewandt. In Bezug auf das Testergebnis zeigten 57,1% (n=8) der mit der STIR-Sequenz vom Muskelgewebe untersuchten DM-Patient*innen ein typisch diffuses oder lückenhaft erhöhtes Signal. Bei 28,6% (n=4) der getesteten Patient*innen konnten unspezifische und bei 14,3% (n=2) keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

Die Ergebnisse der durchgeführten Diagnoseverfahren finden sich zusammengefasst in Abbildung 10:

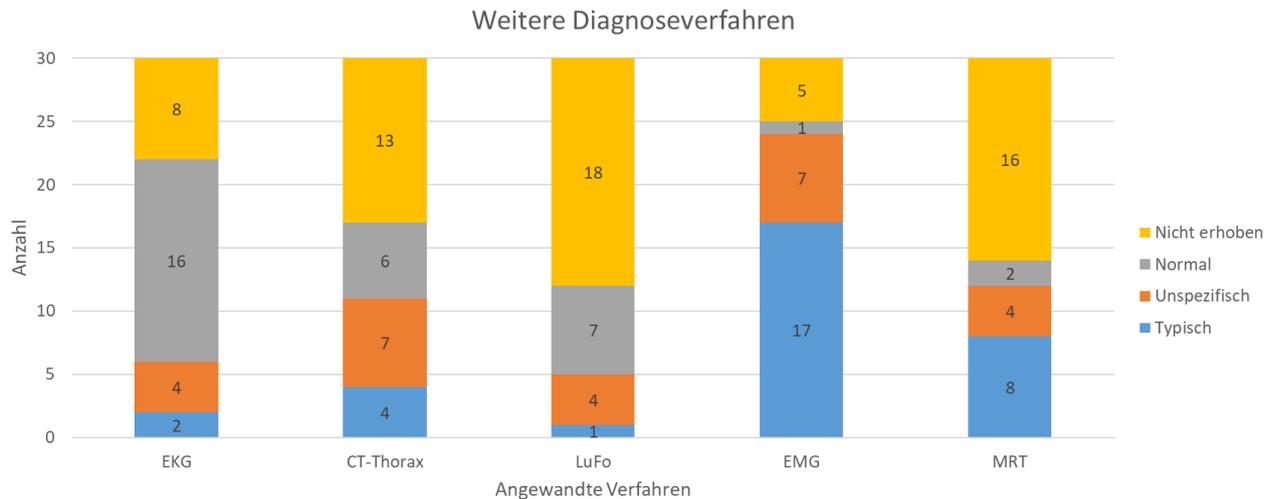


Abb. 10: Ergebnisse der Diagnoseverfahren im Überblick

- Der dritte wichtige Diagnostikaspekt beschreibt die Tumorsuche. Diese soll aufgrund ihrer Wichtigkeit und dem Bezug zur Antikörperdiagnostik im Folgeabschnitt besprochen werden.

3.2.6 Tumorassoziation

Die Tumordiagnostik stellt aufgrund der nachgewiesenen erhöhten Prävalenz bei Vorliegen des anti-TIF1 γ - und anti-NXP2-Antikörpers einen essenziellen Teilaspekt der DM-Diagnostik dar. Untersucht bzw. gescreent wurde bei der betrachteten Kohorte mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Scan) oder alternativ Ganzkörper-CT. Von den 30 Patient*innen konnte in dem Zeitraum von 2010 bis 2017 bei 8 Patient*innen ein tumoröses Geschehen diagnostiziert werden. Dabei handelte es sich u.a. um ein malignes Melanom sowie ein Parotis-, Schilddrüsen-, Mamma-, Cervix- und Prostatakarzinom. Eine benigne tumoröse Veränderung konnte in einem Fall im Sinne eines Küttner-Tumors in der rechten Wangenschleimhaut beschrieben werden. 22 Patient*innen schienen in Bezug auf eine Tumorassoziation unauffällig, wobei nur bei 40,1% (n=9) der Fälle präventiv mittels Ganzkörper-CT oder PET-Scan gescreent wurde.

Die Betrachtung des Vorliegens eines tumorösen Geschehens in Vergleich zu den diagnostizierten Autoantikörpern zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu dem anti-TIF1 γ -Vorkommen (p=0,023). So zeigen 50% (n=4) der Patient*innen mit einem

Tumor auch einen positiven anti-TIF1 γ -Nachweis. Andersrum zeigen 4 der 5 positiv auf den anti-TIF1 γ Antikörper getesteten Patient*innen auch tumoröse Veränderungen.

Die anderen bei Nachweis eines Tumors positiv getesteten Antikörper lassen sich in DM-spezifische und DM-nicht spezifische Antikörper unterteilen. Bei den DM-spezifischen Antikörpern konnte der anti-NXP2 (n=1) sowie anti-Mi2 Antikörper (n=1) nachgewiesen werden. Bei einer bezüglich des anti-NXP2 Antikörpers insgesamt positiv getesteten Anzahl von zwei Mal, zeigt sich bei einem der beiden Fälle der Befund eines malignen Melanoms. Der Nachweis des anti-Mi2 Antikörpers bei vorhandenem Tumorvorkommen liegt ebenfalls einmal vor, jedoch bei einer insgesamt positiven Nachweiszahl von 4.

Zu den DM-nicht spezifischen Antikörpern, welche bei Tumorvorkommen nachgewiesen werden konnten, gehört der anti-Ro52 (n=3) Autoantikörper.

Abbildung 11 zeigt einen Überblick über die diagnostizierten Autoantikörper mit und ohne nachgewiesenem Tumorvorkommen:

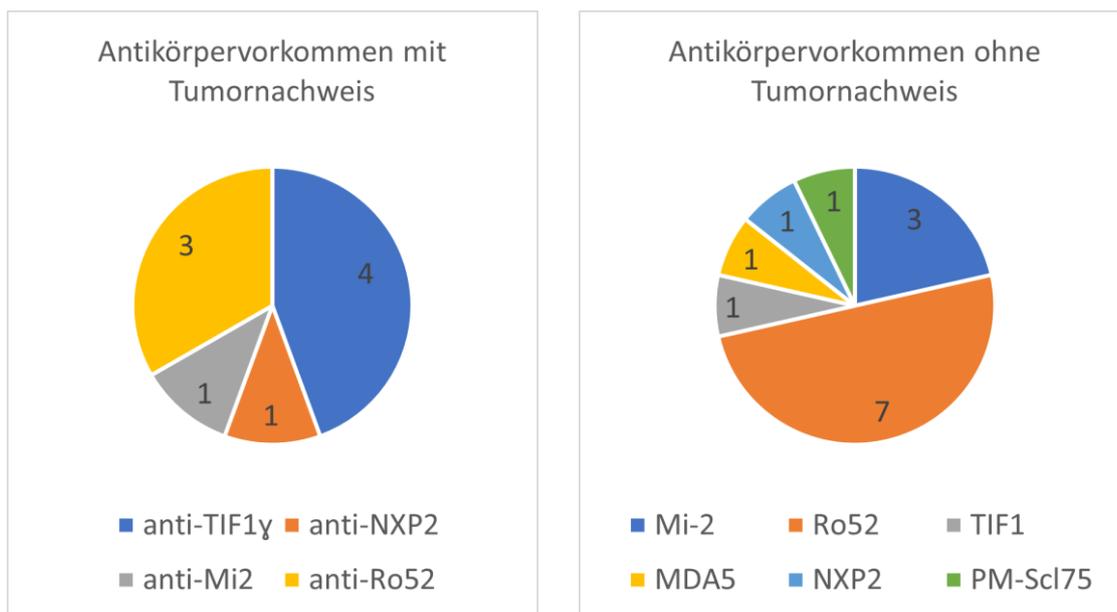


Abb. 11: Antikörpervorkommen mit/ohne Tumorvorkommen

3.3 Ergebnisse der Klassifizierungssets

Die Ergebnisse der Klassifizierungssets sind in Tabelle 5 dargestellt.

3.3.1 Klassifizierung nach ENMC-Kriterien (2003 / 2018 / im Vergleich)

Alle 30 Patient*innen konnten nach dem im Jahr 2003 veröffentlichten Kriterien-Set des „European Neuro Muscular Centres“ klassifiziert werden. Dabei wurden 46,7% (n=14) einer sicheren und 40% (n=12) einer wahrscheinlichen Dermatomyositis zugeordnet. Lediglich eine Studienpatientin zeigte eine amyopathische Dermatomyositis und drei (10%) eine DM ohne Dermatitis.

Die Klassifizierung nach dem Ansatz aus dem Jahr 2018 speziell für die Dermatomyositis ergab folgende Ergebnisse: Von den 30 retrospektiv analysierten DM-Patient*innen konnte lediglich für 56,7% (n=17) eine adäquate Einschätzung erfolgen. Die restlichen 43,3% der DM-Kohorte ließen sich aufgrund einer fehlenden oder unvollständigen Ak-Bestimmung nicht klassifizieren. Von den 17 im Sinne der ENMC-Klassifizierung von 2018 klassifizierten DM-Patient*innen wiesen 29,4% (n=5) eine anti-TIF1 γ DM auf. 11,8% (n=2) konnten einer anti-NXP2 DM zugewiesen werden. Die Klasse der anti-Mi2 DM lag mit einem Prozentsatz von 23,5% (n=4) vor. Den anti-MDA5-Autoantikörper zeigten 5,9% (n=1) und konnten damit einer anti-MDA5 DM zugeordnet werden. Von den 17 befundeten DM-Patient*innen ließ sich keiner der anti-SAE DM zuordnen. Die Klasse der Ak-negativen DM zeigten 29,4% (n=5) der 17 DM-Patient*innen.

Die Gegenüberstellung der beiden Klassifizierungsansätze des „European Neuro Muscular Centres“ werden in Tabelle 3 zusammengefasst. Ein Vergleich lässt sich aufgrund einer nur teilweise durchgeführten oder fehlenden Ak-Bestimmung nur bei 17 Patient*innen adäquat durchführen. Aufgrund dessen beziehen sich die im Folgenden angegebenen prozentualen Anteile auf n=17 Patient*innenfälle. 35,3% (n=6) dieser ausgewählten Studienpatient*innen wurden nach dem ENMC-Set von 2003 als eine „sichere DM“ und nach dem ENMC-DM-Set von 2018 als eine auf Autoantikörper-basierende DM (DM-spezifische Ak vorhanden) klassifiziert. Weitere 11,8% (n=2) in der Kombination (2) „sichere DM“ (ENMC 2003) und „Ak-negative DM“ (ENMC-DM 2018). 6 DM-Patient*innen wurden zwar als eine sichere DM kategorisiert, ließen sich jedoch im Sinne des Ansatzes von 2018 nicht einstufen. Weitere Kombinationsmöglichkeiten ergeben sich nach dem ENMC-Set von 2003 mit einer „wahrscheinlichen DM“. So zeigen 29,4% (n=5) eine „wahrscheinliche DM“ und sind im Sinne der ENMC-DM-Kriterien den spezifischen Autoantikörpern einer Dermatomyositis zuteilbar. Nur 17,6% (n=3) zeigen in dieser Kombination (5) eine Ak-negative DM. Auch bei den Patient*innen mit einer wahrscheinlichen DM konnten 4 Patient*innen aufgrund fehlender oder unvollständiger Ak-Diagnostik nicht adäquat kategorisiert werden. Die letzte

beurteilbare Kombination (8) beschreibt die „DM ohne Dermatitis“ nach ENMC (2003) und eine „Ak-zuteilbare DM“ nach ENMC-DM (2018). Das prozentuale Vorkommen liegt bei 5,9% (n=1).

Tab. 3: Kombinationen der Klassifizierungssets ENMC (2003) und ENMC (2018)

| Kombination | ENMC (2003) | ENMC (2018) | Anzahl |
|-------------------|--------------------|----------------------|--------|
| 1 | Sicher | DM-spezifischer Ak | 6 |
| 2 | Sicher | Ak-negative DM | 2 |
| 3 | Sicher | Keine Zuteilung mgl. | 6 |
| 4 | Wahrscheinlich | DM-spezifischer Ak | 5 |
| 5 | Wahrscheinlich | Ak-negative DM | 3 |
| 6 | Wahrscheinlich | Keine Zuteilung mgl. | 4 |
| 7 | Amyopathische DM | Keine Zuteilung mgl. | 1 |
| 8 | DM ohne Dermatitis | DM-spezifischer Ak | 1 |
| 9 | DM ohne Dermatitis | Keine Zuteilung mgl. | 2 |
| Summe = 30 | | | |

3.3.2 Klassifizierung nach EULAR/ACR (2017)

Die Klassifizierung nach dem im Jahr 2017 veröffentlichten Kriterien-Set des „American College of Rheumatology“ (ACR) und des „European League Against Rheumatism“ (EULAR) ergab folgende Ergebnisse:

Von den 30 untersuchten DM-Patient*innen ließen sich 100% (n=30) entsprechend klassifizieren. In Bezug auf die gesamte Kohorte unter Einbezug von Patient*innen mit und ohne erfolgter Muskelbiopsie zeigte sich ein Median-Wert von 9,1 mit einer Range von 5,1-13,4 (Q1=7,28 / Q3=11,45). Dies entspricht unabhängig vom betrachteten Modell einer „hohen“ Kriterienwahrscheinlichkeit der Diagnose.

Von den 30 analysierten DM-Patient*innen erhielten 80% (n=24) eine Muskelbiopsie und können somit dem entsprechenden Modell „mit erfolgter Muskelbiopsie“ zugeordnet werden. Bezüglich des Gesamt-Scores ergibt sich hier ein Median-Wert von 9,95 mit einer

Range von 5,1-13,4 (Q1=7,83 / Q3=12,28). Dies entspricht laut der Zuteilung der Kriterien-Wahrscheinlichkeit idiopathisch inflammatorischer Myopathien einer prozentualen Wahrscheinlichkeit von ungefähr 88%. Die Kriterien-Wahrscheinlichkeit kann entsprechend als „hoch“ eingestuft werden. Die anderen 20% (n=6) der DM-Kohorte erhielten keine Muskelbiopsie. Sie lassen sich daher im Sinne des Modells „ohne erfolgter Muskelbiopsie“ zuordnen. Hier ergibt sich ein Median-Wert von 7,2 mit einer Range von 6,0-8,0 (Q1=6,53 / Q3=7,48). Dieser Wert entspricht einer ungefähren prozentualen Wahrscheinlichkeit von 82%, welche anhand der Kriterien-Wahrscheinlichkeiten nach EULAR/ACR als „mittel“ eingestuft werden kann.

Bezogen auf die 30 DM-Patient*innen liegt in 53,3% (n=16) eine hohe Kriterien-Wahrscheinlichkeit vor, d.h., dass die Wahrscheinlichkeit der korrekten Diagnose als „hoch“ eingestuft werden kann. Von diesen 16 Patient*innen erhielten 16,7% (n=1) keine und 58,3% (n=14) eine Muskelbiopsie. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erfolgten Muskelbiopsie und der Einstufung als „hoch“ (p=0,068). Zu 43,3% (n=13) aller Studienfälle kann die Diagnose als „mittel-wahrscheinlich“ beschrieben werden. Eine Diagnose „geringer“ Wahrscheinlichkeit findet sich nach den EULAR/ACR-Kriterien nur bei 3,3% (n=1).

3.3.3 Die Klassifizierungssets im Vergleich

Um die Fragestellung bezüglich des Vergleichs der beiden Klassifizierungssysteme nach ENMC und EULAR/ARC an der betrachteten DM-Kohorte beantworten zu können, soll aufgrund des nicht auf jeden Fall anwendbaren DM-ENMC-Ansatzes die Klassifizierung aus dem Jahr 2003 mit der EULAR/ACR-Klassifikation verglichen werden. Dabei ergeben sich die in Tabelle 4 erkennbaren Ergebnisse, wobei die komplette DM-Kohorte von 30 DM-Patient*innen verglichen wird:

36,7% (n=11) weisen die Kombination 10 mit einer „sicheren DM“ (ENMC 2003) und einer „DM hoher Wahrscheinlichkeit“ auf (EULAR/ACR). Eine ähnliche Kombination (11) mit dem Unterschied der Betrachtung einer „DM mittlerer Wahrscheinlichkeit“ findet sich bei 10% (n=3) der Patient*innen. Eine nach dem ENMC-Set von 2003 „wahrscheinliche DM“ in Kombination mit einer „DM hoher Wahrscheinlichkeit“ (12) findet sich bei 13,3% (n=4) und mit einer „DM mittlerer Wahrscheinlichkeit“ (13) bei 26,7% (n=8). Die

Kombinationsmöglichkeiten (14-16) einer „Dermatomyositis ohne Dermatitis“ mit einer nach EULAR/ACR vorliegenden „DM hoher, mittlerer und geringer Wahrscheinlichkeit“ liegen jeweils zu 3,3% (n=1) vor. Ebenfalls zu 3,3% (n=1) findet sich in der DM-Kohorte die Kombination 17 mit einer „amyopathischen DM“ nach den ENMC-Kriterien und einer „DM mittlerer Wahrscheinlichkeit“ nach dem EULAR/ACR-Klassifizierungsset.

Abbildung 12 zeigt die einzelnen ENMC-Unterklassen in Relation zu dem EULAR/ACR-Score. Für die „sichere DM“ liegt der Medianwert bei 11,7 mit einer Range von 7,2 bis 13,4. Für die „wahrscheinliche DM“ liegt der Medianwert bei 7,7 mit einer Range von 6,0 bis 10,3. Die „amyopathische DM“ konnte nur bei einer Patientin nachgewiesen werden, daher spiegelt der EULAR/ACR-Score von 7,3 einen Einzelwert wider. Der Medianwert von 7,7 mit einer Range von 5,1 bis 9,7 beschreibt die Beziehung zwischen einer „möglichen DM ohne Dermatitis“ und dem EULAR/ACR-Score.

Signifikant ist der Unterschied zwischen den einzelnen Unterklassen des ENMC in Bezug auf den EULAR/ACR-Score ($p=0,004$). So zeigt sich im Vergleich zwischen der „sicheren DM“ und der „wahrscheinlichen DM“ ein signifikanter Unterschied im Score-Wert ($p=0,001$). Ebenfalls bezogen auf die „mögliche DM ohne Dermatitis“ konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,032$).

Bezogen auf das Übereinstimmungsmaß Kappa Cohens können die entsprechenden Wahrscheinlichkeitsaussagen der beiden Systeme (ENMC: sicher, wahrscheinlich / EULAR/ACR: hoch, mittel) miteinander verglichen werden. So zeigt sich entsprechend der Definierung nach Landis und Koch (1977) (45) bei der Gegenüberstellung der Komb. 10 ($\kappa = 0,400$) und der Komb. 13 ($\kappa = 0,324$) eine ‚ausreichende‘ Übereinstimmung.

Tab. 4: Kombinationen der Klassifizierungssets ENMC (2003) und EULAR/ACR (2017). $\kappa < 0$ = „schlechte Übereinstimmung“, $0 < \kappa < 0,20$ = „etwas Übereinstimmung“, $0,21-0,40$ = „ausreichende Übereinstimmung“, $0,41-0,60$ = „mittelmäßige Übereinstimmung“, $0,61-0,80$ = „beachtliche Übereinstimmung“, $0,81-1,00$ = „(fast) vollkommene Übereinstimmung“ (45).

| Kombination | ENMC (2003) | EULAR/ACR (2017) | Anzahl | Übereinstimmung |
|-------------------|-----------------|------------------|--------|------------------|
| 10 | Sicher | Hoch | 11 | $\kappa = 0,400$ |
| 11 | Sicher | Mittel | 3 | |
| 12 | Wahrscheinlich | Hoch | 4 | |
| 13 | Wahrscheinlich | Mittel | 8 | $\kappa = 0,324$ |
| 14 | Ohne Dermatitis | Hoch | 1 | |
| 15 | Ohne Dermatitis | Mittel | 1 | |
| 16 | Ohne Dermatitis | Gering | 1 | |
| 17 | Amyopathisch | Mittel | 1 | |
| Summe = 30 | | | | |

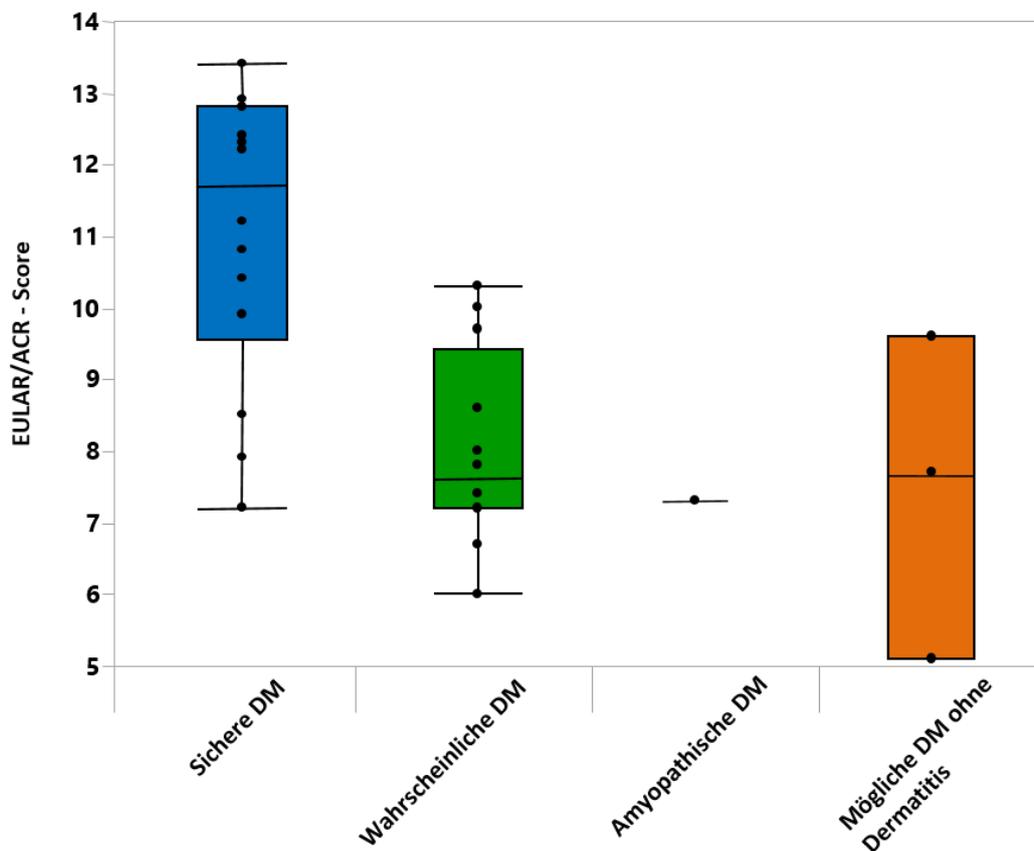


Abb. 12: Boxplot zum Vergleich ENMC (2003) und EULAR/ACR-Score (2017)

Tab. 5: Übersicht über die Klassifizierung der Fallpatient*innen

| Pat.-Nr. | ENMC (2003) | ENMC (2018) <i>Bei vollständiger AK- Bestimmung</i> | EULAR/ACR <i>Gesamt-Score</i> |
|--------------|--|---|--|
| 1 | Sicher | Anti-Mi2 DM | Hoch (12,9) |
| 3 | Amyopatisch | <i>unvollständig</i> | Mittel (7,3) |
| 4 | Sicher | Anti-TIF1γ DM | Hoch (10,8) |
| 6 | Sicher | <i>unvollständig</i> | Mittel (8,5) |
| 16 | <i>Sicher</i> | <i>keine Best.</i> | Hoch (11,2) |
| 24 | <i>Wahrscheinlich</i> | <i>keine Best.</i> | Hoch (10,3) |
| 26 | Wahrscheinlich | <i>unvollständig</i> | Mittel (7,4) |
| 30 | Wahrscheinlich | <i>unvollständig</i> | Mittel (8,6) |
| 31 | Sicher | Anti-TIF1γ DM | Mittel (7,2) |
| 34 | Sicher | <i>unvollständig</i> | Hoch (9,9) |
| 35 | Sicher | AK-negative DM | Mittel (7,9) |
| 39 | Sicher | <i>keine Best.</i> | Hoch (12,8) |
| 40 | DM ohne Dermatitis | <i>keine Best.</i> | Gering (5,1) |
| 44 | Wahrscheinlich | AK-negative DM | Mittel (7,2) |
| 45 | DM ohne Dermatitis | Anti-NXP2 DM | Hoch (9,6) |
| 47 | Wahrscheinlich | <i>unvollständig</i> | Mittel (6,7) |
| 48 | Sicher | Anti-Mi2 DM | Hoch (12,3) |
| 49 | Wahrscheinlich | AK-negative DM | Mittel (7,8) |
| 51 | Wahrscheinlich | Anti-Mi2 DM | Hoch (8) |
| 52 | DM ohne Dermatitis | <i>unvollständig</i> | Mittel (7,7) |
| 57 | Sicher | AK-negative DM | Hoch (12,4) |
| 60 | Sicher | Anti-TIF1γ DM | Hoch (12,2) |
| 61 | Wahrscheinlich | Anti-MDA5 DM | Mittel (7,2) |
| 62 | Wahrscheinlich | Anti-TIF1γ DM | Hoch (9,7) |
| 63 | Wahrscheinlich | AK-negative DM | Mittel (7,2) |
| 64 | Wahrscheinlich | Anti-NXP2 DM | Mittel (6) |
| 69 | Wahrscheinlich | Anti-Mi2 DM | Hoch (10) |
| 76 | Sicher | Anti-TIF1γ DM | Hoch (13,4) |
| 77 | Sicher | <i>unvollständig</i> | Hoch (12,8) |
| 84 | Sicher | <i>unvollständig</i> | Hoch (10,4) |
| Summe | Sicher (14x) ; Wahrscheinlich (12x) ; Amyopathisch (1x) ; DM ohne Dermatitis (3x) | Anti-TIF1γ DM (5x) ; Anti-NXP2 DM (2x) ; Anti-Mi2 DM (4x) ; Anti-MDA5 DM (1x) ; Anti-SAE DM (0x) ; AK-negative DM (5x) | Hoch (16x) ; Mittel (13x) ; Gering (1x) |

3.4 Vergleich an Fallbeispielen

3.4.1 Fallbeispiel: Typische DM (eindeutig nach ENMC sowie EULAR/ACR)

Das Fallbeispiel des Patienten 1 ist repräsentativ für den typischen Phänotyp einer Dermatomyositis. Unabhängig vom angewandten Klassifizierungsset lässt sich die Diagnose Dermatomyositis mit hoher Sicherheit stellen (Tabelle 6a).

Tab. 6a: Übersicht Fallbeispiel Pat.-Nr. 1

| Allgemeine Fallparameter | ENMC (2003) | ENMC (2018) | EULAR/ACR (2017) |
|---|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht: männlich Alter bei Erstsymptomatik: 86Jahre <p>Diagnoseverfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> Muskelbiopsie: Typisch Klinischer Befund: Typisch Dermatologischer Befund: Typisch Ak-Myositispanel: erhoben Ak-Zusatzdiagnostik: nicht erhoben EMG: Typisch CT: Typisch EKG: Normal <p>Labor</p> <ul style="list-style-type: none"> CK(max): 10250 U/l Myoglobin(max): 8500µg/l Ak: anti-Mi2 positiv <p>Organbeteiligung</p> <ul style="list-style-type: none"> Nein <p>Assoziierte Symptomaten/ Organbeteiligungen</p> <ul style="list-style-type: none"> Belastungsdyspnoe | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicher/Deutlich <p>Einstufungskriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> Beginn >18 LJ Subakuter oder schleichender Beginn Schwächungsmuster symmetrisch (prox.>distal / Halsbeugemuskel>Nackenextensor) DM-typischer Ausschlag <p>Muskelbiopsische Kriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> Perifaszikuläre Atrophie | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-Mi2 DM | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamt-Score: 12,9 Prozentuale Wahrscheinlichkeit: 100% Einstufung Wahrscheinlichkeit: Hoch <p>Modellwertung</p> <ul style="list-style-type: none"> Biopsie erfolgt <p>Einstufungskriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> Beginn >40 LJ Befall der oberen proximalen Extremitätenmuskulatur (symmetrisch/progressiv) Befall der unteren proximalen Extremitätenmuskulatur (symmetrisch/progressiv) Heliotroper Hautausschlag Erhöhte Serum-Creatinkinase Endomysiale Infiltration mononuklearer Zellen Perimysiale und perivaskuläre Infiltration mononuklearer Zellen Perifaszikuläre Atrophie |

3.4.2 Fallbeispiel: Eindeutig ENMC, unklar EULAR/ACR

Das Fallbeispiel der Patientin 35 ist ein Beispiel für unterschiedliche Wahrscheinlichkeitsaussagen zwischen den Klassifizierungssets.

Die Fallparameter lassen eine adäquate Klassifizierung in die drei Sets zu, jedoch mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeitstendenzen (Tabelle 6b). So lässt sich dieser Fall der

Patientin entsprechend der Einstufung nach den ENMC-Kriterien aus dem Jahr 2003 eindeutig einer „sicheren DM“ zuordnen. Erfüllt sind dabei alle klinischen Kriterien als auch das histomorphologische Kriterium der perifaszikulären Atrophie. Die Klassifizierung im Sinne der ENMC-DM Kriterien aus dem Jahr 2018 ergibt eine Ak-negative DM. Aufgrund der dermatologischen Symptomatik, dem erhöhtem Serum-Creatinkinase Werten und dem histologischen Befund der Muskelbiopsie lässt sich jedoch auch hier die „sichere“ Einteilung auf Grundlage eindeutig erfüllter Kriterien treffen. Eine im direkten Vergleich geringere Kriterien-Wahrscheinlichkeit zeigt sich jedoch in der Klassifizierung anhand des EULAR/ACR-Sets aus dem Jahr 2017. Ausgewertet wurde im Sinne des Modells „mit durchgeführter Muskelbiopsie“. Dabei ergab die Summe der vorhandenen Score-Punkte einen Gesamt-Score von 7,9. Dies entspricht einer prozentualen Wahrscheinlichkeit von ungefähr 81% und damit einer „mittleren Kriterienwahrscheinlichkeit“. Während die beiden Kriterien-Sets des „European Neuro Muscular Centres“ also eine eindeutige Zuordnung hin zu einer „sicheren“ Dermatomyositis geben, lässt die Klassifizierung nach EULAR/ACR nur die Aussage einer mittleren Kriterien-Wahrscheinlichkeit zu.

Tab. 6b: Übersicht Fallbeispiel Pat.-Nr. 35

| Allgemeine Fallparameter | ENMC (2003) | ENMC (2018) | EULAR/ACR (2017) |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: weiblich • Alter bei Erstsymptomatik: 20 <p>Diagnoseverfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muskelbiopsie: Typisch • Klinischer Befund: Typisch • Dermatologischer Befund: Typisch • Ak-Myositispanel: erhoben - negativ • Ak-Zusatzdiagnostik: erhoben - negativ • EMG: Typisch • Lufo: Unspezifisch • MRT: Normal • EKG: Normal <p>Labor</p> <ul style="list-style-type: none"> • CK(max): 55 U/l • Myoglobin(max): 21 µg/l • Ak: negativ <p>Organbeteiligung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nein <p>Assoziierte Symptomaten/ Organbeteiligungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthralgie | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicher/Deutlich <p>Einstufungskriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn >18 LJ • Subakuter oder schleichender Beginn • Schwächungsmuster symmetrisch (prox.>distal / Halsbeugemuskel>Nackenextensor) • DM-typischer Ausschlag <p>Muskelbiopsische Kriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perifaszikuläre Atrophie | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ak-negative DM | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Score: 7,9 • Prozentuale Wahrscheinlichkeit: 81% • Einstufung Wahrscheinlichkeit: Mittel <p>Modellwertung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsie erfolgt <p>Einstufungskriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn 18-40 LJ • Befall der oberen proximalen Extremitätenmuskulatur (symmetrisch/progressiv) • Befall der unteren proximalen Extremitätenmuskulatur (symmetrisch/progressiv) • Heliotroper Hautausschlag • Perifaszikuläre Atrophie |

3.4.3 Fallbeispiel: Unklar ENMC, eindeutig EULAR/ACR

Das Fallbeispiel der Patientin 51 ist gleichermaßen ein Beispiel für unterschiedliche Wahrscheinlichkeitsaussagen zwischen den Klassifizierungssets (Tabelle 6c).

Hierbei zeigt das Ergebnis der ENMC-Kriterien aus dem Jahr 2003 das „wahrscheinliche“ Vorliegen einer Dermatomyositis. Obwohl alle klinischen Kriterien erfüllt sind, erlaubt das Fehlen einer Muskelbiopsie und der damit notwendigen Befunde für die Wahrscheinlichkeitseinstufung einer „sicheren DM“ zur entsprechenden Einteilung nicht. Die für die DM spezifischen ENMC-DM-Kriterien aus dem Jahr 2018 lassen jedoch eine Einstufung als ein anti-Mi2 DM zu. Eine im direkten Vergleich „hohe Kriterien-Wahrscheinlichkeit“ zeigt sich in der Klassifizierung anhand des EULAR/ACR-Sets aus dem Jahr 2017. Ausgewertet wurde entsprechend dem Modell „ohne durchgeführte Muskelbiopsie“. Die dadurch höher gewichteten Befunde der Patientin ergaben einen Gesamt-Score von 8. Dies entspricht einer prozentualen Wahrscheinlichkeit von ungefähr 92% und damit einer „hohen Kriterienwahrscheinlichkeit“.

Tab. 6c: Übersicht Fallbeispiel Pat.-Nr. 51

| Allgemeine Fallparameter | ENMC (2003) | ENMC (2018) | EULAR/ACR (2017) |
|--|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht: weiblich Alter bei Erstsymptomatik: 70 <p>Diagnoseverfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> Muskelbiopsie: nicht erfolgt Hautbiopsie: Typisch Klinischer Befund: Typisch Dermatologischer Befund: Typisch Ak-Myositispanel: erhoben Ak-Zusatzdiagnostik: nicht erhoben EMG: Typisch CT: Normal Lufo: Normal EKG: Normal <p>Labor</p> <ul style="list-style-type: none"> CK(max): 14500 U/l Myoglobin(max): 115µg/l Ak: anti-Mi2 positiv <p>Organbeteiligung</p> <ul style="list-style-type: none"> Herzbeteiligung <p>Assoziierte Symptomaten/ Organbeteiligungen</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumoröse Geschehen Arthralgie | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> Wahrscheinlich <p>Einstufungskriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> Beginn >18 LJ Subakuter oder schleichender Beginn Schwächungsmuster symmetrisch (prox.>distal / Halsbeugemuskel>Nackentensor) DM-typischer Ausschlag <p>Muskelbiopsische Kriterien – nicht erhoben</p> <p>Erhöhter Serum-Creatinkinase Wert – erfüllt</p> <p>Weitere Laborkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> EMG-Einschlusskriterien erfüllt Myositis-spezifische Ak im Serum - nachgewiesen | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-Mi2 DM | <p>Einstufung</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamt-Score: 8 Prozentuale Wahrscheinlichkeit: 92% Einstufung Wahrscheinlichkeit: Hoch <p>Modellwertung</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Biopsie erfolgt <p>Einstufungskriterien - erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> Beginn >40 LJ Befall der oberen proximalen Extremitätenmuskulatur (symmetrisch/progressiv) Befall der unteren proximalen Extremitätenmuskulatur (symmetrisch/progressiv) Heliotroper Hautausschlag Erhöhter Serum-Creatinkinase Wert |

4 Diskussion

Die Anwendung zweier unterschiedlicher Klassifizierungssysteme an einer retrospektiv betrachteten Patient*innenkohorte ermöglicht in dieser Studie erstmals den direkten Vergleich der Ansätze des „European Neuro Muscular Centres“ (ENMC) gegenüber der Gesellschaft des „American College of Rheumatology“ (ACR) und des „European League Against Rheumatism“ (EULAR). Während es zahlreiche Publikationen gibt, die sich speziell mit dem Vergleich der Klassifizierungssysteme mit dem ursprünglichen Ansatz von Bohan & Peter beschäftigen, fehlt ein direkter Vergleich der aktuell etablierten Systeme an einer gemeinsamen Kohorte (46, 47). Der Anspruch dieser Studie war es, die bestehenden Klassifizierungssysteme hinsichtlich ihres Grundkonzeptes, ihrer Praktikabilität sowie Vor- und Nachteile direkt miteinander vergleichen zu können und auf diesem Weg Verbesserungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Die Etablierung eines harmonisierten Auswertungssystems mit homogenen Fallgruppen und klar gewichteten Diagnosefaktoren stellt die Grundlage für eine adäquate medizinische Versorgung und die Aufstellung prospektiver wie auch retrospektiver Studien dar.

4.1 Stellenwert der Diagnostikverfahren und ihrer Funktionen

Die Evaluierung des Stellenwertes von Muskelbiopsie und Antikörperdiagnostik spielt dabei eine maßgebliche Rolle.

1. Muskelbiopsie

Die Einleitung dieser Arbeit ermöglicht uns einen kurzen Einblick in den historischen Wandel der Diagnostik und der Klassifikation von Myositiden. Die Muskelbiopsie steht dabei unweigerlich als das wohl schon am längsten angewandte Verfahren zur sicheren Diagnose und darüber hinaus der Spezifizierung eines Subtyps, im Mittelpunkt der Entwicklung. Bereits durch Bohan und Peter im Jahr 1975 wurde in einem von fünf Hauptkriterien die Notwendigkeit der histologischen Untersuchung eines Muskelbiopsats definiert (5, 6). Jene Veröffentlichung, die als Grundlage späterer Neuansätze angesehen werden kann, legte den Grundstein für die Definition der Muskelbiopsie als „Goldstandard“ der Myositis-Diagnostik. Ein wachsendes Verständnis der erkennbaren histologischen Pathologien und deren zugrundeliegenden Mechanismen, unter anderem gewonnen durch eine ständige

Reevaluation vergangener Ergebnisse und einen regelmäßigen wissenschaftlichen Austausch, führten zu einem Diagnostikum, das in seiner Funktion deutlich weiterentwickelt werden konnte. So dient sie mittlerweile der Einteilung in die verschiedenen Subklassen, dem Staging der Erkrankung, dem Verständnis der Pathogenese und einer Sicherung des Arbeitsbefundes (3, 4, 10). Auch in dieser Studie kam der Muskelbiopsie eine große diagnostische Bedeutung zu. So wurde bei 24 von 30 Patient*innen eine Muskelbiopsie zur Sicherung der Arbeitshypothese durchgeführt. Doch auch der „Goldstandard“ der Muskelbiopsie stellt einen diagnostischen Bereich mit Unsicherheiten dar. So veröffentlichte Olivier und Kollegen im Jahr 2019 eine Folgestudie zur Untersuchung der histopathologischen Befundung von Muskelbiopsaten anhand eines systematisierten Scoring-Tools durch eine internationale Expertengruppe (48). Ziel war es, anhand einer statistischen Analyse Aussagen zur Kongruenz der Biopsiebefunde treffen zu können. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine große Variabilität bei der Interpretation und Bewertung der einzelnen Biopsie-Anomalien vorhanden war. So lag nur eine moderate Übereinstimmung ($\kappa=0,443$) bei der Diagnose des Myositis-Subtyps und zusätzlich eine schwache Übereinstimmung ($\kappa=0,278$) bei der Bewertung des Schweregrades vor (48). Selbst bei Schlüsselmerkmalen wie der Diagnose von nekrotischen Muskelfasern ($\kappa=0,551$) oder Kapillaranomalien ($\kappa=0,239$) konnte nur eine moderate und ausreichende Übereinstimmung zwischen den Experten gezeigt werden (48).

Es scheint also, dass trotz oder gerade aufgrund individueller Erfahrungswerte der Histologen eine einheitliche und systematische Befundung des Muskelgewebes noch nicht etabliert ist. Es stellt sich also die Frage, ob die Einschätzung der Muskelbiopsie als „Goldstandard“ immer noch aktuell ist oder ob andere Diagnostikverfahren ebenfalls einen hohen Stellenwert aufweisen oder sogar das Potential eines „Goldstandards“ haben.

Das Klassifizierungssystem nach EULAR/ACR (2017) mit dem Modell „ohne durchgeführte Muskelbiopsie“ zeigt dabei erste Tendenzen von einer möglichen Distanzierung zur Muskelbiopsie auf (17). So wird hier der Ansatz verfolgt, dass die ausgewogene Berücksichtigung anderer Diagnosebereiche eine gleichermaßen sichere Diagnose zulässt. Vor allem der dermatologische Befund sowie die Charakteristik der Muskelschwäche in Zusammenschau mit erhobenen Laborwerten spielen eine hervorzuhebende Rolle. Die Betrachtung der Angaben zu Sensitivität und Spezifität ohne Muskelbiopsie zeigen hierbei Werte um 87% (84-90%) und 82% (77-87%) im Vergleich zu durchschnittlich 93% (89-95%) und 88% (83-93%) mit Muskelbiopsie (17). Dies sind bemerkenswert gute und damit zuverlässige Werte, jedoch stellt die, wenn auch geringe Abweichung der Sensitivitäten und

Spezifitäten der beiden Ansätze für die Behandler*innen einen relevanten Entscheidungsfaktor dar.

Dementsprechend basiert die Diagnosefindung in unserer Studie hauptsächlich auf den Befunden der Muskelbiopsie. So wurde sie bei allen Patient*innenfällen, bei welchen sie Anwendung fand, allein oder in Kombination mit den anderen Befunden als Grundlage der Arbeitshypothese genannt. EMG und MRT kamen wichtige Funktionen im muskulären Staging der Erkrankung sowie einer möglichen Lokalisationsbestimmung zur Gewebsentnahme (Muskelbiopsie) zu.

2. Myositis spezifische Autoantikörper (MSA)

Die Antikörperdiagnostik ist als Diagnostikverfahren in seiner Wichtigkeit besonders hervorzuheben. So thematisieren zahlreiche Studien und Publikationen die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Myositis-Subtypen und Myositis-spezifischen Autoantikörpern (10, 26, 27, 49). Wolstencroft und Fiorentino beschrieben eine Assoziation der Myositis-spezifischen Autoantikörper zu den klinischen und pathologischen Phänotypen der DM (30). Sie verwiesen auf Unterschiede der klinischen Manifestation, Organbeteiligungen, dem therapeutischen Ansprechen und der Prognose der Erkrankung. Als ein Beispiel kann die Veröffentlichung von Tansley et al. (32) zum anti-MDA5-Phänotyp angesehen werden. Hier wird der charakteristische anti-MDA5-Phänotyp beschrieben, welcher sich u.a. durch eine vorwiegend extramuskuläre Manifestation definiert und sich durch ein hohes Risiko (30%), an einer lebensbedrohlichen Lungenkomplikation zu erkranken, charakterisieren lässt. Andere Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen der DM-Erkrankung und einer Lungenpathologie (50). Auch in unserer retrospektiven Studie zeigte eine der vier Patient*innen mit Lungenbeteiligung einen positiven anti-MDA5 Nachweis. Leider wurde bei den restlichen drei Patient*innen keine anti-MDA5 Testung durchgeführt.

Als ein weiterer Vorteil der AK-Diagnostik können die Erkenntnisse im Bereich der Tumorassoziation angesehen werden. So beschrieben Yang et al. die Assoziation zwischen anti-TIF1 γ -Autoantikörpern und einer durchschnittlichen Malignitätsrate von 55% bei über 40-jährigen (11, 12). Fiorentino et al. beschrieben bereits 2011 eine 89%ige Spezifität und eine 78%ige Sensitivität für die Diagnose von krebsassoziiierter DM durch den anti-TIF1 γ Antikörper (33). Auch in unserer Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines tumorösen Geschehens und dem positiven

anti-TIF1 γ Nachweis ($p=0,023$). So lag bei 4 der 5 positiv auf den anti-TIF1 γ Antikörper getesteten Patient*innen auch ein Tumor vor. Abschnitt 1.3 fasst weitere Zusammenhänge zwischen den DM-spezifischen Antikörpern und der Dermatomyositis zusammen.

Die sogenannte „Liquid biopsy“, also das ausführliche Screening nach Myositis- bzw. DM-spezifischen Antikörpern, scheint vielversprechend. Doch ähnlich wie bei der Muskelbiopsie, sind auch hier einige Unsicherheiten bzw. Problemfelder aufzuzeigen. Denn wie auch die Ergebnisse unserer Studie zeigen, handelt es sich scheinbar nach wie vor um einen diagnostischen Bereich, der in seinen Möglichkeiten und seiner Aussagekraft noch nicht vollständig etabliert ist. Obwohl bei 26 DM-Patient*innen ein Antikörpertest veranlasst wurde, erhielten davon nur 14 Patient*innen die adäquate Ak-Diagnostik der DM-spezifischen Autoantikörper. Dies bedeutet, dass bei über der Hälfte der Patient*innen kein Nutzen aus dem Wissen um die Antikörperbestimmung gezogen wurde. Auch der systematische Vergleich der Nutzung der Antikörperdiagnostik gegenüber der Muskelbiopsie zeigt einen signifikanten Unterschied ($p=0,021$). So wurde in dieser Studie nur bei 10% der Patient*innen eine Bestimmung der DM-spezifischen Antikörper durchgeführt und auf eine Muskelbiopsie verzichtet. Andersherum kam die Biopsie bei 43,3% zum Einsatz, jedoch nicht die Ak-Bestimmung. Es lässt sich also festhalten, dass signifikant häufiger der Muskelbiopsie eine höhere Wichtigkeit durch die Behandler*innen beigemessen wurde. Ein möglicher Grund stellt der Betrachtungszeitraum der Studie dar. Im Zeitraum von 2010-2017 waren Myositis-spezifische Antikörper zwar schon weitreichend bekannt, jedoch in der Routinediagnostik nicht flächendeckend verfügbar und darüber hinaus im Sinne des DM-ENMC-Klassifizierungssystem nicht beschrieben. Ähnliche Erfahrungen berichten Wolstencroft und Fiorentina in einer 2018 publizierten Veröffentlichung zur „Klinischen Dermatomyositis und assoziierten pathologischen Phänotypen im Zusammenhang mit Myositis-spezifischen Autoantikörpern“ (30). Sie verwiesen auf das Problem des Mangels an Daten zur Aussagekraft der Verwendung von MSA als Grundlage zur Einleitung einer (Autoimmun-) Therapie resultierend aus der geringen Anzahl von verfügbaren Daten. Vor allem der Ursprung dieser Daten aus kleinen Studien mit verschiedenen Populationen mit unterschiedlichen Identifizierungsmethoden beschrieben sie als kritisch. Die ausgebliebene Berücksichtigung der DM-spezifischen Antikörper im EULAR/ACR-Klassifizierungssystem unterstreicht die fehlende Etablierung der MSA-Diagnostik zum Entstehungszeitpunkt der EULAR/ACR-Kriterien (17). Schon Casciola-Rosen und Mammen kritisierten 2012 die fehlende Standardisierung und

Objektivität der technisch komplexen Antikörpertests (51). Die unvollständige Antikörperpenetranz, d.h. der fehlende Garant für die Nachweisbarkeit der Myositis-spezifischen Antikörper ist ebenfalls kritisch zu diskutieren. Verschiedenste Studien beschreiben eine Variabilität des prozentualen Vorkommens der MSA in Abhängigkeit vom Subtyp. Angegeben werden Werte um 2 bis 45% bei dem anti-Mi2-Ak (29, 30), 4-7% beim anti-MDA5-Ak (13, 31), 1-8% beim anti-SAE-Ak (36, 37), 30% beim anti-TIF1 γ -Ak (52) sowie ca. 20% beim anti-NXP2-Ak (52). Darüber hinaus lässt sich nicht jedem DM-Fall ein Ak-Befund zuordnen. Aus diesem Grund wurde im DM-ENMC Ansatz aus dem Jahr 2018 neben den fünf spezifischen Antikörpern auch der Subtyp einer „Ak-negativen DM“ hinzugefügt (10).

Allgemein ist zu sagen, dass dieses spezifische Klassifizierungssystem bzw. allgemein die Bemühungen des „European Neuro Muscular Centres“ maßgeblich die Ak-Beurteilung gefördert und damit zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung beigetragen hat.

4.2 Vor- und Nachteile der Klassifizierungssysteme

Die beiden retrospektiv angewandten Systeme zeigten in dieser Studie verschiedenste Stärken und Schwächen auf. Obwohl sie sich in den Kernaussagen ähneln und größtenteils auf die gleichen diagnostischen Hilfsmittel zurückgreifen, zeigen sich doch unterschiedliche Denkansätze.

Die Praktikabilität spielt bei dem Vergleich eine besonders große Rolle und ist entscheidend für eine gute, sichere und etablierte Diagnostik. Hier wird sie zweierlei durch die Qualität der retrospektiven Anwendbarkeit auf die DM-Kohorte als auch auf die klinisch-diagnostisch Anwendbarkeit bezogen. So zeigt sich in dieser Studie ein Vorteil auf Seiten des Ansatzes nach EULAR/ACR. Der klar erkennbare und übersichtliche Aufbau des Klassifikationsbaumes und der Klassifizierungs-Tabelle (17) eröffnet den Behandler*innen die Möglichkeit einer strukturierten Diagnostik. So sind klinisch muskuläre Befunde spezifisch definiert und können evaluiert und dokumentiert werden. Dies ermöglicht und vereinfacht stark die prospektive Erfassung bzw. in diesem Fall die retrospektive Auswertung von Befunddaten bei dieser seltenen Krankheitsentität. Abhängig von der Befundsituation nach initialem Screening (Erfassung der klinischen und dermatologischen Befunde) und zusätzlicher Sichtung von Labormessungen (CK und Ak) kann im Anschluss

die Entscheidung hinsichtlich der Notwendigkeit einer Muskelbiopsie getroffen werden. Weiterhin wird die Übersichtlichkeit des EULAR/ACR-Klassifizierungssystems durch die Grafiken der Wahrscheinlichkeitszuteilung (siehe Abb. 1A und 1B, Publikation (17)) stark unterstützt. Dieses System ermöglicht es, Kliniker*innen und Behandler*innen eines geringeren Kenntnisstandes eine adäquate Diagnostik durchzuführen und schnell Aussagen zur Wahrscheinlichkeit, Relevanz und Spezifität zu treffen. Dennoch ist es wichtig, zwischen diagnostischen Kriterien und Klassifikationskriterien zu unterscheiden und sich daran zu erinnern, dass Klassifikationskriterien im engeren Sinne nicht für die Diagnose gedacht sind. Sie werden auf der Grundlage von Befunden bei Patient*innen mit etablierter und gut definierter Krankheit entwickelt und können, wenn sie als Diagnosekriterien verwendet werden, die Behandler*innen in die Irre führen.

Beim Vergleich der beiden Klassifizierungssysteme müssen auch die Angaben zur Sensitivität und Spezifität diskutiert werden. Da die Klassifizierung nach dem „historischen“ Ansatz von Bohan & Peter in dieser Studie nicht angewendet wurde und in Anbetracht der geringen Größe des Patient*innenkollektivs, können keine Aussagen zur Sensitivität oder Spezifität gemacht werden. Vergleichen können wir jedoch die jeweils veröffentlichten Angaben der Forschungsgruppen für die idiopathisch inflammatorischen Myopathien (3, 17). So ergibt sich laut Aussagen der Autor*innen bei den ENMC-Set aus dem Jahr 2003 eine durchschnittliche Sensitivität von 52% (48-55%) und eine Spezifität von 97% (95-98%) (3). Diese Angaben zeigen, dass das System aus dem Jahr 2003 zwar sehr gut nicht an einer Myositis erkrankte Patient*innen erkennt, jedoch Erkrankte zu oft übersieht. Es sei ergänzt, dass sich diese Angaben auf sämtliche Myositis-Subtypen beziehen und nicht explizit auf die Dermatomyositis. Für den deutlich aktuelleren DM-ENMC-Ansatz aus dem Jahr 2018 ließen sich in der Literatur leider keine Angaben zur Sensitivität und Spezifität finden. Dem gegenüber stehen die Angaben des EULAR/ACR-Sets, welche sich je nach Vorliegen der Muskelbiopsie unterscheiden. So ergibt sich für das Modell ohne Muskelbiopsie eine Sensitivität von 87% (84-90%) und eine Spezifität von 82% (77-87%) (17). Der Modellpfad mit Durchführung einer Muskelbiopsie zeigt eine Sensitivität von durchschnittlich 93% (89-95%) und eine Spezifität von 88% (83-93%) (17). Es lässt sich also festhalten, dass das Diagnostikverfahren der histopathologischen Untersuchung eines Muskelbiopsats deutlich positive Auswirkungen auf Sensitivität als auch Spezifität hat. Barsotti et al. zeigte in einer unabhängigen Studie ebenfalls sehr gute Werte bezüglich Sensitivität (90%) und Spezifität (>98%) für die DM-Diagnose unter Verwendung des

EULAR/ACR-Systems bei 429 IIM-Patient*innen (53). Zusammengefasst deuten die Daten der beiden Systeme auf eine insgesamt zuverlässigere Diagnose auf Seiten des EULAR/ACR-Ansatzes hin. Wir kommen jedoch zu dem Schluss, dass die Durchführung einer Muskelbiopsie aufgrund der einbezogenen Parameter ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel ist, insbesondere bei diagnostischen Grenzfällen. Es ist jedoch anzumerken, dass sich die verglichenen Angaben nicht ausschließlich auf den in dieser Studie untersuchten Subtyp der Dermatomyositis beziehen und den aktuellen DM-ENMC-Ansatz von 2018 nicht berücksichtigen.

Stärken und Schwächen lassen sich auch im Bereich der Fokussierung und der berücksichtigten Kriterien beschreiben. Das flexible Wahrscheinlichkeitssystem des EULAR/ACR-Ansatzes ermöglicht eine Diagnose hoher Wahrscheinlichkeit auch ohne die Erhebung aller Variablen (54). Fragwürdig und leicht nachteilig im Vergleich der Systeme scheint jedoch die Anwendung eines Minimums von klinischen und leicht verfügbaren Laborfunktionen. So greift der Klassifizierungsansatz nach EULAR/ACR lediglich auf die klinische Diagnostik (Muskulatur, Haut und andere subjektive klinische Manifestationen) sowie Laborwerte und die fakultative Muskelbiopsie zurück. Die Begründung für diesen Sachverhalt findet sich in der Entstehung der Klassifizierungskriterien (54): Die Kriterien entstanden datengesteuert und basierend auf Patient*innen und Komparator*innen aus vielen Zentren weltweit. Ein Nachteil ist die schwache und oft sogar fehlende Berücksichtigung von diagnostischen Verfahren wie Antikörperdiagnostik, MRT oder EMG. Es muss erwähnt werden, dass die Verfahren MRT und EMG die Diagnose erheblich erleichtern, ein Staging der Erkrankung ermöglichen und bei der Auswahl einer geeigneten Biopsieentnahmestelle helfen können. Aus diesem Grund zeigte Luu et al., dass die Einbeziehung dieser Verfahren die Genauigkeit der Wahrscheinlichkeit von IIM-Diagnosen unter Verwendung des EULAR/ACR-Klassifikationssystems verbessert (55). Die homogene Verteilung der Score-Punkte der jeweiligen diagnostischen Parameter erlaubt jedoch eine breite Betrachtung der Fälle. So können je nach Modell bezüglich des Krankheitsbeginns 1,3 / 1,5 oder 2,1 / 2,2 Score-Punkte, im Bereich der Muskelschwäche 4,3 / 4 Punkte, im Feld des Hautbefundes 8,5 / 9,6 Punkte, bei anderen klinischen Manifestationen 0,7 / 0,6 Punkte, bei Labormessungen 5,2 und bei Muskelbiopsiebefunden 7,9 Score-Punkte vergeben werden (17). Eine hohe Aussagekraft hat der dermatologische Befund, welcher ausgenommen von Spezialfällen charakteristisch bzw. pathognomonisch für die

Dermatomyositis ist. Daher ist es auch zwingend erforderlich, bei unauffälligem Hautbefund eine Muskelbiopsie mit potenziellen 7,9 Score-Punkten durchzuführen.

Die ENMC-Kriterien (2003) rücken die Muskelbiopsie als Goldstandard der Diagnose in den Mittelpunkt und kombinieren diese mit klinischen Kriterien (3). Eine sichere Diagnose ohne den histopathologischen Befund einer perifaszikulären Atrophie ist dabei undenkbar und grundsätzlich erforderlich. Jedoch lässt sich eine wahrscheinliche DM auch durch andere Verfahren wie die Elektromyographie oder die Magnetresonanztomographie mit den klinischen Befunden bestätigen. Das DM-spezifische ENMC-System (2018) erweitert dabei den Fokus auf die Myositis-spezifischen Antikörper (10). So ist hier ein ausgewogenes Zusammenspiel von klinisch und dermatologischen Befunden, Myositis-spezifischen Antikörpern und Befunden der Muskelbiopsie erkennbar. Dieser Ansatz basiert daher auf aktuellem Kenntnisstand und erlaubt über die Berücksichtigung der Antikörper nicht nur Aussagen zur Diagnose, sondern auch zu assoziierten Begleiterscheinungen und Risiken wie Tumorassoziation oder Organbeteiligung (9-14).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in dieser Studie angewandten Klassifizierungssysteme ein leicht abweichendes Maß von Praktikabilität, Sensitivität und Spezifität sowie Fokussierung aufweisen.

Das ENMC-Klassifizierungssystem von 2003 weist eine klare Fokussierung auf den klinischen Befund im Zusammenspiel mit der Muskelbiopsie auf. Dabei zeigen sich gute Werte in Bezug auf die Spezifität, jedoch vergleichsweise schlechte bezüglich der Sensitivität. Die Anwendbarkeit, bezogen auf unsere DM-Kohorte, ist als gut einzuschätzen. Der DM-ENMC-Ansatz aus dem Jahre 2018 unterscheidet sich vor allem durch die Berücksichtigung der MSA. Er bezieht aktuelle Erkenntnisse der Histopathologie sowie der Serologie ein und scheint großes Potential für die künftige Anwendung und diagnostische Berücksichtigung zu haben. Als nachteilig ist die retrospektive Anwendbarkeit zu nennen, die auf der unzureichend durchgeführten Antikörper-Testung in dem betrachteten Zeitraum beruht.

Das EULAR/ACR-Klassifizierungssystem imponiert in unserer Studie durch sein hohes Maß an Praktikabilität und der Möglichkeit, eine sichere Diagnose auch ohne eine Muskelbiopsie stellen zu können. Hierbei ist jedoch die geringe Beachtung der MSA und die fehlende Berücksichtigung von Befunden des EMG oder MRT als nachteilig zu nennen.

Es muss erwähnt werden, dass wir keine Unterlegenheit eines der verwendeten Klassifizierungssysteme zeigen konnten. Jeder Ansatz weist Vor- aber auch Nachteile

sowie Verbesserungspotential auf. Derzeit ist es den Kliniker*innen überlassen, auf Basis von Erfahrung und Routine zu entscheiden, welche Vorgehensweise sie anwenden. Es scheint hierbei notwendig, sich den vorliegenden Befunden anzupassen, um dem*der Patient*in eine adäquate Versorgung und Therapie anbieten zu können. Eine Revision der Kriterien innerhalb weniger Jahre wird empfohlen, wenn konsistentere Informationen zur Serologie vorliegen sollten (54).

4.3 Vergleich der Klassifizierungsergebnisse

Der Ergebnisvergleich beider Systeme zeigt in den Kernaspekten einen „ausreichenden“ Übereinstimmungsgrad. Hierbei zeigt sich eine eindeutige Tendenz zur konkordanten Wahrscheinlichkeitsaussage von 70% bei „sicher/hoch“ und 66,7% „wahrscheinlich/mittel“. So lässt sich festhalten, dass Patient*innen abhängig von ihren Befunden und unabhängig vom gewählten Klassifizierungssystem tendenziell einer gleichen Kriterienwahrscheinlichkeit zugeordnet werden. Zufallsbereinigt ist die Übereinstimmung im Sinne der Definition nach Landis und Koch aus dem Jahr 1977 (45) jedoch nur als „ausreichend“ zu bezeichnen. Eine abweichende Klassifizierung der Diagnosewahrscheinlichkeit könnte durch den unterschiedlichen Aufbau der Systeme erklärt werden. So basiert die Aussage einer „sicheren“ Diagnose nach ENMC 2003 fast ausschließlich auf der typischen Muskelbiopsie und den klinisch-dermatologischen Aussagen, während diese Befundkombination nach der Klassifikation nach EULAR/ACR nur für eine mittlere Kriterienwahrscheinlichkeit ausreicht (Tab. 4, Komb. 11). Umgekehrt kann die ENMC-Klassifikation bei fehlender Muskelbiopsie keine Aussagen im Sinne einer „sicheren DM“ machen, der EULAR/ACR-Ansatz hingegen schon (Tab. 4, Komb. 12). Die Klassifikationstypen der DM ohne Dermatitis und der amyopathischen DM nach ENMC (2003) sind mit den Aussagen nach EULAR/ACR schlecht vergleichbar, da eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit fehlt. Dennoch zeigt unsere Studie ein heterogenes Spektrum an Kombinationen (Tab. 4, Komb. 14-17).

Aufgrund der geringen Fallzahl und der begrenzten klinischen Informationen, die den jeweiligen Arztberichten entnommen wurden, ist ein kritisches Hinterfragen der Ergebnisse notwendig. Insbesondere der Bedarf an detailliert dokumentierten klinischen Informationen führte zu einer erheblichen Einschränkung der verfügbaren Fälle.

4.4 Grenzen der Studie

Unser Kollektiv stellt eine kleine, aber streng ausgewählte Gruppe von Patient*innen mit Dermatomyositiden dar. Die Entscheidung hin zu dem gewählten Selektionsgrad erfolgte aufgrund des Ziels einer in jeder Hinsicht möglichen Vergleichbarkeit. So wären Fälle mit weniger ausführlich beschriebenen Befunden sicherlich unterschiedlich gut klassifizierbar gewesen, doch hätten sie das Gesamtergebnis der Fragstellungen verfälscht. Die diagnostischen Ergebnisse erhoben mit den verwendeten Ansätzen müssen dennoch aufgrund des Studiendesigns kritisch hinterfragt werden. Durch die strenge Vorauswahl der Patient*innen ist es möglich, dass die Klassifizierungsergebnisse in Richtung von Aussagen höherer Kriterienwahrscheinlichkeiten beeinflusst worden sind. Dies würde sich sowohl in der Wahrscheinlichkeitsaussage nach ENMC als auch in Form der Score-Werte nach EULAR/ACR manifestieren. Darüber hinaus muss auch der Anteil der Patient*innen mit „wahrscheinlicher DM“ kritisch reflektiert werden, da dieser auch Patient*innen ohne Muskelbiopsie umfasst. Bei der Hälfte der Patient*innen in dieser Wahrscheinlichkeitsstufe bleibt die Möglichkeit einer „sicheren DM“ aufgrund der fehlenden Muskelbiopsie offen.

Des Weiteren, wie in den Ergebnissen beschrieben, ist eine generell geringere Anwendbarkeit des DM-ENMC-Ansatzes erkennbar. Grund hierfür ist die teilweise unvollständig durchgeführte Antikörperdiagnostik. Von den 17 Patient*innen zeigte ein Großteil DM-spezifische Antikörper, womit die Diagnose der DM maßgeblich unterstützt wurde. Trotz allem wurden 5 Patient*innen bei positivem Nachweis von DM-spezifischen Antikörpern aufgrund einer fehlenden Muskelbiopsie nur einer „wahrscheinlichen DM“ zugeordnet. Demgegenüber konnten 6 Patient*innen als sicher klassifiziert werden, obwohl keine Ak-Zuordnung aufgrund fehlender Bestimmungen möglich war. Eine Diskussion bezüglich der Antikörperwertung und des Stellenwertes dieses Diagnostikverfahrens ist bereits in Abschnitt 4.1 erfolgt.

Bezogen auf den EULAR/ACR-Ansatzes bleibt der Vergleich der beiden Modelle "mit" und "ohne Muskelbiopsie" und der jeweiligen Wahrscheinlichkeitsaussagen interessant. Die erzielten Ergebnisse lassen die Aussage zu, dass eine Muskelbiopsie die Wahrscheinlichkeit einer sicheren Diagnose signifikant erhöht. Als eine Schwierigkeit stellte sich jedoch allgemein die Zuordnung der klinischen Befunde in das Score-System dar. Die sehr präzise Formulierung der zu erfüllenden Parameter in Kombination mit teilweise eher allgemein gehaltenen Beschreibungen der retrospektiv gesichteten Befunde, erlaubten die Möglichkeit für Falschzuordnungen und Abweichungen im Score. Der „CutOff“-Grenzwert

von 55% wurde hier wegen des Ziels des Vergleichs nicht berücksichtigt. Der Fall einer Patientin wäre dabei ausgeschlossen worden (Fall-Nr. 40).

4.5 Idealvorstellung der Klassifikation

Die Beschreibung der Idealvorstellung basiert auf den Erkenntnissen dieser Studie, den zitierten Veröffentlichungen und der persönlichen Meinung des Autors.

Die in dieser Studie diskutierten Klassifizierungssysteme spiegeln meiner Meinung nach die aktuell umstrittenen, unterschiedlichen Klassifizierungsansätze sehr gut wieder. So handelt es sich bei den Kriterien um zwei unterschiedliche Systeme mit verschiedenen Herangehensweisen: Eine klinisch-praktische (EULAR/ACR) und eine eher theoretisch-pathophysiologische (ENMC 2003). Dabei haben beide Kriterien ihre Berechtigung. Die ENMC haben maßgeblich die Ak-Beurteilung gefördert und damit zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung beigetragen. Diese Erkenntnisse dienen dabei sowohl der Überarbeitung/Anpassung bestehender Systeme als auch der Diagnostik im klinischen Alltag. Darüber hinaus unterstützt sie die Erstellung homogener Fall-Populationen für klinische Studien, da durch die hohe Spezifität diagnostische Unsicherheiten weitestgehend reduziert werden. Nachteilig ist jedoch die Anwendung im klinischen Alltag zu nennen. Die EULAR/ACR-Kriterien imponieren durch ihren praktisch-orientierten systematischen Aufbau und der Möglichkeit eine adäquate Diagnostik ohne Muskelbiopsie durchführen zu können.

Die ideale Klassifikation orientiert sich meiner Meinung nach an beiden Systemen. So sollte zum Zweck einer optimalen Patient*innenbetreuung ein klar definiertes Modell-System entwickelt werden, ähnlich dem Ansatz von EULAR/ACR, welches jedoch zusätzlich eine Berücksichtigung der Myositis-spezifischen Antikörper beinhaltet. Die damit einhergehenden Informationen zur Krankheitsassoziation, Risiken und Therapieempfehlungen sollten dabei Berücksichtigung finden. Die histopathologische Untersuchung eines Muskelbiopsats ist in dem Modell-System als fakultativ anzusehen. Im Falle eines unauffälligen Antikörper-Profiles (MSA) oder bei atypischen DM-Phänotypen, d.h. bei diagnostischen Grenzfällen, ist eine Anwendung der histopathologischen Untersuchung eines Muskelbiopsats jedoch obligat.

Für diesen Ansatz der Klassifikation müssen zwei Grundvoraussetzungen erfüllt sein. Dazu gehört zum einen die standardmäßige Einführung sorgfältig validierter Plattformen zum Nachweis der Autoantikörper mit einer ständigen Reevaluierung der Erkenntnisse und zum anderen die Schaffung eines Konsenses bezüglich eines Bewertungssystem für die histomorphologische Auswertung von Muskelbiopsaten. Die Entscheidung über die Arbeitshypothese und die damit verbundene Therapie sollte unter Zusammenschau der Ergebnisse des Eintrittsalters, der klinisch und dermatologischen Befunde, der Laborwerte (CK, Myoglobin, Antikörpertestung), anderen Diagnostikverfahren wie EMG und MRT und fakultativ der Muskelbiopsie erfolgen. Hierbei ist das Scoring-System der EULAR/ACR-Klassifikation ein möglicher Ansatz. Im Rahmen der Diagnostik sollte basierend auf den klinischen Myositis-Phänotypen und den positiv nachgewiesenen Antikörpern eine Abklärung von assoziierten Krankheiten wie einer Lungen- oder Herzbeteiligung sowie eine Tumorassoziation ausgeschlossen werden.

Abbildung 13 zeigt einen Überblick über die meiner Meinung nach zu berücksichtigten Parameter bei der Diagnostik einer Dermatomyositis.

Abschließend ist noch zu erwähnen, dass es sich bei dieser Studie um eine explorative Arbeit handelt und die hier beschriebenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

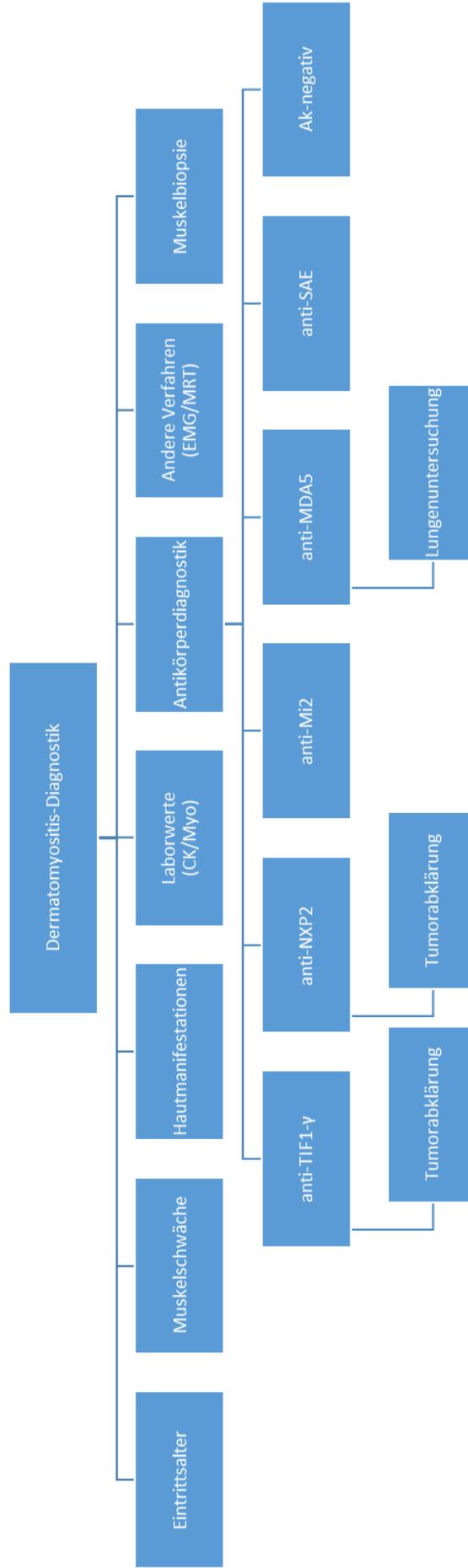


Abb. 13: Übersicht der Befundparameter bezüglich der Idealvorstellung zur DM-Diagnostik

5 Literaturverzeichnis

1. Plotz PH, Rider LG, Targoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med.* 1995;122(9):715-24.
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362(9388):971-82.
3. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(5):337-45.
4. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5):269-78.
5. Bohan & Peter. Polymyositis And Dermatomyositis (1/2). *The New England Journal Of Medicine.* 1975.
6. Bohan & Peter. Polymyositis And Dermatomyositis (2/2). *The New England Journal Of Medicine.* 1975.
7. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4):18.
8. Wiendl PDH. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2012:Kapitel: Erkrankungen der Muskulatur.
9. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, Rosen A, Casciola-Rosen L. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2954-62.
10. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O, Group EtWS. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(1):70-92.
11. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, Lu X, Shu X, Zhang S, Wang G. Correction to: identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):71.
12. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, Lu X, Shu X, Zhang S, Wang G. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):259.
13. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Antimelanoma Differentiation-associated Gene 5 Antibody: Expanding the Clinical Spectrum in North American Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2017;44(3):319-25.
14. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1- γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1726-33.
15. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, Komura K, Nakamura M, Kodera M, Suga N, Higashi A, Ogusu K, Tsutsui K, Furusaki A, Tanabe H, Sasaoka S, Muro Y, Yoshikawa M, Ishiguro N, Ayano M, Muroi E, Fujikawa K, Umeda Y, Kawase M, Mabuchi E, Asano Y, Sodemoto K, Seishima M, Yamada H, Sato S, Takehara K, Fujimoto M. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):391-8.

16. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Bendo R, Gambari PF, Doria A. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(1):79-83.
17. Lundberg IE, Tjarnlund A. Response to: '2017 EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: little emphasis on autoantibodies, why?' by Malaviya. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):e78.
18. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, Rutkove SB, Pestronk A, Wortmann RL, Lundberg IE, Argov Z, Isenberg DA, Lacomis D, Oddis CV. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology*. 2004;63(2):402; author reply 3.
19. Bradley WG. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology*. 2004;63(2):402; author reply 3.
20. Quinn C, Salameh JS, Smith T, Souayah N. Necrotizing myopathies: an update. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2015;16(3):131-40.
21. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management. *Front Neurol*. 2016;7:64.
22. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(12):72.
23. Tanboon J, Nishino I. Classification of idiopathic inflammatory myopathies: pathology perspectives. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):704-14.
24. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, Rowland LP. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38(5):705-13.
25. Barsotti S, Dastmalchi M, Notarnicola A, Leclaire V, Dani L, Gheorghe K, Ekholm L, Bottai M, Tjarnlund A, Lundberg IE. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) in a large monocentric IIM cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019.
26. Ghirardello A, Doria A. New insights in myositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):614-22.
27. Mammen AL, Casciola-Rosen L, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Wagner KR. Myositis-specific autoantibodies are specific for myositis compared to genetic muscle disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e172.
28. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, Miller FW, Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study G. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(4):223-43.
29. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(6):636-44.
30. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(5):28.
31. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Tincani A, Selmi C, Chan JY, Chan EK, Satoh M, Franceschini F. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6):891-7.
32. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C, Arnold K, Yasin S, Moraitis E, Wedderburn LR, McHugh NJ, Group UKJDR. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R138.
33. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):25-34.
34. Hoa S, Troyanov Y, Fritzler MJ, Targoff IN, Chartrand S, Mansour AM, Rich E, Boudabbouz H, Bourre-Tessier J, Albert M, Goulet JR, Landry M, Senecal JL. Describing

and expanding the clinical phenotype of anti-MDA5-associated rapidly progressive interstitial lung disease: case series of nine Canadian patients and literature review. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(3):210-24.

35. Allenbach Y, Leroux G, Suarez-Calvet X, Preusse C, Gallardo E, Hervier B, Rigolet A, Hie M, Pehl D, Limal N, Hufnagl P, Zerbe N, Meyer A, Aouizerate J, Uzunhan Y, Maisonobe T, Goebel HH, Benveniste O, Stenzel W, French Myositis N. Dermatomyositis With or Without Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibodies: Common Interferon Signature but Distinct NOS2 Expression. *Am J Pathol*. 2016;186(3):691-700.
36. Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M, Bassi N, Punzi L, Doria A. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods*. 2012;384(1-2):128-34.
37. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3132-7.
38. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):1-19.
39. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):475-81.
40. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R, Loy AC, Chan EK, Reeves WH, Satoh M. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):2004-9.
41. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Danko K, Vencovsky J, Fisher B, Charles P, Dastmalchi M, Lundberg IE. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):206-11.
42. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, Casciola-Rosen L, Hong G, Dellaripa PF, Highland KB. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009;135(6):1550-6.
43. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5):662-73.
44. Sunderkotter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dorner T, Ganter H, Hohlfeld R, Melms A, Melzer N, Rosler K, Schmidt J, Sinnreich M, Walter MC, Wanschitz J, Wiendl H. Guidelines on dermatomyositis--excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(3):321-38.
45. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
46. Zhang X, Yang X, Ji L, Zhang Z. Validation of 2017 classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies proposed by EULAR/ACR in Chinese patients. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(7):1278-82.
47. Pinto B, Janardana R, Nadig R, Mahadevan A, Bhatt AS, Raj JM, Shobha V. Comparison of the 2017 EULAR/ACR criteria with Bohan and Peter criteria for the classification of idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1931-4.
48. Olivier PA, De Paepe B, Aronica E, Berfelo F, Colman R, Amato A, Dimitri D, Gallardo E, Gherardi R, Goebel HH, Hilton-Jones D, Hofer M, Holton J, Schroder HD, Selcen D, Stenzel W, de Visser M, De Bleecker JL. Idiopathic inflammatory myopathy: Interrater variability in muscle biopsy reading. *Neurology*. 2019;93(9):e889-e94.

49. Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Biomarkers in Inflammatory Myopathies-An Expanded Definition. *Front Neurol.* 2019;10:554.
50. Long K, Danoff SK. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):561-72.
51. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(6):602-8.
52. Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, Corse AM, Mammen AL. The Prevalence of Individual Histopathologic Features Varies according to Autoantibody Status in Muscle Biopsies from Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1448-54.
53. Barsotti S, Dastmalchi M, Notarnicola A, Leclaire V, Dani L, Gheorghe K, Ekholm L, Bottai M, Tjarnlund A, Lundberg IE. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) in a large monocentric IIM cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):492-7.
54. Lundberg IE, Miller FW, Tjarnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med.* 2016;280(1):39-51.
55. Luu Q, Day J, Hall A, Limaye V, Major G. External Validation and Evaluation of Adding MRI or Extended Myositis Antibody Panel to the 2017 EULAR/ACR Myositis Classification Criteria. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(7):462-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan Zoske, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Datenanalyse zur Charakterisierung von Patienten mit Dermatomyositiden anhand zweier Klassifizierungssysteme“ / „Retrospective data analysis to characterize patients with dermatomyositides using two classification systems“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich widme diese Arbeit meinem Papa, Uwe Zoske, welcher mich in meinem Leben sowohl sportlich als auch beruflich in jeder Hinsicht geprägt, unterstützt und auch vorangetrieben hat. Er ist dabei mein großes Vorbild und ich bin stolz, ihm diese Arbeit widmen zu dürfen. Vielen Dank!

Auch meiner restlichen Familie möchte ich meinen Dank aussprechen. Niemand sonst hat so viel die Höhen und Tiefen dieser Arbeit mitbekommen und mich zu jedem Zeitpunkt emotional unterstützt. Mama, vielen Dank für deinen Glauben an mich und deine lebenslange Unterstützung in einfach Allem. Janel, vielen Dank für deine Hilfe bei allem was das Schreiben und Formulieren angeht. Du warst immer sofort für mich da! Und vielen Dank Vici, für all die Liebe und dein Verständnis. Ihr habt diese Arbeit möglich gemacht!

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin PD Dr. Katrin Hahn, die mir immer unterstützend zur Seite stand und sich stetig mit meinen Gedanken, Zweifeln und Vorschlägen auseinandergesetzt hat. Ich danke ihr für die unzähligen Male, die wir auch am Wochenende telefoniert haben, um Überlegungen auszutauschen und die Arbeit zu einer Besseren zu machen. Ich danke dir für dein Vertrauen und deine Geduld. Ich hätte mir keine bessere Betreuerin wünschen können!

Daneben gilt mein Dank Prof. Dr. Werner Stenzel, welcher mich ebenfalls begleitet hat und insbesondere mit seiner histopathologischen Expertise und seinen Fachkenntnissen unterstützt hat.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich meine Kollegen Dr. Alexey Unkovskiy und Ece Atay, welche mir immer motivierend zur Seite standen und an mich geglaubt haben.

Bescheinigung Statistik

Die statische Bescheinigung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

