

Aus dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)
Institut der Leibniz-Gemeinschaft

DISSERTATION

Charakterisierung von Patientinnen und Patienten
mit Juveniler Dermatomyositis in einer deutschen Multicenter-Studie
unter Berücksichtigung der Myositis-spezifischen Autoantikörper

Characterization of patients with Juvenile Dermatomyositis
in a German multicenter-study
in consideration of Myositis-specific antibodies

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Svea Horn

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract.....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Juvenile Dermatomyositis	3
1.2 Pathophysiologie der Juvenile Dermatomyositis.....	4
1.3 Myositis-spezifische Autoantikörper bei Juveniler Dermatomyositis.....	5
1.4 Ziele der Studie	6
2 Methodik.....	7
2.1 Kerndokumentation bei Patientinnen und Patienten mit JDM.....	7
2.2 Datenerhebung im Zusatzbogen.....	8
2.3 Bestimmung der Myositis-spezifischen Autoantikörper.....	9
2.4 Statistische Auswertung.....	10
2.5 Einwilligung der Ethikkommission	10
3 Ergebnisse.....	11
3.1 Beschreibung der Gesamtkohorte	11
3.2 Verteilung der MSA sowie Assoziation zu Phänotypen	13
3.3 Medikamentöse Therapien.....	18
3.4 Outcome.....	19
4 Diskussion	20
4.1 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	20
4.2 Klinische Anwendung.....	25
4.3 Limitationen.....	26
4.4 Weiterführende wissenschaftliche Darstellung	27
5 Schlussfolgerungen	29

Literaturverzeichnis.....	30
Eidesstattliche Versicherung.....	37
Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen.....	39
Auszug aus der Journal Summary List	41
Druckexemplar(e) der Publikation(en)	43
Lebenslauf	53
Komplette Publikationsliste	55
Danksagung	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Modifizierte Diagnosekriterien für JDM nach Bohan und Peter.....	7
Tabelle 2:	Gesamtkohorte der Patientinnen und Patienten mit JDM	12
Tabelle 3:	Demographische und klinische Daten der JDM-Patientinnen und - Patienten mit MSA-Bestimmung.....	15

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der myositis-spezifischen Antikörper.....	13
Abbildung 2: Verteilungsmusters der Gelenkbeteiligung – kumulative Darstellung	17

Abkürzungsverzeichnis

JDM	Juvenile Dermatomyositis
MSA	Myositis-spezifische Antikörper
DM	Dermatomyositis
HLA	Human Leukozyte Antigenes
MAA	Myositis-assoziierte Antikörper
Anti-SRP	Anti-signal recognition particle
Anti-TIF1 γ	Anti-transcription intermediary factor 1 γ
Anti-NXP-2	Anti-nuclear matrix protein 2
Anti-MDA-5	Anti-melanoma-differentiation-associated gene 5
Anti-SAE	Anti-small ubiquitin-like modifier activation enzyme
Anti-OJ	Anti-isoleucyl tRNA synthetase
Anti-EJ	Anti-glycyl tRNA synthetase
Anti-PmScl	Anti-Polymyositis-Sklerodermie
IP	Immunopräzipitation
Kinder-KD	Kerndokumentation rheumakranker Kinder
EMG	Elektromyographie
MRT	Magnetresonanztomographie
STIR	Short Tau Inversion Recovery
CK	Kreatinkinase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
DAS	Disease Activity Score
MMT	Manual Muscle Test
PhGA	Physician's Global Assessment Score
NRS	Numerical Rating Scale
CMAS	Childhood Myositis Assessment Score
CT	Computertomographie
DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trial Organisation
SD	Standardabweichung
MTX	Methotrexat

HCQ	Hydroxychloroquin
IQR	Interquartilsabstand
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
MMF	Mycophenolat-Mofetil
CARRA	Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent Assay
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League against Rheumatism
MCP	Metacarpophalangealgelenk
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
DIP	Distales Interphalangealgelenk
PhGlobVAS	Physician Global Assessment Visual Analog Scale

Zusammenfassung

Einführung: Die juvenile Dermatomyositis (JDM) ist eine seltene rheumatische Systemerkrankung, die eine große Variabilität der klinischen Symptome aufweist.

Von einer deutschen Kohorte mit JDM-Patientinnen und -Patienten wurden epidemiologische und klinische Daten erfasst und ihre klinischen Präsentationen, Krankheitsverläufe und medikamentösen Therapien unter Berücksichtigung der Myositis-spezifischen Autoantikörper (MSA) verglichen.

Material und Methoden: Die Gesamtkohorte umfasst Patientinnen und Patienten mit JDM, deren Daten mindestens einmal zwischen 2014 und 2016 in der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher erfasst wurden. Die MSA wurden mittels eines kommerziellen Line-Blot-Assays in einer Subgruppe bestimmt. Eine retrospektive Datenerhebung wurde in dieser Subgruppe ergänzt. Die Patientinnen und Patienten wurden anhand der nachgewiesenen MSA kategorisiert und in ihrem klinischen Phänotyp und Outcome verglichen.

Ergebnisse: Die Gesamtkohorte bestand aus 196 Patientinnen und Patienten mit JDM (mittleres Alter 12.2 ± 4.0 Jahre, durchschnittliche Krankheitsdauer 5.1 ± 3.8 Jahre, 70% weiblich). Eine Gelenkbeteiligung wurde bei 41% der Kohorte beschrieben, bei 27% bestanden Verkalkungen und bei 10% wurde eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert. Bei 44% der untersuchten 91 Sera der Patientinnen und Patienten wurde ein MSA nachgewiesen. Die häufigsten Autoantikörper waren Anti-NXP-2 (16%), Anti-TIF1 γ (14%) und Anti-MDA-5 (6%). Bei Betroffenen mit Anti-NXP-2 standen die Muskelschwäche, Dysphagie (43%) und Gelenkkontrakturen (79%) im Vordergrund. Verkalkungen der Haut und Muskulatur fanden sich bei 42% der Patientinnen und Patienten mit Anti-TIF1 γ . Eine Assoziation bestand zwischen dem Auftreten einer Polyarthritits insbesondere der kleinen Gelenke und dem Nachweis von Anti-MDA-5. Das Ausmaß der Muskelschwäche und die Häufigkeiten der Lungenbeteiligung unterschieden sich in den Untergruppen mit MSA-Nachweis. Bei 60% der Patientinnen und Patienten, deren Sera auf MSA untersucht wurden, war die Krankheit zum letzten Dokumentationszeitpunkt inaktiv. Etwa ein Viertel dieser Patientinnen und Patienten erhielt keine Medikation mehr.

Fazit: Durch die Bestimmung der MSA ist eine Einteilung der Patientinnen und Patienten mit JDM in homogenere Untergruppen mit unterschiedlichem klinischen Phänotyp, Krankheitsverlauf und Prognose möglich.

Abstract

Objectives: Juvenile Dermatomyositis is a rare inflammatory disease with heterogenous clinical presentation. Epidemiological and clinical data of a German cohort with JDM were evaluated. Considering the myositis-specific autoantibodies differences in clinical phenotype, disease course and prognosis were analyzed.

Methods: The cohort consisted of patients with JDM whose data were documented at least once in the German National Pediatric Rheumatologic Data base between 2014 and 2016. The determination of MSA was performed in a subgroup of patients by a commercial multiplex array and a chart review was implemented in these patients. Categorized by the detected MSA, the patients' clinical phenotype and disease outcome were compared.

Results: The total cohort included 196 patients with JDM with a mean age of 12.2 ± 4.0 years, mean disease duration 5.1 ± 3.8 years and a female predominance of 70%. Joint affection was described in 40%, calcinosis in 27% and interstitial lung disease in 10% of patients. Sera of 91 patients were tested for MSA with a positive result in 44%. The most common antibodies were anti-NXP-2 (16%), anti-TIF1 γ (14%) and anti-MDA-5 (6%). Patients with anti-NXP-2 were characterized by severe muscle affection, dysphagia (43%) and joint contractures (79%). Calcinosis of the cutis and muscles were found in 42% of the patients with anti-TIF1 γ . An association was found between the detection of anti-MDA-5 and the occurrence of polyarthritis with particular affection of the small joints. The frequency of calcinosis, lung affection, difficulties to swallow and the extent of muscle weakness differed in the subgroups with certain MSA. After a mean disease duration of about 5 years the disease was stated as inactive in approximately 60 % of patients. One fourth of these patients was off medication at the last consultation.

Conclusion: By testing for MSA, patients with JDM can be divided into more homogeneous subgroups with specific phenotypes, disease course and prognosis.

1 Einleitung

1.1 Juvenile Dermatomyositis

Die autoimmunen Myositiden gehören zu den rheumatischen Systemerkrankungen, die sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter auftreten können. Anhand der klinischen Präsentation und Histopathologie können die autoimmunen Myositiden in folgende Gruppen unterteilt werden: Dermatomyositis (DM), Polymyositis, Einschlusskörpermyositis und nekrotisierende autoimmune Myopathie [1]. Ferner können sie im Rahmen von Overlap-Syndromen mit Myositis auftreten [1]. Im Kindesalter stellt die juvenile Dermatomyositis (JDM) mit einem Anteil von etwa 80% die häufigste idiopathische inflammatorische Muskelerkrankung dar. Deutlich seltener treten die juvenile Polymyositis (7,5%) und Overlap-Syndrome mit Myositis (etwa 11%) auf [2]. Bei der nekrotisierenden autoimmunen Myositis und Einschlusskörpermyositis handelt es sich um Raritäten im Kindesalter [3].

Mit einer jährlichen Inzidenz von zwei bis vier pro Million Kinder < 18 Jahre repräsentiert die JDM eine seltene Erkrankung [4][5][6], wobei die Diagnosestellung auf Grund der klinischen Heterogenität der Symptome erschwert ist. Da es sich um eine Multisystemerkrankung handelt, können neben Schlüsselsymptomen wie der proximalen, seitengleichen Muskelschwäche und typischer Hautbeteiligung mit Gottron-Papeln und lividem Liderythem eine gastrointestinale, Lungen- und Gelenkbeteiligung auftreten und die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen. Im Rahmen der Muskelbeteiligung können Myalgien, Dysphagie oder Dysphonie auftreten [7]. Neben der oft im Vordergrund stehenden Muskelschwäche beeinflusst die Hautbeteiligung, die häufig schlechter als die Myopathie auf die medikamentöse Behandlung anspricht und mit einem erhöhten Risiko für Langzeitfolgen wie Verkalkungen assoziiert ist, entscheidend das Outcome der Patientinnen und Patienten und deren Lebensqualität [8]. Beschrieben wurden neben den pathognomonischen Gottron-Papeln, die vorwiegend streckseitig auf Fingern und Händen auftreten, sowie dem typischen heliotropen Erythem der Augenlider Ulzerationen der Haut und Schleimhaut, Erythem und Schwellung im Bereich des Halses („Schalzeichen“), periunguale Teleangiektasien, Ödeme oder eher selten eine stärkere Keratinisierung der Haut an Handinnenflächen und Fingern („Mechanikerhände“).

1.2 Pathophysiologie der Juvenilen Dermatomyositis

Die genaue Pathophysiologie der juvenilen Dermatomyositis ist bisher nicht vollständig verstanden. Eine familiäre Häufung von Autoimmunerkrankungen, insbesondere mit Systemischem Lupus erythematoses und Diabetes mellitus Typ 1, wurde in Familien von Kindern mit JDM beschrieben, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit von mehreren Fällen von idiopathischen inflammatorischen Myopathien innerhalb einer Familie eher gering [9]. Eine Assoziation mit bestimmten Humanen-Leukozyten-Antigenen (HLA) wie *HLA-DQA1*0501*, *HLA-DQA*0301*, *HLA-DRB1*0301* und *HLA-B8* ist bekannt [10]. Bei 85% der Patientinnen und Patienten mit JDM konnte *HLA-DQA1*0501* nachgewiesen werden, im Vergleich zu 25% in der gesunden Kontrollgruppe [11][12].

Das Auftreten einer JDM kann bei Kindern und Jugendlichen mit einer genetischen Prädisposition durch Umweltfaktoren wie Sonnenlicht (UV-B-Strahlung), Passivrauchen, Einnahme von Medikamenten oder Impfungen getriggert sein. Virale und bakterielle Infektionen werden als weitere Stimuli diskutiert: in einer Studie mit 286 Patientinnen und Patienten mit JDM hatten etwa ein Drittel in den Monaten vor Krankheitsbeginn eine Infektion, davon über 50% einen respiratorischen und etwa 30% einen gastrointestinalen Infekt [13][14]. Im Gegensatz zur Dermatomyositis bei Erwachsenen konnte keine Assoziation zu Neoplasien bei Kindern mit JDM nachgewiesen werden [15].

Die Schlüsselrolle des Interferon-1-Signalweges in der Pathophysiologie ist Gegenstand aktueller Studien. Sowohl in den Muskelzellen als auch in den peripheren Blutzellen konnte eine verstärkte Aktivierung des Interferon-Typ-1-Signalweges nachgewiesen werden [16]. Größtenteils wird Interferon-1 in den plasmazytoiden dendritischen Zellen gebildet, die auf ihrer Oberfläche Toll-Like-Rezeptoren 7 und 9 tragen und Teil der unspezifischen Immunabwehr sind. Es wurde die Bestimmung der Interferon-1-Signatur als Marker für die Krankheitsaktivität bereits empfohlen. Unklar bleibt bisher, wie die Hochregulation im Interferon-1-Signalweg zu einer Schädigung der Muskelfibrillen und der Keratinozyten führt und welcher Faktor eine Einwanderung der plasmazytoiden dendritischen Zellen in diese Gewebe auslöst [16][17].

1.3 Myositis-spezifische Autoantikörper bei Juveniler Dermatomyositis

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt bezüglich der Pathogenese der JDM lag in den letzten 10 Jahren in der Entdeckung von Autoantikörpern. Es werden die Myositis-spezifischen Autoantikörper (MSA), die ausschließlich bei den idiopathischen inflammatorischen Myopathien gefunden werden, und die Myositis-assoziierten Autoantikörper (MAA), die auch im Rahmen von anderen Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, dem Systemischen Lupus erythematoses und der Sklerodermie nachgewiesen werden, unterschieden [18]. Zu den MSA werden Anti-SRP (Anti-signal recognition particle), Anti-Mi-2, Anti-TIF1 γ (Anti-transcription intermediary factor 1 γ), Anti-NXP-2 (Anti-nuclear matrix protein 2), Anti-MDA-5 (Anti-melanoma-differentiation-associated gene 5) Anti-SAE (Anti-small ubiquitin-like modifier activation enzyme) und die Gruppe der Anti-Aminoacyl-tRNA-Synthetasen-Antikörper, unter anderem Anti-Jo-1, Anti-OJ (Anti-isoleucyl tRNA synthetase) und Anti-EJ (Anti-glycyl tRNA synthetase) gezählt. Die MAA umfassen unter anderem Anti-PmScl (Anti-Polymyositis-Sklerodermie), Anti-Ro, Anti-Ku und Anti-U1-RNP. Ob diese eine Rolle in der Krankheitsentstehung haben oder sekundär auftreten, ist bisher noch ungeklärt [17]. Eloranta et al. vermuten eine endogene Induktion der Produktion von Interferon- α durch Anti-Jo-1 und durch Anti-Ro-52/Ro-60, womit der Verdacht erhärtet wird, dass die MSA und MAA über die Gentranskription und die posttranslationale Modifikation einen Einfluss auf die Pathogenese haben [19].

Für die Bestimmung der MSA und MAA sind zahlreiche Methoden mit unterschiedlichen Sensivitäten, Spezifitäten, Kosten und Komplexitäten der Durchführung verfügbar. Als Goldstandard wird aktuell die Immunopräzipitation (IP) gewertet, wobei Autoantikörper an Proteine aus Zelllysaten von radioaktiv-markierten K562-Zellen binden. Dieses Verfahren ist mit großem technischen Aufwand und Kosten verbunden [20], sodass es sich in der Routinediagnostik nicht durchgesetzt hat. Eine Studie, die die IP und die kommerziellen Line-Blot-Assays miteinander verglich, zeigte vergleichbare Ergebnisse für die Bestimmung von Anti-TIF1 γ , Anti-MDA-5 und Anti-NXP-2, jedoch eine niedrige Sensitivität für Anti-Jo-1 im Line-Blot-Assay [21]. Eine andere Studie demonstrierte eine höhere Sensitivität für Anti-Mi-2 und Anti-Synthetase-Antikörper (bis auf Anti-Jo-1) in der IP, vergleichbar sei der Nachweis von Anti-Ku und Anti-Jo-1 gewesen [22]. Insgesamt sind kommerzielle Line-Blot-Assays eine zuverlässige Methode zum Nachweis von MSA und MAA, die auf Grund ihrer Verfügbarkeit und einfachen Durchführung in den letzten Jahren in der Diagnostik an Bedeutung gewonnen haben.

1.4 Ziele der Studie

Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden phänotypische Unterschiede je nach nachgewiesenen MSA bereits beschrieben [23], im Kindesalter liegen bisher nur Ergebnisse von zwei größeren Kohorten von JDM-Patientinnen und -Patienten aus Großbritannien und den USA vor [24][25].

In der vorliegenden Studie wurde die bislang größte deutsche Kohorte, die im Rahmen der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher hinsichtlich klinischer Präsentation, medikamentöser Therapie und Krankheitsverlauf erfasst wurde, beschrieben. In einer Subgruppe der JDM-Gesamtkohorte wurden die MSA bestimmt und die klinischen Charakteristika und Unterschiede, die mit den jeweiligen MSA assoziiert sind, analysiert und ihre Outcomes sowie medikamentöse Behandlungserfolge verglichen.

2 Methodik

2.1 Kerndokumentation bei Patientinnen und Patienten mit JDM

Mit der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher (Kinder-KD) werden jährlich Daten von Patientinnen und Patienten mit JDM erhoben, die in Deutschland in kinder-rheumatologischen Schwerpunktkliniken und -praxen behandelt werden. Sowohl die betreuenden Ärztinnen und Ärzte als auch die Patientinnen und Patienten (ab einem Alter von 8 Jahren) oder deren Eltern (bei Kindern < 8 Jahren) füllen einen krankheitsspezifischen, standardisierten Fragebogen aus, der demographische und klinische Daten umfasst. Für diese Studie wurden Daten von Patientinnen und Patienten mit gesicherter JDM berücksichtigt, die zwischen 2014 und 2016 mindestens einmal in der Kinder-KD erfasst wurden und zum Zeitpunkt der Erfassung 18 Jahre und jünger waren. Die Diagnose wurde anhand von modifizierten Bohan- und Peter-Kriterien gestellt, die neben den typischen Hautläsionen und zwei weiteren Kriterien auch einen JDM-typischen MRT-Befund (Magnetresonanztomographie) der Muskulatur als Kriterium berücksichtigte (Tabelle 1) [26].

Tabelle 1: Modifizierte Diagnosekriterien für JDM nach Bohan und Peter

Kriterien nach Bohan und Peter [26] ^a	Modifizierte Kriterien nach Bohan und Peter ^b
JDM-typischer Hautbefund	JDM-typischer Hautbefund
+	+
Mindestens 3 von	Mindestens 2 von
(1) Symmetrische proximale Muskelschwäche	(1) Symmetrische proximale Muskelschwäche
(2) Erhöhung der muskelspezifischen Enzyme	(2) Erhöhung der muskelspezifischen Enzyme
(3) Pathologischer EMG-Befund	(3) Pathologischer EMG-Befund
(4) JDM-typischer Biopsiebefund	(4) JDM-typischer Biopsiebefund
	+
	JDM-typischer MRT-Befund

^a Für die Diagnose einer DM nach Bohan und Peter muss ein DM-typischer Hautbefund (heliotropes Erythem, periorbitales Ödem, Gottron-Papeln) und mindestens drei von 4 weitere Kriterien vorliegen: Die muskelspezifischen Enzyme umfassen die Kreatinkinase (CK), Transaminasen, Aldolase und Laktatdehydrogenase. Ein DM-typischer Elektromyographie-Befund beschreibt die Triade aus polyphasischen Motoneuronenpotentialen mit kurzen und schmalen Amplituden; Fibrillationen, positiven scharfen Wellen und hochfrequente repetitive Entladungen. In der pathologischen Muskelbiopsie finden sich degenerative und regenerative Veränderungen, Nekrosen, Phagozytose und mononukleare interstitielle Infiltrate [26].

^b Bei den modifizierten Kriterien können neben dem typischen Hautbefund und mindestens zwei von 4 weiteren Kriterien ein pathologischer Befund der MRT für eine gesicherte JDM vorliegen. Bei aktiver JDM zeigt sich in der MRT ein Muskelödem als fokale oder diffuse hyperintense Signalveränderung in T2- (Tau) oder STIR-Aufnahmen (Short tau inversion recovery) [27].

Die betreuenden Ärztinnen und Ärzte dokumentierten die klinische Präsentation (u.a. typische Hautläsionen, Gelenk- oder Lungenbeteiligung, Muskelschwäche), Laborergebnisse, insbesondere die für die JDM typischen Laborparameter Kreatinkinase (CK) und Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT) sowie die aktuelle Therapie. Außerdem umfasste der Fragebogen den JDM ‚Disease Activity Score‘ (DAS), den ‚Manual Muscle Test‘ (MMT-8) und das Arztglobalurteil zur Krankheitsaktivität (‚Physician’s Global Assessment‘, PhGA), welches auf einer numerischen Ratingskala von 0-10 (NRS) angegeben wurde (0 = keine Krankheitsaktivität). Für den MMT-8 wird die Muskelkraft von 8 verschiedenen Muskelgruppen auf einer Skala von 0 -10 Punkten bewertet (maximale Punktzahl 80 Punkte bei intakter Muskelkraft). Der DAS umfasst neben der Muskelschwäche die Funktionseinschränkungen im Alltag sowie das Ausmaß und das Verteilungsmuster der Hautbeteiligung (Gesichtserythem, Liderythem, Nagelfalzveränderungen und Gottron-Papeln) (maximale Punktzahl 20 bei ausgeprägter Krankheitsaktivität) [28][29].

2.2 Datenerhebung im Zusatzbogen

Alle an der Kinder-KD teilnehmenden Einrichtungen wurden eingeladen Sera der Patientinnen und Patienten zur Bestimmung der MSA und MAA an das Labor Berlin, dem Hauptlabor der Charité- Universitätsmedizin Berlin, zu senden.

Bei den Patientinnen und Patienten, deren Sera auf MSA und MAA untersucht wurden, wurde anhand der Krankenakte eine retrospektive Datenerhebung in einem Zusatzbogen ergänzt, die die klinischen Symptome und den Verlauf erfasste: den Krankheitsbeginn (die ersten 6 Monate nach Symptombeginn), den Krankheitsverlauf und den Zeitpunkt der letzten Vorstellung. Erfasst wurden Hautläsionen wie das heliotrope Erythem, Gottron-Papeln und Verkalkungen. Die Lungenbeteiligung wurde anhand von Lungenfunktionsuntersuchungen oder typischen Computertomographiebefunden (CT) (noduläre oder retikuläre Verdichtungen, Milchglastrübungen, eine erhöhte oder erniedrigte Parenchymdichte, in selteneren Fällen Traktionsbronchiektasen oder ein Honigwabenmuster) beurteilt [30].

Im klinischen Alltag wird häufig die ‚Children Myositis Assessment Scale‘ (CMAS) erhoben, die die proximale Muskelkraft widerspiegelt und anhand eines Zusatzbogens (siehe unten) erfasst wurde (maximale Punktzahl 52 Punkten bei intakter Muskelkraft) [31].

Die Muskelbeteiligung wurde mittels CMAS zusätzlich zu dem in der Kinder-KD erfassten MMT-8 beurteilt. Weiterhin erfolgte eine genaue Erfassung der medikamentösen Therapie (konventionell-synthetische und biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD und bDMARD), Glukokortikoide, intravenöse Immunglobuline).

Zum Zeitpunkt der letzten Konsultation wurde der Krankheitsverlauf von den betreuenden Ärztinnen und Ärzten unterteilt in einen monozyklischen (die Krankheit war über einen gewissen Zeitraum aktiv, unter Reduktion oder Absetzen der Medikation kein klinischer oder laborchemischer Hinweis für Krankheitsaktivierung), multizyklischen (Krankheit nach Remission unter Reduktion/ Absetzen der Medikation erneut aktiv) oder chronisch-progredienten (kein Absetzen oder Reduktion der Medikation möglich) Verlauf. Darüber hinaus wurden bei letzter Vorstellung zum einen die Einschränkungen bei Bewegung (Benutzung eines Rollstuhls, Beeinträchtigung des Laufens, Teilnahme am Schulsport mit oder ohne Einschränkungen) als auch das PhGA dokumentiert.

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns konnten die Kriterien der Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO-Kriterien) (mindestens drei von vier Kriterien: CK \leq 150 U/l, CMAS \geq 48, MMT \geq 78 und PhGA \leq 0.2 müssen erfüllt sein) zur Bestimmung der Inaktivität der Erkrankung nicht verwendet werden, da sie bei letzter Vorstellung nur teilweise erhoben wurden [32]. Als inaktiv wurde daher eine Erkrankung bei einem PhGA \leq 1 definiert. Eine Krankheitsremission wurde definiert als ein PhGA \leq 1 und keine medikamentöse Therapie.

2.3 Bestimmung der Myositis-spezifischen Autoantikörper

Die Bestimmung der Autoantikörper erfolgte mittels des in vitro Immunoassays ‚Euroline AutoImmune Inflammatory Myopathies‘. Alle Serumproben der Patientinnen und Patienten wurden vom Laborzentrum Labor Berlin analysiert. Für die Untersuchung wurde das Serum auf einen Teststreifen appliziert, auf welchem sich Linien mit hoch konzentriertem Antigen befinden und bei Vorliegen eines Antikörpers an dieses bindet. Mittels einer sich anschließende Farbreaktion wird dieser Antigen-Antikörper-Komplex in Form einer dunklen Bande erkennbar. Das Assay erfasst die folgenden MSA (Anti-Mi-2, Anti-TIF1 γ , Anti-NXP-2, Anti-MDA-5, Anti-OJ, Anti-EJ, Anti-SRP, Anti-Jo-1, Anti-PL-7, Anti-PL-12 und Anti-SAE) und MAA (Anti-Ro-52, Anti-Ku, Anti-PM-100, anti-PM-75) und gilt als zuverlässige Bestimmungsmethode der MSA [22]. Das Immunoassay lässt je nach Intensität der Bandenfärbung (-, +, ++, +++) eine Abschätzung der Menge an MSA zu, jedoch wurde die

Quantität der MSA nicht in die Auswertung einbezogen. Es fand ausschließlich eine Kategorisierung in positive (+, ++, +++) und negative Befunde statt.

2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde SAS v 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina) verwendet. Es wurden für kategoriale Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt und für kontinuierlich verteilte Daten der Durchschnittswert und die Standardabweichung bzw. der Median und Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Patientinnen und Patienten, in deren Sera MSA nachweisbar waren, wurden in Untergruppen eingeteilt. Mithilfe des χ^2 -Tests für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeiten der klinischen Symptome in den einzelnen Untergruppen verglichen, bei kontinuierlich verteilten Daten wurde die Varianzanalyse angewendet. Mittels der Spearman-Korrelation erfolgte der Vergleich der Laborwerte wie CK und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und der Score-Ergebnisse des MMT und CMAS. Die Anzahl der betroffenen Gelenke wurde für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten in der Beobachtungszeit ausgezählt, wobei die Beteiligung der kleinen Gelenke, wie der Fingergelenke, zusammengefasst wurde.

2.5 Einwilligung der Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité- Universitätsmedizin Berlin zustimmend bewertet. Alle Eltern sowie Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 8 Jahren hatten der Studienteilnahme zugestimmt.

3 Ergebnisse

Die im Folgenden dargestellten und diskutierten Ergebnisse stammen aus Horn et al. [33].

3.1 Beschreibung der Gesamtkohorte

Von 196 Patientinnen und Patienten mit JDM aus 17 rheumatologischen Zentren für Kinder und Jugendliche wurden demographische und klinische Daten erhoben. Beim Krankheitsbeginn waren die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 7,0 Jahre (Standardabweichung (SD) \pm 3,6 Jahre) alt, 70% waren weiblichen Geschlechts. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich nach 5,3 Monaten (SD \pm 8,9 Monate) erstmalig bei einer Kinderrheumatologin oder -rheumatologen vorgestellt worden. Zum Zeitpunkt der Dokumentation lag die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 5,1 Jahren (SD \pm 3,8 Jahre), wobei etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten einen Krankheitsverlauf von unter zwei Jahren hatten.

126 Kinder hatten eine MRT der Muskulatur erhalten, davon hatten 94% einen pathologischen Befund. Etwa halb so häufig (58 Patienten) wurde eine Muskelbiopsie durchgeführt, die in 88% als pathologisch bewertet wurde. Bei 46 Kindern erfolgten sowohl eine Biopsie als auch eine MRT der Muskulatur. Bei allen Kindern mit Pathologien in der Biopsie waren auch die MRT-Befunde auffällig. Bei 156 Kindern lagen die muskelspezifischen Enzyme (CK, Transaminasen, Aldolase, Laktatdehydrogenase) vor, wobei bei 91% eine Erhöhung von mindestens einem Enzym festgestellt wurde. Am seltensten erhielten die Patientinnen und Patienten (27 Patientinnen und Patienten [16%]) eine elektromyographische Untersuchung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Gesamtkohorte der Patientinnen und Patienten mit JDM

	JDM Kohorte n = 196*
Weiblich, n (%)	137 (70)
Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren, Mittelwert (SD)	7.0 (3.6)
Dauer vom Symptombeginn bis zur ersten Vorstellung in der Kinderrheumatologie in Monaten, Mittelwert (SD)	5.3 (8.9)
Median (IQR)	3.0 (1-6.0)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zur Diagnostik	N = 166
Biopsie, n (% pathologische Befunde)	58 (87.9)
Elektromyographie, n (% pathologische Befunde)	27 (92.6)
MRT der Muskulatur, n (% pathologische Befunde)	126 (94.4)
Erhöhung der CK oder muskelspezifischer Laborparameter, n (% pathologische Werte)	156 (91.0)
Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Kinderrheumatologie:	
Krankheitsdauer in Jahren, Mittelwert (SD)	5.1 (3.8)
Median	4.0
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 2 Jahren, n (%)	52 (26.5)
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	12.2 (4.0)
PhGA, Numerische Skala 0 – 10, Mittelwert (SD)	1.2 (1.9)
	N = 176
MMT-8, Bereich 0 – 80, Mittelwert (SD)	69.8 (18.8)
	N = 137
DAS, Bereich 0 – 20, Mittelwert (SD)	4.5 (4.6)
	N = 137

*Demographische Daten der Gesamtkohorte der Patientinnen und Patienten mit JDM (N=196) und Krankheitsaktivität zum Dokumentationszeitpunkt anhand des Arztglobalurteil (PhGA) und krankheitsspezifischer Scores MMT (Manual Muscle Test 8) und DAS (Disease Activity Score). Die aufgeführten Daten stammen aus Horn et al. [33].

Zum Dokumentationszeitpunkt erhielten 66 % der Betroffenen eine medikamentöse Therapie: am häufigsten Methotrexat (MTX, 84 Patienten) und Hydroxychloroquin (HCQ, 51 Patienten); 37% der Patientinnen und Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Dokumentation orale Glukokortikoide.

3.2 Verteilung der MSA sowie Assoziation zu Phänotypen

Bei 91 von 196 Patientinnen und Patienten der Gesamtkohorte wurde das Serum auf das Vorliegen von MSA untersucht. Die Gruppe mit MSA unterschied sich in der klinischen Präsentation mit Ausnahme der Gelenkbeteiligung, die in der Gruppe mit MSA-Bestimmung bei 67% der Betroffenen und nur bei 41% der Gesamtkohorte dokumentiert wurde, nicht signifikant von der Gesamtkohorte.

MSA konnten in 40 von 91 (44%) untersuchten Sera nachgewiesen werden. Die MSA-Testung erfolgte im Durchschnitt etwa 2 Jahre nach der Diagnosestellung. Die Patientinnen und Patienten mit einem Antikörper-Nachweis hatten im Median eine kürzere Krankheitsdauer von 27 Monaten (Range 0 – 181 Monate) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Nachweis (35 Monate, Range 0-115 Monate). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der MSA in der untersuchten Kohorte [33].

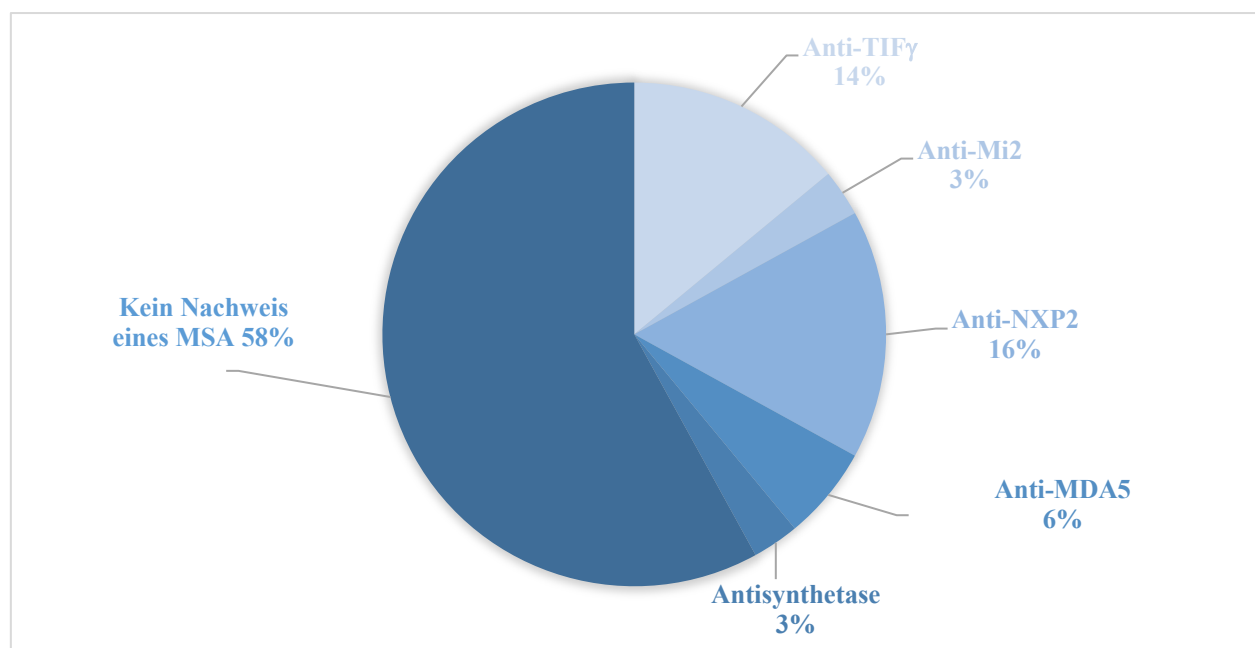


Abbildung 1: Verteilung der myositis-spezifischen Antikörper: Patientinnen und Patienten mit JDM (N=91), Anti-NXP-2 ist der am häufigsten nachgewiesene Autoantikörper (in 16%), gefolgt von Anti-TIF γ (14%). Bei keiner Patientin und Patient konnte Anti-SAE nachgewiesen werden. Die Patientinnen und Patienten mit Antisynthetase-Antikörper umfassen einen mit Anti-Jo-1 und zwei Patienten mit Anti-PL-7. Anti-EJ, Anti-OJ und Anti-PL-12 wurden bei keiner Patientin oder Patient detektiert. Die Daten/Abbildung stammen aus Horn et al. [33].

Bei drei Patientinnen und Patienten konnte mehr als ein MSA nachgewiesen werden, diese wurden bei den MSA-spezifischen Auswertungen hinsichtlich phänotypischer Merkmale nicht berücksichtigt. Anti-SAE wurde bei keinem der Betroffenen nachgewiesen. Neun Patientinnen und Patienten hatten neben einem positiven Nachweis von einem MSA auch einen MAA-Nachweis: bei 7 von 9 Kindern und Jugendlichen wurde als MAA Anti-Ro-52 gefunden. Da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen MSA und dem klinischen Phänotyp lag, wurden Befunde zu MAA nicht in die Auswertungen mit einbezogen.

Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den MSA-Untergruppen für das Auftreten von Arthritis ($p=0,020$), Schleimhautulzerationen ($p=0,014$) und interstitiellen Lungenerkrankungen ($p=0,018$) gefunden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten der JDM-Patientinnen und -Patienten mit MSA-Bestimmung

	MSA Ko- horte n=88	Anti- NXP-2 n=14	Anti- TIF1 γ n=12	Anti- Syn- thetase n=3	Anti- Mi- 2 n=3	Anti- MDA5 n=5	Kein MSA n=51	P-Wert
Alter beim Symptombeginn, Mittelwert (SD)*	7.6 (3.6)	7.7 (4.5)	8.1 (2.9)	11.0 (5.6)	7.3 (1.5)	8.8 (3.8)	7.1 (3.4)	0.33
< 5 Jahre beim Symptombeginn, n (%)	17 (19)	3 (21)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	12 (24)	0.66
Krankheitsdauer bei letzter ärztlicher Vorstellung, Mittelwert (SD)	4.7 (3.4)	7.7 (5.7)	5.4 (3.8)	2.0 (1.0)	4.0 (1.0)	3.6 (2.8)	4.2 (2.7)	0.41
Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnose in Monaten, Mittelwert (SD)	5.0 (10.9)	8.1 (15.5)	6.5 (13.9)	8.7 (10.8)	1.0 (1.0)	1.8 (1.8)	4.1 (9.4)	0.48
Niedrigster CMAS-Wert jemals, Mittelwert (SD)	35.2 (15.4)	27.3 (19.6)	40.7 (14.4)	46 (8.7)	30.3 (12.1)	44.3 (6.8)	35 (14.6)	0.35
n	n=69	n=11	n=10	n=3	n=3	n=3	n=39	
Anzahl der CMAS pro Person, Mittelwert (SD)	1.7 (1.1)	2.1 (1.3)	1.6 (1.1)	1.7 (0.6)	2.3 (0.6)	1.6 (1.5)	1.7 (1.2)	
Niedrigster MMT-Wert jemals, Mittelwert (SD)	61.3 (22.3)	57.2 (27.1)	57.7 (27.5)	80 (n. d.)	36 (32.7)	68 (13.9)	64 (19.4)	0.68
n	n=59	n=10	n=6	n=1	n=3	n=4	n=35	
Anzahl der MMT pro Person, Mittelwert (SD)	2.0 (1.8)	2.3 (2.1)	1.1 (1.6)	0.3 (0.6)	1.7 (0.6)	2.4 (1.5)	1.7 (1.9)	
Klinische Parameter, n (%)								
Patientinnen und Pat mit Arthritis jemals	29 (33)	3 (21)	3 (25)	1 (33)	1 (33)	5 (100)	16 (31)	0.08
Gelenkbeteiligung in den ersten 6 Monaten	26 (31)	1 (8)	3 (25)	1 (33)	1 (33)	5 (100)	15 (31)	0.02
Monarthritis	4 (5)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	2 (4)	0.07
Polyarthritis	14 (16)	0 (0)	3 (25)	0 (0)	0 (0)	4 (80)	7 (14)	0.10
Gelenkkontrakturen	49 (56)	11 (79)	7 (58)	1 (33)	1 (33)	2 (40)	27 (53)	0.53
Dysphagie/Dysphonie	21 (24)	6 (43)	0 (0)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	13 (26)	0.20
Fieber	18 (21)	2 (14)	1 (8)	1 (33)	1 (33)	4 (80)	9 (18)	0.03
Pathologische Lungenfunktion	21 (24)	1 (7)	2 (17)	2 (67)	0 (0)	4 (80)	12 (24)	0.02
ILD mit Nachweis im CT	10 (11)	1 (7)	2 (17)	1 (33)	0 (0)	3 (60)	3 (6)	0.02
Verkalkungen	23 (26)	5 (36)	5 (42)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	12 (24)	0.48
Ulzera	19 (22)	3 (21)	2 (17)	1 (33)	0 (0)	3 (60)	10 (20)	0.42
Haut	10 (11)	2 (14)	2 (17)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	5 (10)	0.57
Schleimhaut	9 (10)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	5 (10)	0.01

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Computertomographie (CT), Childhood Myositis Assessment Score (CMAS) und Manual Muscle Test 8 (MMT 8). Die gezeigte Tabelle wurde aus Horn et al. übernommen [33].

Am häufigsten (N=14) wurde Anti-NXP-2 nachgewiesen. Häufiger als in den anderen Subgruppen traten bei den Betroffenen Dysphagie (43%) und/oder Gelenkkontrakturen (79%) auf. Der CMAS als Marker der Muskelschwäche war bei Patientinnen und Patienten mit Anti-NXP-2 am niedrigsten, einhergehend mit deutlich erhöhten CK-Werten in knapp 50% dieses Kollektivs.

Anti-TIF1 γ wurde bei 12 Patientinnen und Patienten nachgewiesen und war der zweithäufigste MSA. Verkalkungen der Kutis, Subkutis und teilweise der Muskulatur traten bei 42% der Betroffenen mit Anti-TIF1 γ auf. Ein Viertel der Patientinnen und Patienten hatten eine Gelenkbeteiligung, alle von ihnen hatten eine Polyarthritits. Der CMAS der Betroffenen mit Anti-TIF1 γ lag mit 40,7 Punkten oberhalb des Durchschnittswertes von 35,2 (von 52 möglichen) Punkten aller Patientinnen und Patienten, deren Sera auf MSA getestet wurden; zu diesem Befund passend lagen die CK-Werte bei 75% der Betroffenen mit Anti-TIF1 γ -Nachweis im Normbereich.

Alle Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 (N=5) hatten eine polyarthritische Gelenkbeteiligung, wobei vor allem die kleinen Gelenke der Hände und Füße betroffen waren. In den ersten 6 Monaten nach Symptombeginn waren durchschnittlich 14,2 Gelenke (SD \pm 14,1) bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 entzündet, im Vergleich zu durchschnittlich 2,8 Gelenken (SD \pm 6,5) in der gesamten Gruppe mit MSA-Bestimmung ($p=0,018$). In Abbildung 2 wird beispielhaft die kumulative Gelenkbeteiligung von Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 der von Betroffenen mit Anti-NXP-2 gegenübergestellt.

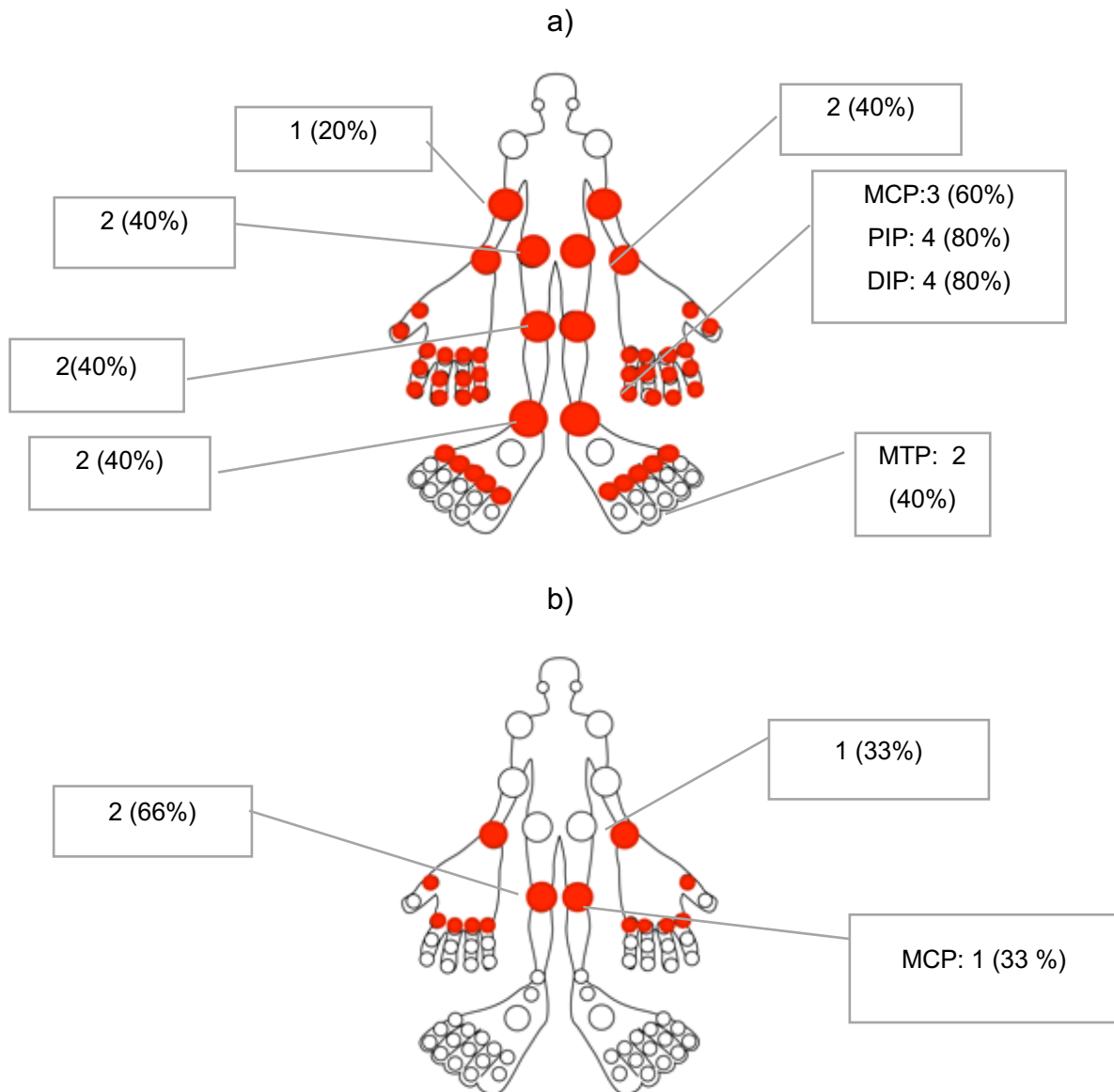


Abbildung 2: Verteilungsmuster der Gelenkbeteiligung – kumulative Darstellung: bei Patientinnen und Patienten mit a) Anti-MDA-5 (n=5), b) Anti-NXP-2 (n=3). Die prozentuale Darstellung bezieht sich auf alle Betroffenen der jeweiligen Subgruppe mit einer Gelenkbeteiligung.

Vier von fünf Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 hatten eine beeinträchtigte Lungenfunktion. Bei drei Personen konnte eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) mittels CT nachgewiesen werden. Die Muskelschwäche war in dieser Patientengruppe nur mild ausgeprägt, entsprechend der CMAS und der geringen CK-Erhöhung.

Bei Betroffenen mit Anti-Mi-2-Antikörper stand die Muskelschwäche im Vordergrund: sie hatten die durchschnittlich niedrigsten MMT-Werte. Der CMAS-Wert hingegen war bei Patientinnen und Patienten mit Anti-Mi-2 höher als bei Betroffenen mit Anti-NXP-2. Alle

Patientinnen und Patienten hatten zu Beginn der Erkrankung eine Erhöhung der CK dreifach oberhalb des Normwertes.

In der Untergruppe mit Anti-tRNA-Synthetase-Antikörpern befanden sich ein Patient mit Anti-Jo-1 und zwei Patienten mit Anti-PL-7. Die Lungenfunktion war bei zwei von drei dieser Patienten eingeschränkt. Der Patient mit Anti-Jo-1 hatte eine ILD.

3.3 Medikamentöse Therapien

In der Gegenüberstellung der medikamentösen Therapien zum Zeitpunkt der letzten Dokumentation ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gesamtkohorte und der Gruppe mit MSA-Bestimmung: etwa 70% der Gesamtkohorte erhielt zum Dokumentationszeitpunkt (nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 5.1 Jahren \pm 3.8) eine Therapie mit einem DMARD. 45% der Patientinnen und Patienten erhielten MTX. In der Gruppe mit MSA-Bestimmung wurden zum letzten Dokumentationszeitpunkt 82% der Patientinnen und Patienten mit einem DMARD (52% mit MTX) bei einer etwas kürzeren durchschnittlichen Krankheitsdauer von 4.7 Jahren \pm 3.4 behandelt. Intravenöse Immunglobuline und orale Glukokortikoide wurde in der Gruppe mit MSA-Bestimmung etwas häufiger eingesetzt (Immunglobuline in den letzten 12 Monaten 20% vs. 26% und orale Glukokortikoide 36% vs. 45%). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

In der Gruppe, deren Sera auf MSA untersucht wurden, erhielten alle Betroffenen im Beobachtungszeitraum eine Therapie mit einem DMARD, in 96% der Fälle wurde MTX verabreicht, gefolgt von HCQ in 59% und Mycophenolat-Mofetil (MMF) in 23%. Eine Kombinationstherapie von zwei DMARDs erhielten 50% der Patientinnen und Patienten sowie 14% drei DMARDs. Am häufigsten wurde die dreifache Therapie mit DMARDs bei Patientinnen und Patienten mit Anti-NXP-2 und Anti-Mi-2 eingesetzt, jeweils in etwa einem Drittel der Betroffenen. Cyclophosphamid erhielten nur zwei Patienten ohne MSA-Nachweis. Bei 85% der Patientinnen und Patienten wurde während des gesamten Krankheitsverlaufes eine intravenöse Pulstherapie mit Glukokortikoiden verabreicht, 60% erhielten intravenöse Immunglobuline und 14% Biologika. Zum Zeitpunkt der letzten Konsultation erhielt ein Viertel der Kohorte keine Medikation mehr.

3.4 Outcome

Fast 70 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtkohorte hatten zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung eine Krankheitsinaktivität erreicht. In der Gruppe mit MSA-Bestimmung war dies bei 62% der Kinder und Jugendlichen der Fall, nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von fast fünf Jahren. Die höchste Krankheitsaktivität am letzten Vorstellungszeitpunkt wurde bei den Patientinnen und Patienten mit Anti-Mi-2 dokumentiert (durchschnittlicher PhGA von $2,2 \pm 1,4$), die niedrigste bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 (durchschnittlicher PhGA von $0,2 \pm 0,3$).

Die Hälfte der Erkrankten mit MSA wies einen monozyklischen Krankheitsverlauf auf. Bei einem Drittel verlief die Erkrankung chronisch-progredient. Davon waren 70% der Patientinnen und Patienten mit Anti-NXP-2 betroffen. Ein multizyklischer Verlauf lag bei etwa 14% der Patientinnen und Patienten vor.

Bei letzter ärztlicher Vorstellung fanden sich Einschränkungen in der Bewegung bei 30% der Betroffenen. Ein Patient mit Anti-TIF1 γ war rollstuhlabhängig und 6 Patientinnen und Patienten hatten eine eingeschränkte Gehfähigkeit (ein Patient mit Anti-NXP-2, ein Patient mit Anti-TIF1 γ und 4 Patientinnen und Patienten ohne Nachweis eines MSA). Ein Patient mit dem Nachweis von Anti-NXP-2, Anti-PM-75 und Anti-Ro-52 war an einer Aspirationspneumonie verstorben, die am ehesten infolge einer stark ausgeprägten Muskelschwäche mit Beeinträchtigung der Larynxmuskulatur und der Atemhilfsmuskulatur aufgetreten war.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie erfasste die klinische Charakterisierung von JDM-Patientinnen und -Patienten der Kinder-KD in Deutschland und analysierte unter Berücksichtigung der Myositis-spezifischen Antikörper die phänotypischen Unterschiede, medikamentöse Behandlung und das Outcome der Patientinnen und Patienten dieser bisher größten deutschen JDM-Kohorte [33].

Die demographischen Daten und klinischen Manifestationen der gesamten Kohorte mit 196 JDM-Erkrankten sind vergleichbar mit den Ergebnissen von großen internationalen Studien aus den USA und Großbritannien [2][25]. Anhand der Bestimmung der MSA können die JDM-Patientinnen und -Patienten klinisch in homogenere Subgruppen eingeteilt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den MSA-Subgruppen ließen sich für das Auftreten von ILD, Ulzerationen von Haut und Schleimhaut sowie Arthritis aufzeigen. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit dem Nachweis von Anti-MDA-5 weisen gehäuft eine polyarthritische Gelenkbeteiligung als auch eine milde Myopathie auf und haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD.

4.1 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Im Vergleich zwischen einer 354 Patientinnen und Patienten umfassenden Studie aus den USA und der vorliegenden Studie aus Deutschland ergab sich kein relevanter Unterschied in den demographischen Daten wie Geschlechterverhältnis, Alter beim Symptombeginn, durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung und Dauer der Erkrankung [2]. Es wurde vergleichbar häufig eine Muskelschwäche und Gelenkbeteiligung dokumentiert, jedoch wurde in der Studie aus den USA seltener eine ILD (etwa 5% bei Shah et al. vs. 10 % in der deutschen Kohorte) und häufiger Verkalkungen (etwa 34% bei Shah et al. vs. 27% in der deutschen Kohorte) festgestellt [2].

Obwohl die Diagnosekriterien nach Bohan und Peter als auch die in 2017 publizierten Klassifikationskriterien der European League Against Rheumatism und American College of Rheumatology (EULAR/ACR) für die JDM nicht einen pathologischen MRT-Befund der Muskulatur [26][34] als Kriterium beinhalten, wurde innerhalb der deutschen Kohorte die MRT-Untersuchung der Muskulatur auf Grund der fehlenden Invasivität gegenüber der Muskelbiopsie bevorzugt durchgeführt: nur ca. 30 % der Patienten erhielten eine Biopsie

und doppelt so viele eine MRT-Untersuchung. Alle Patientinnen und Patienten mit einem JDM-typischen Biopsiefund hatten eine pathologische MRT, sodass eine Aufnahme des MRT-Befundes in die modifizierten Diagnosekriterien gerechtfertigt erscheint. Ferner bietet die MRT-Untersuchung nicht nur die Möglichkeit der Diagnosesicherung, sondern auch die Einschätzung der Krankheitsaktivität [27].

Von 91 der 196 Patientinnen und Patienten der Gesamtkohorte wurde das Blutserum auf MSA mittels eines Line-Blot-Assays untersucht. Bei 44% der 91 JDM-Patientinnen und -Patienten konnte ein MSA nachgewiesen werden: am häufigsten Anti-NXP-2 (16%) und Anti-TIF1 γ (14%). Diese Verteilung der MSA war vergleichbar mit dem Ergebnis einer großen Kohorte aus Großbritannien, die 379 Kinder und Jugendliche mit idiopathischen inflammatorischen Myopathien umfasste, und bei 18% Anti-TIF1 γ und bei 15% Anti-NXP-2 nachweisen konnte [25].

Zwischen der Subgruppe mit MSA-Bestimmung und der Gesamtkohorte ergab sich kein wesentlicher Unterschied in den demographischen und klinischen Daten, lediglich wurden gering häufiger Gelenkkontrakturen und Arthritiden in der Subgruppe mit MSA-Bestimmung dokumentiert.

Die proximal betonte, seitengleiche Muskelschwäche ist eines der Schlüsselsymptome der JDM. Das Ausmaß der Muskelschwäche in den MSA-Subgruppen wurde anhand des niedrigsten CMAS und niedrigsten MMT, der jemals dokumentiert wurde, erfasst.

Wie auch in der Kohorte aus Großbritannien mit 379 Betroffenen waren die Patientinnen und Patienten mit Anti-NXP-2 und Anti-Mi-2 am schwersten von der Muskelschwäche betroffen [25]. Dabei lag der durchschnittlich niedrigste CMAS bei Patientinnen und Patienten mit Anti-NXP-2 bei 27,3 (in der britischen Studie bei 29,5 Punkten) und mit Anti-Mi-2 bei 30,3 (in der britischen Studie bei 29 Punkten) von 52 Punkten [25]. Auch zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung waren die CMAS-Werte bei vorliegendem Anti-NXP-2 und Anti-Mi-2 niedriger als in den Subgruppen mit anderen MSA. Die höchsten CMAS-Werte hatten Patientinnen und Patienten mit Anti-Synthetase- und Anti-MDA-5-Antikörpern, was auf eine mildere Muskelbeteiligung schließen lässt. Das Ausmaß der Muskelaaffektion war dabei signifikant mit der Erhöhung der CK assoziiert. Für die Erhöhung der Transaminasen ließ sich das nicht zeigen. Bei allen Patientinnen und Patienten mit Anti-Mi-2 war die CK mehr als dreifach erhöht, dies war bei Betroffenen mit Anti-NXP-2 bei etwa 45% der Fall. Durch die ausgeprägte Muskelschwäche können Schluckbeschwerden, eine

Dysphonie oder eine Beteiligung der Atemhilfsmuskulatur mit pathologischer Lungenfunktion resultieren. Dysphonie und Dysphagie fanden sich bei 24% der Patientinnen und Patienten, am häufigsten bei Betroffenen mit Anti-NXP-2 (43%). Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den MSA-Subgruppen. In der oben zitierten Studie aus Großbritannien hatten Betroffene mit Anti-Mi-2 (47%) signifikant häufiger eine Dysphagie und nur 29% der Patientinnen und Patienten mit Anti-NXP-2 [25].

In der Gruppe mit MSA-Bestimmung hatten 10 von 21 Patientinnen und Patienten mit pathologischer Lungenfunktion eine ILD, die im CT bestätigt wurde. Eine Assoziation der ILD bestand zu Anti-MDA-5 (60%) und Antisynthetase-Antikörpern (33%) ($p=0,020$). In der Literatur ist diese Assoziation vor allem bei Erwachsenen mit DM beschrieben [30]. Mangels verfügbarer Untersuchungsbefunde konnte keine systematische Auswertung über eine kardiale Beteiligung im Rahmen der JDM bei Patientinnen und Patienten der hier vorgestellten Kohorte erfolgen.

Ein weiteres Charakteristikum der JDM sind Verkalkungen der Haut, des Weichteilgewebes und des Muskels selbst, die maßgeblich zur Morbidität der Kinder beitragen und gehäuft erst im Verlauf der Erkrankung auftreten. Diese wurden bei 26% der Betroffenen festgestellt, wobei am häufigsten Patientinnen und Patienten mit Anti-TIF1 γ (42%) und Anti-NXP-2 (36%) betroffen waren. Ähnliche Häufigkeiten finden sich auch in anderen Studien, wobei neben der Assoziation zu Anti-NXP-2 als Risikofaktor ein jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn und eine Verzögerung im Therapiebeginn beschrieben wurden [35][36][37]. Ulzerationen der Haut und Schleimhaut wurden bei 22% der JDM-Patientinnen und -Patienten, deren Sera auf MSA untersucht wurde, festgestellt. Signifikant häufiger traten Schleimhautulzera bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 (60%) auf ($p=0,01$). Im Vergleich wurden in einer britischen Kohorte bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 sowohl Ulzerationen der Haut (in 52% vs. 27 % ohne Anti-MDA-5) als auch der Schleimhaut (71% vs. 45% ohne Anti-MDA-5) signifikant häufiger dokumentiert [38].

In der vorliegenden Studie wurde das Auftreten von Arthritis bei JDM untersucht: von den JDM-Patientinnen und -Patienten mit MSA-Bestimmung hatte etwa jede dritte Patientin oder Patient eine Arthritis, wobei diese bei fast allen in den ersten 6 Monaten nach Symptombeginn auftrat. In diesem Zeitraum hatten 14 der 26 Patientinnen und Patienten mit einer Gelenkbeteiligung bereits eine Polyarthritis mit mindestens 5 betroffenen Gelenken. Eine Monarthritis fand sich bei 4 Betroffenen. Bei allen Patientinnen und Patienten mit Arthritis, deren Sera auf MSA untersucht wurden, waren in den ersten 6 Monaten nach

Symptombeginn im kumulativen Durchschnitt 2,8 Gelenke betroffen. Bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 waren hingegen bereits durchschnittlich 14,2 Gelenke betroffen ($p=0,018$) mit Betonung der kleinen Gelenke der Hände und Füße. In Abbildung 2 wurde das kumulative Verteilungsmuster der Arthritis bei Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 beispielhaft dem der Betroffenen mit Anti-NXP-2 gegenübergestellt. Gleichzeitig war die Muskelschwäche der Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 nur mild ausgeprägt. Der durchschnittlich niedrigste CMAS-Wert lag bei 44,3 von 52 möglichen Punkten. In einer Kohorte aus Großbritannien lag der CMAS bei 21 Betroffenen mit Anti-MDA-5-Nachweis bei 46 von 52 Punkten im Vergleich zu 40 von 52 Punkten bei 285 JDM-Patientinnen und -Patienten ohne Anti-MDA-5 [38]. Eine ähnlich milde Muskelaaffektion wurde bei Patientinnen und Patienten der deutschen Kohorte mit Anti-Synthetase-Antikörper mit einem durchschnittlich CMAS von 46,1 Punkten festgestellt.

Aufgrund der milden Muskel- und ausgeprägten Gelenkbeteiligung sind Betroffene mit Anti-MDA-5 besonders gefährdet als Juvenile Idiopathische Arthritis fehldiagnostiziert zu werden. Daher ist wichtig bei Kindern und Jugendlichen mit einer Polyarthritiden auf JDM-typische Hautbefunde zu achten und bei gleichzeitig vorliegender pathologischer Lungenfunktion (bei 80% der Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5), Fieber (bei 80%) und Schleimhautulzerationen (bei 60%) an eine Anti-MDA-5-seropositive JDM zu denken. Trotz des gehäufteten Auftretens einer ILD bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 wurde die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der letzten Dokumentation am geringsten von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten eingeschätzt (PhGA bei durchschnittlich 0,2/10 vs. 1,4/10 in der Kohorte mit MSA-Bestimmung) und alle Patientinnen und Patienten befanden sich in Remission unter medikamentöser Therapie. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam die bereits oben genannte britische Studie, in der die PRINTO-Kriterien für Krankheitsinaktivität angewendet wurden [38], obwohl die Inzidenz für ILD mit 10-19% bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 deutlich niedriger war.

Große Variabilität fand sich auch in der medikamentösen Therapie der Patientinnen und Patienten mit JDM. In der vorliegenden Studie wurden die angewandten medikamentösen Therapien in ihrer Dauer und Kombinationen verglichen. Die medikamentöse Behandlung in der Gesamtkohorte unterschied sich nicht signifikant zu der Gruppe, deren Sera auf MSA getestet wurden. Die Vermutung, dass Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenen MSA eine intensivere Therapie erhalten als Betroffene ohne MSA [25], bestätigt sich innerhalb der deutschen Kohorte nicht.

Alle Patientinnen und Patienten der MSA-Subgruppe hatten während des Krankheitsverlaufes eine Therapie mit DMARDs, am häufigsten MTX, und oralen Glukokortikoiden erhalten. Bei weiterer Eskalation der Therapie variierte die Wahl der Medikamente je nach Expertenmeinung und Behandlungszentrum.

Die Therapie unterschied sich in den einzelnen MSA-Gruppen nicht signifikant. Kombinationstherapie aus drei DMARDs erfolgte in der Subgruppe mit Anti-NXP-2 und Anti-Mi-2 häufiger. Jeweils ein Drittel dieser Patientinnen und Patienten erhielten eine dreifache Therapie mit DMARDs. Dies könnte auf einen schwereren Krankheitsverlauf oder eine ausbleibende Verbesserung unter Monotherapie oder Doppeltherapie hindeuten. Die Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 und Anti-Mi-2 erhielten eine zweifache DMARD-Therapie nach einer kürzeren Krankheitsdauer- etwa 4 bis 6 Monate nach Symptombeginn- in allen anderen MSA-Subgruppen wurde diese erst nach einem Jahr angewendet. Cyclophosphamid wurde im Gegensatz zu der Kohorte aus Großbritannien nicht gehäuft bei Patientinnen und Patienten mit Anti-TIF1 γ eingesetzt [25], sondern lediglich bei zwei Patienten ohne Nachweis eines MSA.

Die Variabilität der Medikation bei weiterer Eskalation nach Initialtherapie wurde auch in einer Studie aus den USA gezeigt [39]. Es zeichnete sich jedoch ab, dass insbesondere bei schweren oder therapie-refraktären Krankheitsverläufen und ausgeprägter Hautbeteiligung intravenöse Immunglobuline verabreicht werden. Cyclophosphamid wurde vermehrt bei Patientinnen und Patienten mit Ulzera und ILD eingesetzt und Hydroxychloroquin bei mildereren Verläufen und typischen Hautveränderungen [39]. Bisher wurden nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien mit kleinen Fallzahlen zu medikamentösen Behandlungen, unter anderem zu MTX, Cyclosporin A und Rituximab, durchgeführt. Auch die Behandlung mit Glukokortikoiden variiert in ihrer Darreichungsform, ausschließlich oral appliziert oder in Kombination mit intravenösen Pulstherapien, und ihren Dosierungen [40][41]. Sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene gibt es Bestrebungen die medikamentösen Therapien bei JDM zu vereinheitlichen.

Im Rahmen der CARRA-Gruppe wurde in Zusammenarbeit nordamerikanischer Expertinnen und Experten der Kinder-Rheumatologie, Dermatologie und Neuropädiatrie ein Konsensus zur initialen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit mittelschweren Krankheitsverläufen und zur Therapieempfehlung zwei Monate nach initialer Behandlung veröffentlicht [42]. Es wurde sich auf drei Therapiepfade mit einer Kombination aus intravenösem Methylprednisolon, oralen Glukokortikoiden, MTX und eventuell intravenösen

Immunglobulinen geeinigt. Nach 4 Wochen wurde die Re-Evaluation der Krankheitsaktivität (verbessert, unverändert und verschlechtert) anhand laborchemischer Parameter und klinischer Bewertung der Muskelschwäche und Hautveränderungen sowie Anpassung der Therapie empfohlen [43]. Bei JDM-Erkrankten mit im Vordergrund stehender Hautbeteiligung wird ein angepasstes Therapieregime mit Hydroxychloroquin empfohlen [44]. 2018 einigte sich eine Expertengruppe aus Deutschland und Österreich angelehnt an den Konsensus der CARRA-Gruppe auf Behandlungsstrategien der JDM, um diese auf nationaler Ebene zu vereinheitlichen: die initiale Therapie umfasst ein kombiniertes Schema aus intravenösem Methylprednisolon, oralen Glukokortikoiden und einem DMARD (möglichst MTX) [45].

4.2 Klinische Anwendung

Die Heterogenität in der klinischen Präsentation der JDM kann zu einer Verzögerung der Diagnosestellung, Anbindung an eine pädiatrische Rheumatologie und damit zu einem Verzug der adäquaten Therapie führen. Die Bestimmung der Autoantikörper kann die Diagnosestellung erleichtern und weist gegenüber anderen Methoden wie der Muskelbiopsie oder MRT-Untersuchung in Narkose eine geringere Invasivität auf. Ein Line-Blot-Assay stellt aufgrund der einfachen Handhabung und der geringeren Kosten im Vergleich zur Methode der IP eine mittlerweile weit verbreitete, etablierte Methode zur Bestimmung von MSA dar und ist daher für die meisten kinderrheumatologischen Zentren zur Ergänzung der Diagnostik verfügbar. Besonders wichtig ist die Testung bei Kindern und Jugendlichen, die nicht alle typischen Symptome einer JDM aufweisen, z.B. bei Fehlen des JDM-typischen Hautausschlages oder bei milder Muskelschwäche. Hier gilt noch einmal zu betonen, dass insbesondere Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 zu einer geringeren Myopathie neigen und sich häufig mit einer Polyarthritits vorstellen und damit ein erhöhtes Risiko für eine Fehldiagnose haben. Zum anderen bietet die MSA-Testung die Möglichkeit die Patientinnen und Patienten mit JDM in homogenere Untergruppen einzuteilen und eine Prognose für den Krankheitsverlauf zu stellen. Dabei liegt das Augenmerk darauf, mögliche Komplikationen wie die ILD, die gehäuft bei Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5- oder Antisynthetase-Antikörpern auftreten, möglichst frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

4.3 Limitationen

In der Kinder-KD werden jährlich prospektiv Daten, die auch Querschnittsangaben umfassen, zu Patientinnen und Patienten mit JDM in verschiedenen kinder-rheumatologischen Zentren erfasst. Hingegen wurden bei dem Patientenkollektiv mit MSA-Bestimmung die Daten retrospektiv erhoben, sodass einige Parameter mit zeitlicher Abhängigkeit, die sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der MSA-Subgruppe erhoben wurden, nicht gegenübergestellt werden konnten.

Auf Grund des multizentrischen Designs der Studie ergab sich eine gewisse Praxisvariation in Diagnostik und Therapie. Insbesondere konnte die klinische Präsentation in den ersten 6 Erkrankungsmonaten nicht immer beurteilt werden, da die Patientinnen und Patienten die Einrichtungen erst später erreichten oder die Dokumentation unvollständig war.

Die Bestimmung der MSA erfolgte nur in einem Teil der Gesamtkohorte, sodass die Untergruppen mit MSA-Nachweis nur kleine Patientengruppen umfassten. Die Bestimmung der Autoantikörper erfolgte über ein kommerzielles Line-Blot-Assay, welches momentan nicht dem Goldstandard der IP entspricht und in einigen Studien für einzelne Antikörper eine geringere Sensitivität aufweist [20] [21]. Die Ergebnisse des Line-Blot-Assays wurden außerdem nicht mit einem anderen Verfahren, wie ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay), überprüft. Die Studien, die die Sensitivität der kommerziellen Line-Blot-Assays mit der IP verglichen, bezogen sich ausschließlich auf erwachsene Patienten und wurden bei Kindern nicht validiert. Zu beachten ist ferner, dass die Serumproben der Patientinnen und Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf untersucht wurden. Es lässt sich somit nicht ausschließen, dass Patientinnen und Patienten, die zuvor einen Autoantikörper aufwiesen, zum Zeitpunkt der Testung bereits wieder seronegativ waren. Jedoch wurden in der vorliegenden Studie ähnliche Ergebnisse in der Verteilung und Häufigkeit von MSA nachgewiesen wie in der Studie von Tansley et al., die die IP als Nachweismethode verwendete [25].

Weitgehend unklar bleibt der Umgang mit Patientinnen und Patienten mit gleichzeitigem Nachweis mehrerer MSA. Die Höhe des Antikörpertiters wurde vernachlässigt, da zum einen die Bestimmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf erfolgte und zum anderen meist nur eine einmalige Untersuchung möglich war. Bei Betroffenen mit Anti-MDA-5 wurde eine Assoziation zwischen der Höhe des Antikörpertiters und der Krankheitsaktivität beschrieben [46]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen

und Patienten mit Anti-MDA-5, die sich in Remission befanden, kein Nachweis des Antikörpers mehr gelang [46]. Bei anderen rheumatischen Erkrankungen, wie zum Beispiel beim Lupus erythematoses, wird die Testung der Antikörper (dsDNA-Antikörper) zum Monitoring der Krankheitsaktivität bereits eingesetzt. Weitere prospektive Studien mit regelmäßigen Bestimmungen der MSA könnten Hinweise geben, ob auch andere MSA in ihrer Quantität eine Aussage über die Aktivität der Erkrankung gestatten oder gar ein Rezidiv ankündigen könnten.

Die PRINTO-Kriterien zur Definition einer inaktiven Erkrankung konnten auf Grund fehlender Parameter zur letzten Vorstellung nicht verwendet werden [32]. Auch neuere Kriterien zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs in milde, moderate und deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik nach den American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)-Kriterien von 2016 wurden nicht verwendet, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht verfügbar waren [47].

4.4 Weiterführende wissenschaftliche Darstellung

Die juvenile Dermatomyositis ist eine sehr seltene Erkrankung im Kindesalter, deren Pathogenese bisher nicht vollständig verstanden wird und Gegenstand aktueller Forschung ist. Es besteht die Annahme, dass die MSA und MAA eine Rolle in der Pathogenese der JDM haben und nicht nur sekundär auftreten [15].

Die Betreuung und medikamentöse Behandlung der Patientinnen und Patienten mit JDM war auf Grund der ausgeprägten klinischen Heterogenität, fehlenden Evidenz und Leitlinien zur medikamentösen Behandlung oft erschwert. 2017 wurden neue Klassifikationskriterien nach ACR/EULAR für idiopathische inflammatorische Myopathien sowohl für erwachsene als auch pädiatrische Patientinnen und Patienten veröffentlicht [48]. Diese umfassen jedoch weder die Bestimmung der MSA noch MRT-Untersuchungen der Muskulatur, die vor allem bei Kindern auf Grund fehlender Invasivität gegenüber der Muskelbiopsie bevorzugt durchgeführt werden. Von der nationalen Expertengruppe um Hinze et al. wurden JDM-typische MRT-Befunde in die modifizierten Diagnosekriterien mit aufgenommen [45]. Die Durchführung einer Elektromyographie wird in den Diagnosekriterien vernachlässigt [45]. Die Bestimmung der MSA sollte in der Diagnostik der JDM nicht fehlen und ist durch die einfach anwendbaren und weit verbreiteten, kommerziellen Line-Blot-Assays im klinischen Alltag rasch umzusetzen. Anhand der MSA wird eine Einteilung in homogenere Subgruppen und Prognoseabschätzung für den Krankheitsverlauf

ermöglicht. In zukünftigen Untersuchungen sollte die Suche nach weiteren Prädiktoren für Therapieansprechen und Outcome verfolgt werden, um eine individualisierte Therapie zu ermöglichen.

Die nordamerikanische Expertengruppe CARRA einigte sich auf Empfehlungen für eine Therapie nach Diagnosestellung und nach zwei-monatiger Behandlung [42][43]. Einig waren sich die Expertinnen und Experten die Therapien möglichst früh und intensiv durchzuführen, um eine schnelle Remission zu erreichen und Komplikationen wie Verkalkungen durch einen prolongierten, aktiven Krankheitsverlauf vorzubeugen. Viele in der Behandlung der JDM angewendeten Medikamenten haben in der Pädiatrie keine Zulassung. Die Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien bezüglich der Medikation bei dieser sehr seltenen Erkrankung in der Pädiatrie wird auch in Zukunft nur schwer durchzuführen sein, sodass Daten aus Beobachtungsstudien zum Outcome der Patienten eine besondere Bedeutung zukommt.

5 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- Die juvenile Dermatomyositis kann in ihrer klinischen Präsentation sehr heterogen sein. Die Bestimmung der MSA ermöglicht eine Einteilung in homogenere Subgruppen.
- Signifikante Unterschiede lassen sich hinsichtlich des Auftretens von Ulzerationen der Haut und Schleimhaut, ILD und für das Verteilungsmuster der Arthritis zwischen den MSA-Subgruppen feststellen. Eine unterschiedliche Ausprägung der Muskelbeteiligung zeichnet sich ab.
- Insbesondere Patientinnen und Patienten mit Anti-MDA-5 können auf Grund einer polyarthritischen Gelenkbeteiligung und milden Myopathie als Juvenile Idiopathische Arthritis fehldiagnostiziert werden und haben gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD.
- Weitere prospektive Studien mit nationaler und internationaler Zusammenarbeit sind notwendig, um die Diagnosestellung zu verbessern und eine individualisierte Therapie mit bestmöglichem Outcome anzustreben.

Literaturverzeichnis

1. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018;5(2):109–29.
2. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, Miller FW, Rider LG. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (United States)*. 2013;92(1):25–41.
3. Pehl D, Stenzel W. Pathologie idiopathischer entzündlicher Muskelerkrankungen. *Arthritis und Rheuma*. 2014;34(06):361–5.
4. Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Current Rheumatology Reports*. 2011;13(3):216–24.
5. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, Pachman LM. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;49(3):300–5.
6. Khanna S, Reed AM. Immunopathogenesis of juvenile dermatomyositis. *Muscle and Nerve*. 2010;41(5):581–92.
7. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, Pilkington CA. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) - Clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology*. 2006;45(10):1255–60.
8. Almeida B, Campanilho-Marques R, Arnold K, Pilkington CA, Wedderburn LR, Nistala K. Analysis of published criteria for clinically inactive disease in a large juvenile dermatomyositis cohort shows that skin disease is underestimated. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(9):2495–502.
9. Niewold TB, Wu SC, Smith M, Morgan GA, Pachman LM. Familial aggregation of autoimmune disease in juvenile dermatomyositis. *Pediatrics*. 2011;127(5):1239–46.
10. Mamyrova G, O’Hanlon TP, Monroe JB, Carrick DM, Malley JD, Adams S, Reed AM, Shamim EA, James-Newton L, Miller FW, Rider LG. Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(12):3979–87.

11. Reed AM, Pachman L, Ober C. Molecular Genetic Studies of Major Histocompatibility Complex Genes in Children with Juvenile Dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1*0501. *Human immunology*. 1991;32(4):235–240.
12. Pachman LM, Cooke N. Juvenile dermatomyositis: A clinical and immunologic study. *The Journal of Pediatrics*. 1980;96(2):226–34.
13. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Shamiyeh E, Abbott K, Mendez EP, Dyer A, Mc Curdy D, Vogler L, Reed A, Cawkwell G, Zemel L, Sandborg C, Rivas-Chacon R, Hom C, Ilowite N, Gedalia A, Gitlin J, Borzy M. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin diseases research registry. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;53(2):166–72.
14. Manlhiot C, Liang L, Tran D, Bitnun A, Tyrrell PN, Feldman BM. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology*. 2008;47(4):526–9.
15. Martin N, Li CK, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis: New insights and new treatment strategies. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2012;4(1):41–50.
16. Papadopoulou C, McCann LJ. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6(October):284.
17. Greenberg SA. Dermatomyositis and type 1 interferons. *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(3):198–203.
18. González-González JB, Meisel C, Unterwalder N. Autoantikörper bei juveniler idiopathischer inflammatorischer Myopathie. *Arthritis und Rheuma*. 2015;35(03):176–82.
19. Eloranta ML, Helmers SB, Ulfgren AK, Rönnblom L, Alm GV, Lundberg IE. A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;56(9):3112–24.
20. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, Giudizi MG, Cammelli D, Parronchi P. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clinical and Molecular Allergy*. 2018;16:5.

21. Cavazzana I, Fredi M, Ceribelli A, Mordenti C, Ferrari F, Carabellese N, Tincani A, Satoh M, Franceschini F. Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera. *Journal of Immunological Methods*. 2016;433:1–5.
22. Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S, Zen M, Vattermi GA, Lundberg IE, Doria A. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. *Rheumatology*. 2010;49(12):2370–4.
23. Alenzi FM. Myositis Specific Autoantibodies: A Clinical Perspective. *Open Access Rheumatology*. 2020;12:9-14.
24. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, Miller FW. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (United States)*. 2013;92(4):223–43.
25. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, Thomson W, Beresford MW, Midgley A, Muntoni F, Wedderburn LR, McHugh NJ. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *Journal of Autoimmunity*. 2017;84:55–64.
26. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *New England Journal of Medicine*. 1975;292(7):344–7.
27. Maillard SM, Jones R, Owens C, Pilkington C, Woo P, Wedderburn LR, Murray KJ. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2004;43(5):603–8.
28. Rider L, Werth V, Huber A, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, Barohn R, Isenberg D, Miller F. Measures for Adult and Juvenile Dermatomyositis, Polymyositis, and Inclusion Body Myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT),

- Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care and Research*. 2011;63(0 11):S118–57.
29. Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: Reliability and validity evidence. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49(1):7–15.
 30. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *European Respiratory Review*. 2015;24(136):216–38.
 31. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, Hicks JE, Levinson JE, Mier R, Pachman LM, Passo MH, Perez MD, Reed AM, Schikler KN, Smith M, Zemel LS, Rider LG. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): A quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42(10):2213–9.
 32. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, Miettunen P, Ravelli A, Pilkington C, Wulffraat NM, Malattia C, Garay SM, Hofer M, Quartier P, Dolezalova P, Penades IC, Ferriani VPL, Ganser G, Kasapcopur O, Melo-Gomes JA, Reed AM, Wierzbowska M, Rider LG, Martini A, Ruperto N. The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(5):686–93.
 33. Horn S, Minden K, Speth F, Schwarz T, Dressler F, Grösch N, Haas JP, Hinze C, Horneff G, Hospach A, Kallinich T, Klotsche J, Köstner K, Meisel C, Niewerth M, Oommen PT, Schütz C, Weller-Heinemann F, Unterwalder N, Sengler C. Myositis-specific autoantibodies and their associated phenotypes in juvenile dermatomyositis: data from a German cohort. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022;40(2):433–42.
 34. Malaviya AN. 2017 EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: little emphasis on autoantibodies, why? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(11),e77.
 35. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *Journal of Internal Medicine*. 2016;280(1):8–23.

36. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold K, Wedderburn LR, McHugh NJ. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(12):2204–8.
37. Orandi AB, Dharnidharka VR, Al-Hammadi N, Baszis KW. Clinical phenotypes and biologic treatment use in juvenile dermatomyositis-associated calcinosis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2018;16(1):84.
38. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C, Arnold K, Yasin S, Moraitis E, Wedderburn LR, McHugh NJ, McCann L, Roberts I, Baildam E, Hanna L, Lloyd O, Riley P, McGovern A, Ryder C, Scott J, Wyatt S, Jackson G, Amin T, Wood M, VanRooyen V, Davidson J, Gardner-Medwin J, Martin N, Ferguson S, Waxman L, Friswell M, Foster H, Swift A, Jandial S, Stevenson V, Wade D, Sen E, Smith E, Qiao L, Venning H, Satyapal R, Stretton E, Jordan M, Armon K, Ellis-Gage J, Roper H, Wedderburn L, Hasson N, Maillard S, Halkon E, Brown V, Juggins A, Smith S, Lunt S, Enayat E, Varsani H, Beard L, Kassoumeri L, Murray K, Ioannou J, Suffield L. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: A prospective cohort study. *Arthritis Research and Therapy*. 2014;16(4):R138.
39. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B, Lindsley CB, Ota S, Pilkington C, Reed AM, Scuccimarri R, Feldman BM. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM treatment survey. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(9):1953–61.
40. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(2):314–24.
41. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A. Prednisone versus prednisone

- plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: A randomised trial. *The Lancet*. 2016;387(10019):671–8.
42. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, Kim S, Lang B, Lindsley CB, Pachman LM, Pilkington C, Reed AM, Rennebohm RM, Rider LG, Wallace CA, Feldman BM. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: Results of a children's arthritis and rheumatology research alliance consensus conference. *Arthritis Care and Research*. 2010;62(2):219–25.
43. Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Carrasco R, Curran M, Feldman BM, Gewanter H, Griffin T, Haines K, Hoeltzel MF, Isgro J, Kahn P, Lang B, Lawler P, Shaham B, Schmeling H, Scuccimarri R, Shishov M, Stringer E, Wohrley J, Ilowite NT, Wallace C. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: Beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care and Research*. 2012;64(4):546–53.
44. Kim S, Kahn P, Robinson AB, Lang B, Shulman A, Oberle EJ, Schikler K, Curran ML, Barillas-Arias L, Spencer CH, Rider LG, Huber AM. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2017;15(1):1.
45. Hinze CH, Oommen PT, Dressler F, Urban A, Weller-Heinemann F, Speth F, Lainka E, Brunner J, Fesq H, Foell D, Müller-Felber W, Neudorf U, Rietschel C, Schwarz T, Schara U, Haas JP. Development of practice and consensus-based strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2018;16(1):40.
46. Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M. Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission. *Rheumatology*. 2012;51(5):800–4.
47. Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Huber AM, Cimaz R, Cuttica R, de Oliveira SKF, Lindsley CB, Pilkington CA, Punaro M, Ravelli A, Reed A, Rouster-Stevens K, van Royen-Kerkhof A, Dressler F, Magalhaes CS, Constantin T, Davidson JE, Magnusson B, Russo R, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J, Ruperto N, Hansen P, Apaz M, Bowyer S, Curran M, Davidson J, Griffin T, Huber AH, Jones

- O, Kim S, Lang B, Lindsley C, Lovell D, Saad Magalhaes C, Pachman LM, Pilkington C, Ponyi A, Quartier P, Ramanan A v., Rennebohm R, Sherry DD, Silva CA, Stringer E, Wallace C, Oddis C v., Avcin T, Becker M, Beresford MW, Dvergsten J, Leme Ferriani VP, Flato B, Gerloni V, Henrickson M, Hinze C, Hoeltzel M, Ibarra M, Ilowite N, Imundo L, Kingsbury D, Martini A, Maguiness S, Maillard S, Mathiesen P, McCann L, Nielsen S, Passo M, Rabinovich E, Rivas-Chacon R, Byun Robinson A, Rutkowska-Sak L, Sallum A, Sanner H, Schmeling H, Selcen D, Shaham B, Spencer CH, Sundel R, Tardieu M, Thatayatikom A, van der Net J, Wahezi D, Zulian F, analysis C, Amato A, Chinoy H, Cooper RG, Dastmalchi M, de Visser M, Fiorentino D, Isenberg D, Katz J, Mammen A, Ytterberg SR. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76(5):782-791.
48. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Danko K, Dimachkie MM, Feldman BM, García-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis C V, Olesinka M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Wook Song Y, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG, Lundberg IE. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open*. 2017;3(2):e000507.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Svea Horn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung von Patientinnen und Patienten mit Juveniler Dermatomyositis in einer deutschen Multicenter-Studie unter Berücksichtigung der Myositis-spezifischen Autoantikörper“ [„Characterization of patients with Juvenile Dermatomyositis in a German multicenter-study in consideration of Myositis-specific antibodies“] 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 der Erstbetreuerin, 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

Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation: Horn S, Minden K, Speth F, Schwarz T, Dressler F, Grösch N, Haas JP, Hinze C, Horneff G, Hospach A, Kallinich T, Klotsche J, Köstner K, Meisel C, Niewerth M, Oommen PT, Schütz C, Weller-Heinemann F, Unterwalder N, Sengler C. Myositis-specific autoantibodies and their associated phenotypes in juvenile dermatomyositis: data from a German cohort. Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb;40(2):433-442. doi: 10.55563/clin-exprheumatol/94btoy. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33124555.

Svea Horn hatte folgenden Anteil an der oben genannten Publikation:

- Planung und Konzeption der Studie, zusammen mit Minden, K.
- Literaturrecherche zur Juveniler Dermatomyositis und Myositis-spezifischen Autoantikörper, zusammen mit Minden, K. und Sengler, C.
- Einholung des Ethik-Votums und Einwilligung der erfassten Patientinnen und Patienten, zusammen mit Minden, K.
- Erfassung des Gesamtkollektivs aus der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher und Übertragung der relevanten Daten in Excel-Tabelle
- Erstellung eines Zusatzbogens zur retrospektiven Datenerhebung für Patientinnen und Patienten mit MSA-Bestimmung, zusammen mit Minden, K
- Kontaktaufnahme mit und Aktenrecherche vor Ort in beteiligten kinderrheumatologischen Spezialkliniken/-ambulanzen in Deutschland (Klinikum Bremen Mitte, St. Josef-Stift Sendenhorst, Rheuma-Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen, Universitätsklinikum Düsseldorf, Universitätsklinikum Münster, Asklepios Kinderklinik St. Augustin)
- Erfassung aller jemals betroffenen Gelenke anhand der Akte und Übertragung in Excel-Tabelle
- Erfassung der Daten aus dem Zusatzbogen und Übertragung in Excel-Tabelle
- Statistische Auswertung und Diskussion der Daten, zusammen mit Grösch, N., Minden, K. und Sengler, C.
- Gegenüberstellung der Daten der Gesamtkohorte und Gruppe mit MSA-Bestimmung, zusammengefasst in Tabelle 1 der Publikation, Auswertung der Verteilung der Autoantikörper und Darstellung in Abbildung 1 der Publikation, Auflistung der klinischen Symptome der Patientinnen und Patienten mit bestimmten MSA und tabellarische

Aufführung, siehe Tabelle 2 der Publikation, Hauptanteil der Gestaltung der Tabellen zusammen mit Minden, K. und Sengler, C.

- Erstellen von Gelenkmännchen und Tabelle 3 der Publikation der kumulativen Gelenkbeteiligung der JDM-Patientinnen und Patienten mit bestimmten MSA
- Teilnahme und Präsentation der Studienergebnisse im Rahmen von Forschungsmeetings im DRFZ, Hauptanteil zusammen mit Sengler, C.
- Konzeption des Manuskripts, Hauptanteil zusammen mit Co-Autoren
- Schreiben des Manuskripts inklusive Abstract, Einleitung, Methodik, Darstellung der Ergebnisse und Diskussion, Hauptanteil, zusammen mit Sengler, C. und Co-Autoren
- Erstellen der Revisionen, zusammen mit Sengler, C.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RHEUMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 31 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Rheumatology	7,761	18.545	0.021650
2	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	44,754	14.299	0.082820
3	Arthritis & Rheumatology	10,169	9.002	0.046120
4	RHEUMATOLOGY	19,897	5.149	0.029990
5	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	6,124	5.072	0.011650
6	Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease	817	5.045	0.002060
7	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	16,264	4.879	0.027140
8	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	16,725	4.530	0.024540
9	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	16,287	4.148	0.028820
10	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,866	3.851	0.008140
11	Current Rheumatology Reports	2,855	3.645	0.005610
12	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	23,342	3.634	0.022670
13	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	2,234	3.527	0.003600
14	JOINT BONE SPINE	3,601	3.278	0.005480
15	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	8,671	3.238	0.012830
16	RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,614	3.016	0.005500
17	LUPUS	7,708	2.924	0.009100
18	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	3,238	2.706	0.003880
19	Pediatric Rheumatology	1,290	2.673	0.003320
20	CLINICAL RHEUMATOLOGY	8,011	2.293	0.014140

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	6,529	2.200	0.009990
22	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	9,916	2.002	0.021440
23	Modern Rheumatology	3,046	1.973	0.005600
24	International Journal of Rheumatic Diseases	2,276	1.938	0.005410
25	JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	1,674	1.897	0.002470
26	Revista Brasileira De Reumatologia	946	1.163	0.001490
27	ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE	842	0.901	0.000970
28	Acta Reumatologica Portuguesa	432	0.776	0.000630
29	AKTUELLE RHEUMATOLOGIE	62	0.289	0.000030
30	Archives of Rheumatology	81	0.274	0.000160
31	Advances in Rheumatology	0	Not Available	0.000000

Copyright © 2019 Clarivate Analytics

Druckexemplar(e) der Publikation(en)

Horn S, Minden K, Speth F, Schwarz T, Dressler F, Grösch N, Haas JP, Hinze C, Horneff G, Hospach A, Kallinich T, Klotsche J, Köstner K, Meisel C, Niewerth M, Oommen PT, Schütz C, Weller-Heinemann F, Unterwalder N, Sengler C. Myositis-specific autoantibodies and their associated phenotypes in juvenile dermatomyositis: data from a German cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Feb;40(2):433-442. doi: 10.55563/clinexprheumatol/94btoy. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33124555.

<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/94btoy>

Lebenslauf

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

Berlin, den 06.06.2022

Komplette Publikationsliste

Horn S, Minden K, Speth F, Schwarz T, Dressler F, Grösch N, Haas JP, Hinze C, Horneff G, Hospach A, Kallinich T, Klotsche J, Köstner K, Meisel C, Niewerth M, Oommen PT, Schütz C, Weller-Heinemann F, Unterwalder N, Sengler C. Myositis-specific autoantibodies and their associated phenotypes in juvenile dermatomyositis: data from a German cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Feb;40(2):433-442. doi: 10.55563/clinexprheumatol/94btoy. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33124555.

Kongressbeiträge/Abstracts:

Horn S, Sengler C, Grösch N, Klotsche J, Haas JP, Hinze C, Horneff G, Kallinich T, Weller-Heinemann F, Minden K. Myositis-specific antibodies in juvenile dermatomyositis and their associated clinical phenotypes in a German cohort. 3rd Global Conference on Myositis. Berlin, Germany. 27-30 March 2019 *BMC Rheumatol* 3, 31 (2019).

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich während meiner Forschungsarbeit unterstützt und begleitet haben. Insbesondere gilt mein großer Dank Prof. Kirsten Minden für die hervorragende Betreuung, für die Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten für die Geduld bei der Erstellung der Publikation und Dissertation und für das stets offene Ohr für all meine Fragen. Ebenso möchte ich mich herzlich bei Dr. Claudia Sengler bedanken, die meine Promotion mit größter Sorgfalt und andauerndem Interesse maßgeblich vorangetrieben hat. Mein Dank gilt auch allen anderen Kolleginnen und Kollegen des DRFZs, insbesondere Nadine Grösch für all die Stunden und Mühe, die in die Strukturierung und Auswertung meiner Daten geflossen sind. Vielen Dank an alle Kooperationspartner, die mich deutschlandweit freundlich empfangen und unterstützt haben.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern für den fortwährenden Rückhalt während meines Studiums, der Promotion und Berufsbeginns und bei meinen Freunden, die voller Vertrauen hinter mir stehen und nie aufhören Mut zu machen, bedanken.

Danke an Nicolai, dessen fortwährender Optimismus mir immer Kraft gibt.