

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Zentrum für Autoimmunkrankheiten der Haut

**Diagnostik und Therapie von Patienten mit
Dermatomyositis - Eine monozentrische Analyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lauinger, Julia

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Ghoreschi

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Vogel

Tag der Disputation: 10.05.2022

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Idiopathische, inflammatorische Myositiden	1
1.2	Dermatomyositis	2
1.2.1	Klassifikation.....	2
1.2.2	Epidemiologie und Demographie.....	2
1.2.3	Ätiopathogenese.....	3
1.2.4	Klinik	4
1.2.5	Diagnostik.....	11
1.2.6	Differentialdiagnosen	17
1.2.7	Therapie	19
1.3	Fragestellung.....	23
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung	24
2.2	Diagnostische Parameter	27
2.2.1	Laborparameter	27
2.2.2	Autoantikörper Diagnostik.....	28
2.2.3	Pathologie Befunde	30
2.2.4	Apparative Diagnostik.....	31
2.3	Personenbezogene Angaben, Klinische Parameter, Therapie	31
2.4	Statistische Auswertung und Datenanalyse	32
2.5	Ethikvotum.....	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Patientenkollektiv und Untergruppen.....	34
3.1.1	Geschlecht.....	34
3.1.2	Alter bei Erstdiagnose.....	34

3.1.3	Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose.....	36
3.1.4	Beobachtungszeitraum und Sterblichkeit.....	37
3.1.5	Nebendiagnosen.....	38
3.2	Diagnostische Parameter	45
3.2.1	Laborparameter	45
3.2.2	Pathologie Befunde	51
3.2.3	Apparative Diagnostik.....	52
3.3	Klinische Parameter.....	54
3.3.1	Hautbeteiligung.....	54
3.3.2	Muskelbeteiligung	57
3.4	Therapie	58
4	Diskussion.....	63
4.1	Patientenkollektiv und Untergruppen.....	63
4.2	Diagnostische Parameter	68
4.3	Klinische Parameter.....	70
4.4	Therapie	75
5	Zusammenfassung	80
6	Abbildungen und Tabellen.....	82
7	Literaturverzeichnis.....	85
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	90
9	Veröffentlichungen	91
10	Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis

AAK	Autoantikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDASI	Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Ciclosporin A
CUP	carcinoma of unknown primary
d	Tag
DM	Dermatomyositis
ED	Erstdiagnose
EM	Erstmanifestation
EMG	Elektromyogramm
EULAR/ACR	European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology
GKS	Glukokortikosteroide
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HEp-2 Zellen	humane Epithelzellen Typ 2
HLA	humane Leukozytenantigene
HRST	Herzrhythmusstörung
i.v.	intravenös
IFN	Interferon
IIM	idiopathische, inflammatorische Myositiden
ILD	interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung

IVIG	intravenöse Immunglobuline
KapMik	Kapillarmikroskopie
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lupus erythematoses
LJ	Lebensjahre
MAA	Myositis-assoziierte Antikörper
MG	Malignom-Gruppe
MHC	major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
MMF	Mycophenolatmofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Myositis-spezifische Antikörper
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
N	Gesamtanzahl
ND	Nebendiagnose/n
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
NMG	Nicht-Malignom-Gruppe
p.o.	per os
PM	Polymyositis
PNP	Paraneoplasie
RP-ILD	rapid progressive interstitial lung disease, rapid-progressive interstitielle Lungenerkrankung
SD	Standardabweichung
U	Units
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Idiopathische, inflammatorische Myositiden

„Die Dermatomyositis (DM) gehört zu der Gruppe der [...] idiopathischen, inflammatorischen Myositiden (IIM).“ Nach einer bis heute häufig zitierten Definition aus dem Jahr 1975 von Bohan und Peter zählten hierzu ehemals nur die DM und Polymyositis (PM) (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b). Heute weiß man aufgrund der Vielzahl an diagnostischen Möglichkeiten, dass zu dieser Gruppe pathogenetisch auch andere Entitäten zählen: die Einschlusskörperchenmyositis, die nekrotisierende Myositis und Myositiden im Rahmen von Overlap-Syndromen (Jordan and Zierz, 2014, Richter, 2015, Sunderkotter et al., 2016). Gemeinsam ist dieser heterogenen Gruppe, dass die Erkrankungen selten sind, idiopathisch auftreten, meist chronisch verlaufen, eine Muskelschwäche aufgrund der Muskelentzündung aufweisen und oftmals immunvermittelt mit dem Nachweis von speziellen Autoantikörpern (AAK) sind. Damit reihen sich die IIM in die Gruppe der Autoimmunkrankheiten ein (McGrath et al., 2018, Jordan and Zierz, 2014).

In Tabelle 1 sind die ältere Einteilung von 1975 und eine neuere von 2016 aus der S2k-Leitlinie zu Myositissyndromen der deutschen Gesellschaft für Neurologie dargestellt. Neben der DM und PM enthält die Einteilung der Autoimmun-Myositiden aus dem Jahr 2016 noch weitere Entitäten, während Varianten der DM/PM nicht separat aufgeführt werden. Myositiden, die im Rahmen von Overlap-Syndromen auftreten, werden genannt, jedoch nicht als eigenen Entität aufgezählt (Sunderkotter et al., 2016).

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Einteilung der idiopathischen, inflammatorischen Myositiden nach der 1975 veröffentlichten Version von Bohan und Peter (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b) und der S2k-Leitlinie zu Myositissyndromen der deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2016 (Sunderkotter et al., 2016)

DM, Dermatomyositis; PM, Polymyositis

Einteilung der idiopathischen, inflammatorischen Myositiden			
Modifiziert nach Bohan und Peter, 1975		Modifiziert nach Sunderkötter et al., 2016	
I.	PM	I.	PM
II.	DM	II.	DM
III.	PM/DM mit Malignom-Assoziation	III.	Nekrotisierende Myositis
IV.	Juvenile PM/DM mit Vaskulitis-Assoziation	IV.	Einschlusskörperchenmyositis
V.	PM/DM mit Assoziation zu Overlap-Syndromen	Myositiden im Rahmen von Overlap-Syndromen	

1.2 Dermatomyositis

1.2.1 Klassifikation

Eine Einteilung der DM kann anhand verschiedener Subgruppen vorgenommen werden. Aufgrund der oben bereits genannten Problematik, ist eine einheitliche Einteilung jedoch nicht existent. Die DM kann in eine DM im Erwachsenenalter, der adulten DM (≥ 18 Jahre) und eine DM im Kindes- und Jugendalter (< 18 Jahre), der juvenilen DM, eingeteilt werden. Zudem gibt es so genannte Varianten der DM, hierzu zählt die DM ohne Muskelbeteiligung, DM sine Myositis oder auch klinisch, amyopathische DM genannt. Wie bereits von Bohan und Peter beschrieben, zeigt die DM zudem gewisse Komorbiditäten und Assoziationen. Hierzu zählen die Assoziation zu Malignomen, die auch als paraneoplastische DM bezeichnet wird, die Assoziation zu Overlap-Syndromen und die Komorbiditäten der interstitiellen Lungenkrankung (ILD), der Vaskulitis und der Myokarditis (Lundberg et al., 2017, McGrath et al., 2018, Sunderkotter et al., 2016).

1.2.2 Epidemiologie und Demographie

Die DM ist eine seltene Erkrankung, die weltweit auftritt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 schätzt die Inzidenz der IIM auf 7,98 Neuerkrankungen (1,16 bis 19 Neuerkrankungen) pro 1 000 000 Einwohner pro Jahr, während die Prävalenz auf 14 Fälle (2,4 bis 33,8 Fälle) pro 100 000 Einwohner geschätzt wird (Meyer et

al., 2015). Die epidemiologischen Daten der IIM werden vereinfachend als ganze Gruppe angegeben. Im klinischen Alltag werden oftmals die Kriterien von Bohan und Peter genutzt (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b) (siehe hierzu auch Tabelle 3). Es werden jedoch immer wieder weitere modifizierte Klassifikationskriterien publiziert. Dies erschwert eine einheitliche Aussage zu den epidemiologischen Daten der Erkrankung (Richter, 2015, Meyer et al., 2015). Eine retrospektive Studie von Bendewald et al., die 2010 veröffentlicht wurde, gibt eine Inzidenz der DM mit 9,63 Neuerkrankungen pro 1 000 000 Einwohner pro Jahr an und eine Prävalenz von 21,42 Fällen pro 100 000 Einwohner (Bendewald et al., 2010). Die DM hat zwei Altersgipfel: Einen im Erwachsenenalter (40-60 Jahre) und einen im Kindesalter (5-15 Jahre). Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (Mainetti et al., 2017, Sunderkotter et al., 2016).

1.2.3 Ätiopathogenese

Da die Ätiologie der DM nicht vollständig geklärt ist, werden eine Reihe von verschiedenen Einflüssen diskutiert. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen das Geschlecht, das Alter, genetische Faktoren, Umwelteinflüsse wie ultraviolette Strahlung, Rauchen, Luftverschmutzung und Silikalexposition. Als sehr gut untersucht gilt die Assoziation zu dem humanen Leukozytenantigen (HLA)-Allel DRB1*03:01 bei europäischen Patienten, die zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer DM führen soll. Als Auslöser einer DM kommen Tumormutationen, Infektionen, insbesondere virale, Arzneimittel und Impfungen in Frage. Eine Kombination aus den genannten Faktoren als Auslöser einer DM ist möglich (Pinal-Fernandez and Mammen, 2018, Richter, 2015, Volc-Platzer, 2015b).

Während man bei der DM zunächst einen antikörpervermittelten, humoralen Effektormechanismus annahm, bei dem die Autoantigene noch unbekannt sind, wird in jüngeren Arbeiten vor allem dem Interferon (IFN) Typ 1 eine herausragende Rolle zugeschrieben. Die ältere Theorie besagt, dass Zellschäden über Antikörperbindung zur Aktivierung von C3 führen. Eine Komplementkaskade wird in Gang gesetzt, was wiederum zur Bildung und Ablagerung des C5b9-MAC-Komplex an das Gefäßendothel endomysionaler

Kapillaren der Skelettmuskulatur führt. Die entstehenden Kapillarschäden und -nekrosen, sowie die gleichzeitige Migration von Entzündungszellen führen zu einer perifaszikulären Entzündung mit muskulärer Minderperfusion und Ischämie, die schließlich zur Muskelatrophie führt (Pinal-Fernandez and Mammen, 2018, Richter, 2015). Eine neuere Theorie besagt, dass IFN als Hauptakteur eine wesentliche Rolle für die Pathogenese spielt. Demnach führen Zellschäden über eine Sensibilisierung des Immunsystems zur erhöhten Produktion von IFN-Proteine, die von IFN stimuliert werden, schädigen direkt die Zellen und Kapillaren, woraus schließlich die Atrophie resultiert (Greenberg et al., 2005, Pinal-Fernandez and Mammen, 2018). Der Unterschied der beiden Theorien liegt darin, dass bei dem gemeinsamen Endpunkt der Muskelfaseratrophie, diese entweder durch eine Ischämie oder durch den direkten Einfluss von IFN stimulierten Zellen bedingt ist. Somit werden nach neuem pathophysiologischem Verständnis die DM und ihre häufigste Differentialdiagnose, der Lupus erythematoses (LE), zu den „Interferonopathien“ zusammengefasst (Pinal-Fernandez and Mammen, 2018, Greenberg et al., 2005).

1.2.4 Klinik

1.2.4.1 Hautbeteiligung

Die DM kann klinisch eine Hautbeteiligung, eine Muskelbeteiligung, aber genauso auch eine Beteiligung innerer Organe aufweisen. Zu diesen typischen klinischen Zeichen, können auch Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Krankheitsgefühl hinzukommen (Volc-Platzer, 2015a).

Da das entscheidende Kriterium für die Diagnose einer DM die typischen Hautveränderungen ist, ist jeder Patient mit einer Myositis und bei Verdacht auf eine DM genauestens auf etwaige Hautveränderungen inklusive Nagelveränderungen und Veränderungen des behaarten Kopfes hin zu untersuchen (Sunderkotter et al., 2016). Bei der Hautbeteiligung zeigen sich vorwiegend Erytheme und/oder Papeln an diversen, symmetrisch verteilten Lokalisationen des Körpers. Die **typischen Erytheme** sind oftmals *livid-rötlich bis lilafarben*, was der DM auch den Beinamen der „Lilakkrankheit“ eingebracht

hat. Hinzukommen können *ödematöse Schwellungen der Haut, Hyperkeratosen, Pigmentveränderungen und teleangiektatisch veränderte Haut* (Richter, 2015, Sontheimer, 2002). Sontheimer hat zur Hautbeteiligung eine sehr ausführliche Einteilung vorgenommen nach Haupt- und Nebenkriterien (Sontheimer, 2002). Die bei Sontheimer beschriebenen Hauptkriterien wurden bereits bei Bohan und Peter als pathognomische, typische Zeichen der DM beschrieben (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b). Andere Autoren wie Mainetti et al. zählen zu den pathognomischen Zeichen nur die Gottron'schen Papeln und Gottron'schen Zeichen, während das heliotrope Erythem als ein charakteristisches Zeichen beschrieben wird (Mainetti et al., 2017). Besonders die Beschreibung der Hautbefunde zeigt sich in der Literatur sehr heterogen.

Zu den Hauptkriterien nach Sontheimer (Sontheimer, 2002) zählen:

- das heliotrope Erythem, livide-rötlich bis lilafarben, oftmals an den Augenlidern und der Periorbitalregion, das dem Gesichtsausdruck einen weinerlichen und depressiven Eindruck verleiht (Trautmann et al., 1995),
- die Gottron'schen Papeln, lilafarbene, teils konfluierende und auch lichenoid Papeln oder kleine Plaques die dorsal und/oder dorso-lateral an den Metakarpophalangeal- und Interphalangealgelenken zu sehen sind,
- die Gottron'schen Zeichen, das heißt ein rötlich-livides Erythem, welches an den Streckseiten der Knöchel, Ellbogen, Knie, oder der medialen Malleoli auftritt und sich mit oder ohne Hyperkeratosen darstellt und teleangiektatisch- oder pigmentverändert sein kann.

Zu den Nebenkriterien nach Sontheimer (Sontheimer, 2002) zählen:

- typische Erytheme an der Kopfhaut und/oder dem vorderen Haaransatz,
- das V-Sign (typische Erytheme im Dekolletébereich),
- das Shawl-Sign (typische Erytheme im Nackenbereich und/oder dem hinteren Schulterbereich),
- typische Erytheme an den Streckseiten der Oberarme und/oder der Unterarme,
- typische Erytheme entlang der Extensorsehnen der Handrückseiten,

- typische Erytheme periungual mit Teleangiektasien, dilatierten Kapillaren und Splitterblutungen, eventuell mit einem schmerzhaften Zurückschieben der Nagelhaut (Keining-Zeichen),
- das Holster-Sign (typische Erytheme an den Hüften und/oder den seitlichen Oberschenkeln),
- typische Erytheme an Stirn, Kinn oder den Wangenknochen („malar eminences of face“),
- Calcinosis cutis, besonders bei juveniler DM,
- Poikilodermie (Atrophie, Dyspigmentierung, Teleangiektasien),
- Ulzerationen,
- Mechanikerhände (hyperkeratotische Handveränderungen mit schmerzhaften Rhagaden),
- Juckreiz.

Typische Erytheme an weiteren Stellen bilden ein eigenes Nebenkriterium. Seltener berichtet werden Hautmanifestationen wie eine diffuse Alopezie, psoriasiforme und Lichen ruberartige Exantheme, eine generalisierte Erythrodermie, Pannikulitiden, Vaskulitiden, Photosensitivität, ein Raynaud-Phänomen, eine streifige flagellierte Dermatitis, Veränderungen der oralen Mukosa, inverse Gottron'sche Papeln (an den Fingerbeugeseiten), eine Muzinose, vesikulobullöse Formen und follikuläre Hyperkeratosen (Jordan and Zierz, 2014, Richter, 2015, Volc-Platzer, 2015a, Sunderkotter et al., 2016, Sontheimer, 2002, Callen and Wortmann, 2006, Lauinger et al., 2020).

1.2.4.2 Muskelbeteiligung

Die Muskelsymptome können sich bei Patienten mit einer DM über Wochen und Monate entwickeln. Anfänglich werden diese oftmals als Muskelschwäche berichtet, manchmal auch als muskelkaterähnliche Schmerzen bis es zuletzt zur Muskelatrophie kommt. Dabei bleiben die Muskeleigenreflexe und Sensibilität erhalten. Betroffene Muskelpartien sind insbesondere die Schulter- und Beckengürtelmuskulatur, genauso wie die Oberschenkel- und Oberarmmuskulatur. Für die DM ist demnach eine symmetrisch ausgeprägte, proximale Muskelschwäche der stammnahen Muskulatur typisch. Die Patienten haben klinisch besonders Beschwerden beim Heben der Arme, beispielsweise

beim Haare kämmen, beim Aufsetzen aus der Hocke oder beim Treppe steigen. Im Verlauf können auch die Muskelgruppen der Schluck-, Atem- und Nackenmuskulatur betroffen sein, was einige Autoren auch bereits als Beteiligung innerer Organe ansehen (Volc-Platzer, 2015a, Richter, 2015, Jordan and Zierz, 2014, Sunderkotter et al., 2016).

1.2.4.3 Beteiligung anderer Organe

Bei Beteiligung der oropharyngealen und ösophagealen Muskulatur können die Patienten eine Dysphagie oder eine Refluxerkrankung aufweisen mit der erhöhten Gefahr von Aspirationspneumonien. Eine Veränderung der Stimmbänder mit folgender Dysphonie ergibt sich, wenn die Kehlkopfmuskulatur betroffen ist (Jordan and Zierz, 2014, Callen and Wortmann, 2006, Volc-Platzer, 2015a).

Auch der Herzmuskel kann betroffen sein. Oftmals ist dieser eher subklinisch betroffen, wenn er nicht sogar klinisch asymptomatisch verläuft. Dies äußert sich in Reizleitungs- oder Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, ventrikulären Dysfunktionen mit verminderter Ejektionsfraktion, Perikarditis oder dilatativer Kardiomyopathie (Richter, 2015, Jordan and Zierz, 2014, Callen and Wortmann, 2006).

Eine Lungenbeteiligung in Form einer ILD kann sich als Belastungsdyspnoe und trockenem Husten zeigen, am häufigsten aufgrund einer interstitiellen Pneumonitis. Auch eine Lungenfibrose wird zu der ILD gezählt. Besonders gefürchtet ist die rapid, progressive, interstitielle Lungenerkrankung (RP-ILD). Die ILD wurde 1956 von Mills und Mathews (Mills and Mathews, 1956) erstbeschrieben. Eine Assoziation zu Anti-MDA5-Autoantikörpern wurde als spezifischer Risikofaktor in allen Ethnien erkannt. Eine gehäufte Inzidenz der ILD findet sich bei asiatisch stämmigen Patienten. Ein Grund hierfür scheint neben der Genetik auch eine gewisse Umweltprädisposition zu sein, wobei diese Umwelttrigger bisher nicht identifiziert wurden (Richter, 2015, Callen and Wortmann, 2006, Volc-Platzer, 2015a, Sontheimer, 2017).

1.2.4.4 Assoziation zu Malignomen

„Die erste Assoziation der DM zu Malignomen wurde 1916 von Stertz berichtet. Dieser beschrieb einen DM-Patienten mit einem Magenkarzinom (Andras et al., 2008). Auch in der Klassifikation von Bohan und Peter ist die DM mit Malignom-Assoziation eine Subgruppe, genauso wie bis heute in mehreren Studien und Fallserien immer wieder gehäuft von Malignomen in Verbindung mit einer DM berichtet wird. Der Zusammenhang gilt als gesichert (Bohan and Peter, 1975b, Bohan and Peter, 1975a, Didona et al., 2020a). Oftmals kann die Diagnose des Malignoms innerhalb des ersten Jahres der DM Erstdiagnose (ED) gestellt werden. Prinzipiell kann ein Malignom aber auch schon zuvor bestehen oder sich erst im Verlauf entwickeln. 25-42% der DM-Patienten haben eine solche Malignom-Assoziation (Fardet et al., 2009). Berichtet werden jedoch auch Prozentzahlen zwischen 6-60% (Callen and Wortmann, 2006). Im Gegensatz zur Normalbevölkerung hat ein DM-Patient ein sechs- bis zwölfmal erhöhtes Risiko ein Malignom zu entwickeln (Fardet et al., 2009).“ (Lauinger et al., 2021) Auch wird neben der DM mit Malignom-Assoziation immer wieder von einer paraneoplastischen DM berichtet. Teilweise werden diese Begriffe synonym verwendet, manche Autoren treffen hierzu jedoch eine Unterscheidung. Es gibt keine einheitliche Einteilung zwischen einer paraneoplastischen DM und einer DM mit Malignom-Assoziation. Andras et al. haben hierfür bereits 2008, genauso wie in der Studie von 2020 eine Einteilung nach dem Diagnosezeitpunkt des Malignoms gewählt. Von einer paraneoplastischen DM sprechen sie demnach, 1. wenn der Tumor innerhalb der ersten drei Jahre nach der DM ED auftritt und 2. wenn ein Tumor unterhalb 2 Jahre vor der DM ED auftritt. Außerhalb des genannten Zeitraumes besteht eine DM mit Malignom-Assoziation (Andras et al., 2020, Andras et al., 2008).

„Zu den Tumorentitäten die in Zusammenhang mit einer DM auftreten können, zählen Brust-, Ovarial-, Bronchial, Pankreas, Magen-, Kolorektale Karzinome, Non-Hodgkin-Lymphome, bei asiatischer Herkunft gehäuft auch Nasopharynxkarzinome (Sunderkotter et al., 2016). Seltener genannt werden Kaposisarkome, Gebärmutterhalskrebs, Blasenkarzinom, Prostatakarzinom (Andras et al., 2008, Andras et al., 2020), das Multiple Myelom und

Peniskarzinome (Andras et al., 2020). Einzelne Fälle werden auch beschrieben zum carcinoma of unknown primary (CUP)-Syndrom, Meningeomen und Melanomen (Liakou et al., 2012, Scerri et al., 1994, Almodovar et al., 2012, Sonnenblick, 2015).“ (Lauinger et al., 2021)

Tabelle 2 sind die Faktoren zusammengefasst, bei denen ein erhöhtes beziehungsweise erniedrigtes Risiko für eine DM mit Malignom-Assoziation vermutet und diskutiert wird.

Tabelle 2: Risiken, die in Zusammenhang mit einer Dermatomyositis mit Malignom-Assoziation diskutiert werden, modifiziert nach Zahr und Baer (Zahr and Baer, 2011) und ergänzt (Fardet et al., 2009, Sigurgeirsson et al., 1992, Andras et al., 2008, Lu et al., 2014, Andras et al., 2020, Fang et al., 2016, Nakashima, 2018)

ANA, antinukleäre Antikörper; CRP, C-reaktives Protein; DM, Dermatomyositis; ED, Erstdiagnose; EM, Erstmanifestation; BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit; ILD, interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung

Risikoerhöhung	
Demographie	<ul style="list-style-type: none"> • Männliches Geschlecht (Fardet et al., 2009) oder weibliches Geschlecht (Sigurgeirsson et al., 1992) • Hohes Patientenalter bei ED • Zeit zwischen EM und ED der DM <4 Monate (Fardet et al., 2009)
Hautzeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrose und Ulzeration, Ulzeration und Pruritus (Andras et al., 2008) • Periunguales Erythem (Fardet et al., 2009, Lu et al., 2014) • V-Sign (Andras et al., 2020) • Heliotropes Erythem (Fang et al., 2016) • Gottron'sche Papeln/Zeichen (Andras et al., 2020) • Leukozytoklastische Vaskulitis • Therapieresistenz der Hautbeteiligung
Muskelzeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Distale Muskelschwäche • Dysphagie • Beteiligung der Atemmuskulatur • Therapierefraktäre Muskelbeteiligung
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte BSG und CRP • Niedrige Komplement C4-Spiegel • Erhöhte Tumormarker • Myositisspezifische Autoantikörper: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-NXP2 (Nakashima, 2018) - Anti-TIF1-γ/ Anti-P155/140 (Nakashima, 2018)
Risikominimierung	
Overlap-Eigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> • ILD • Arthritis/Arthralgien • Raynaud-Phänomen • Fieber • Herzbeteiligung • ANA-Positivität • Jo-1 Antikörper • Lymphopenie

1.2.5 Diagnostik

Die Diagnose einer DM wird anhand klinischer, histologischer, laborchemischer Kriterien und der Beurteilung der Muskelveränderung gestellt. Aufgrund der oben bereits genannten Problematik der sehr alten Kriterien von Bohan und Peter (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b) werden diese üblicherweise ergänzt durch weitere Diagnosekriterien, insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) und weitere Laborparameter kommen zum Einsatz (Sunderkotter et al., 2016).

Für die sichere Diagnose einer DM müssen typische Hautzeichen vorliegen und dazu drei der in Tabelle 3 genannten Kriterien aus einer klinischen, elektromyographischen, laborchemischen oder histopathologisch gesicherten Myopathie (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b).

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Klassifikations- und Diagnosekriterien angepasst an Bohan und Peter (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b)

CK, Kreatinkinase; DM, Dermatomyositis; EMG, Elektromyogramm

Klassifikationskriterien nach Bohan und Peter, 1975	
1. Progrediente, symmetrisch-proximale Muskelschwäche der oberen und unteren Extremität, mit oder ohne Dysphagie oder Atemmuskelbeteiligung	
2. Pathologische Muskelbiopsie mit Nekrose, Phagozytose, Regeneration, Atrophie und entzündlichem Infiltrat	
3. Erhöhte Werte von Muskelenzymen im Serum, insbesondere der CK	
4. Pathologisches EMG mit myopathischem Bild	
5. Bei DM typischen Hautveränderungen in Form von heliotropem Erythem der Augenlider mit periorbitalem Ödem, Gottron'sche Zeichen (schuppige, erythematöse Dermatitis) auf den Metakarpophalangeal- und Interphalangealgelenken und eine Beteiligung der Knie, Ellbogen und des Oberkörpers	
Diagnosekriterien	
Gesicherte DM:	Kriterium 5 und 3 der Kriterien 1 – 4
Wahrscheinliche DM:	Kriterium 5 und 2 der Kriterien 1 – 4
Mögliche DM:	Kriterium 5 und 1 der Kriterien 1 - 4

Neue Diagnosekriterien für die gesamte Gruppe der IIM werden diskutiert und veröffentlicht (Sunderkotter et al., 2016, Lundberg et al., 2017, Mainetti et al., 2017). Für die Diagnosekriterien der European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology (EULAR/ACR) für die IIM und ihre Subgruppen wird eine Sensitivität von 87% (mit Muskelbiopsie von 93%) und eine Spezifität von 82% (mit Muskelbiopsie von 88%) beschrieben (Lundberg et al., 2017). Tabelle 4 zeigt einen Auszug aus diesen Kriterien. Für die Diagnose einer adulten DM muss demnach aus jeder Zeile mindestens ein Kriterium zutreffen.

*Tabelle 4: Klassifikationskriterien der adulten Dermatomyositis nach der European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology (Lundberg et al., 2017)
Zur Diagnosestellung muss aus jeder Zeile mindestens ein Kriterium zutreffen.*

DM, Dermatomyositis; ED; Erstdiagnose; EULAR/ACR, European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology

Klassifikationskriterien der adulten DM nach EULAR/ACR
1. Alter bei ED über 18 Jahre
2. Heliotropes Erythem <u>oder</u> Gottron'sche Papeln <u>oder</u> Gottron'sche Zeichen
3. Objektivierbare symmetrische Muskelschwäche, normalerweise progredient, der proximal-oberen Extremität <u>oder</u> objektivierbare symmetrische Muskelschwäche, normalerweise progredient der proximal-unteren Extremität <u>oder</u> die Muskelschwäche der Nackenbeuger ist stärker ausgeprägt als die der Nackenstrecker <u>oder</u> die Muskeln in den Beinen sind proximal schwächer als distalen Muskeln des Beines

1.2.5.1 Labor

Laborchemisch lässt sich bei der DM eine Erhöhung der muskulären Serumenzyme wie Kreatinkinase (CK), Aldolase, Laktatdehydrogenase (LDH) und erhöhte Transaminasen nachweisen. 70-90% der Patienten mit DM zeigen eine CK-Erhöhung (McGrath et al., 2018, Volc-Platzer, 2015a), bei der die CK bis zu 60-fach erhöht sein kann (Volc-Platzer, 2015a, Jordan and Zierz, 2014). Diese CK-Werte können sich im Verlauf normalisieren, ohne dass die Höhe der CK-Werte mit einer Krankheitsaktivität korreliert (Jordan and Zierz, 2014, Richter, 2015). In 10% der Fälle können erhöhte Aldolasewerte auch isoliert bei normalen CK-Werten vorkommen (McGrath et al., 2018). Auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) können erhöht sein ohne Korrelation zur Krankheitsaktivität (Jordan and Zierz, 2014, Volc-Platzer, 2015a). Wesentlich spezifischer sind AAK. Man unterscheidet hier Myositis-spezifische Antikörper (MSA) und Myositis-assoziierte Antikörper (MAA). MSA kommen gehäuft bei Myositiden vor, während MAA sowohl bei Myositiden aber auch bei anderen Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis vorkommen können (Jordan and Zierz, 2014, Sunderkotter et al., 2016, Betteridge and McHugh, 2016). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die MSA mit ihrer jeweiligen Bedeutung für die DM. In der Literatur werden hierzu uneinheitliche Aussagen getroffen, weswegen hier nur die mehrheitlich übereinstimmenden MSA genannt werden. Zu den MAA gehören: AAK gegen SS-A/Ro, SS-B/La, U1-RNP, PM/SCL, Ku, SRP, HMGCR und CN1A (Schlecht et al., 2020). Wie bereits genannt, zählen zu den Faktoren bei denen ein erhöhtes Risiko für eine DM mit Malignom-Assoziation vermutet und diskutiert wird, auch die Erhöhung von MSA, insbesondere Anti-NXP2 und Anti-TIF1-y/ Anti-P155/140 (Nakashima, 2018). *„Gerade die Bestimmung von MSA erlangte in den letzten Jahren eine große Bedeutung in der Unterscheidung einer DM mit oder ohne Malignom-Assoziation. Jedoch werden MSA bis heute nicht zu den Diagnosekriterien gezählt (Didona et al., 2020a).“ (Lauinger et al., 2021)*

Tabelle 5: Spezifische Antikörper bei Dermatomyositis mit deren Eigenschaften nach Bodoki (Bodoki et al., 2015) und mit Vorkommenshäufigkeiten ergänzt nach Betteridge and McHugh und Schlecht et al. (Betteridge and McHugh, 2016, Schlecht et al., 2020)

DM, Dermatomyositis; ILD, interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung; MSA, Myositis-spezifische Antikörper; RP-ILD, rapid progressiv interstitial lung disease, rapid progressive interstitielle Lungenerkrankung

MSA	Eigenschaften	Häufigkeit bei Erwachsenen
Anti-Mi-2	<ul style="list-style-type: none"> - klassische DM-Hauterscheinungen mit milder Myositis, gutem Therapieansprechen, guter Prognose und weniger Lungen- und Herzbeteiligung - hohe CK-Werte (Schlecht et al., 2020) 	<p><u>Kaukasier:</u> 20-30% (Schlecht et al., 2020)</p>
Anti-TIF1-y/ Anti-P155/140	<ul style="list-style-type: none"> - positive Assoziation zu Malignomen (Sensitivität 78%, Spezifität 89%) - negative Assoziation zu ILD - hohes Risiko für Dysphagie 	<p><u>Kaukasier:</u> 14-25% (Schlecht et al., 2020)</p>
Anti-NXP2	<ul style="list-style-type: none"> - positive Assoziation zu Malignomen - positive Assoziation zu Calcinosis cutis - unterschiedliche Aussagen zu Beteiligung von Herz und Lunge 	<p><u>Kaukasier:</u> 5% (Schlecht et al., 2020)</p>
Anti-SAE	<ul style="list-style-type: none"> - initial amyopathische DM mit Progress zu Myositis und Systembeteiligung - positive Assoziation zu Dysphagie - positive Assoziation zu ILD 	<p><u>Kaukasier:</u> 5-8% (Schlecht et al., 2020)</p>
Anti-MDA-5	<ul style="list-style-type: none"> - positive Assoziation zu ILD, besonders RP-ILD - schlechtere Prognose (aufgrund Lungenbeteiligung) 	<p><u>Asiaten:</u> 10-48% (Betteridge and McHugh, 2016) <u>Kaukasier:</u> 30% (Schlecht et al., 2020)</p>
Jo-1 (Schlecht et al., 2020)	<ul style="list-style-type: none"> - klassische DM - Assoziation zu ILD - Assoziation zum Antisynthetasesyndrom 	<p><u>Kaukasier:</u> 5-20% (Schlecht et al., 2020)</p>
PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, Ha (YRS/HA) (Schlecht et al., 2020)	<ul style="list-style-type: none"> - nicht näher bezeichnete Phänotypen - Assoziation zum Antisynthetasesyndrom - eher gute Prognose 	<p><u>Kaukasier:</u> 1-4% (Schlecht et al., 2020)</p>

1.2.5.2 Pathologie Befunde

Dermatohistopathologie. In der histologischen Untersuchung lassen sich charakteristische Zeichen erkennen, eine klinische Untersuchung zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen ist jedoch unerlässlich, da die Dermatohistopathologie nicht pathognomisch ist (Sunderkotter et al., 2016, Rapini, 2012). Typisch für die DM ist eine Interface-Dermatitis. Dies zeigt sich unter anderem in einer normal bis atrophischen Epidermis, einer Basalzelldegeneration, einer Verdickung der Basalmembran, einem dermalen Ödem, Muzineinlagerungen, lymphozytären Infiltraten um teleangiektatisch erweiterte Gefäße und in dermalen Erythrozytenextravasaten (Rapini, 2012). Die DM und der LE, die ein ähnliches histologisches Bild aufweisen, lassen sich differentialdiagnostisch von anderen Erkrankungen durch die Bestimmung von CD123-positive Zellen mittels Immunhistochemie differenzieren (Magro et al., 2010). Ebenfalls vorhanden sein können auch dermale und subkutane Kalkeinlagerungen (Rapini, 2012). Die Zeichen einer Interface-Dermatitis können jedoch fehlen, was bei bis zu 20% der Patienten vorkommt (Levy et al., 2018).

Muskelbiopsie. In der Muskelbiopsie lassen sich Infiltrate perivaskulär und perifaszikulär nachweisen, die aus CD4-positiven T-Zellen, CD20 positiven B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen bestehen. Ebenfalls nachweisen lassen sich Ablagerungen von Immunkomplexen und C5b9-Komplement in kleinen Muskelgefäßwänden. Arterielle Thrombosen können in kleinen Muskelgefäßen mit intramuskulärer Mikroangiopathie und kapillären Nekrosen vorhanden sein. Man kann Muskelfaseratrophie erkennen und die Hochregulation von major histocompatibility complex (MHC)-Klasse-I-Antigenexpressionen auf der Muskelfasermembran (Jordan and Zierz, 2014, Richter, 2015).

1.2.5.3 Apparative Diagnostik

Kapillarmikroskopie. Die Kapillarmikroskopie (KapMik) erfolgt häufig zur ergänzenden Diagnostik. Gefäßveränderungen lassen sich gut an den Nagelfalzen erkennen. Hierzu wird die Nagelfalz von mehreren Fingern der Patienten mit Hilfe eines binokularen Mikroskopes und pflanzlichem Öl zur

Durchsicht der oberen Hautschichten untersucht. Finger, die eine offensichtliche mechanische Manipulation aufweisen, werden ausgeschlossen aus der Beurteilung. Ein DM typischer Befund zeigt sich als Kapillarektasien (Megakapillaren) mit reaktiver Hyperämie, (Mikro-) Blutungen, verlangsamtem Blutfluss und/oder einem Ödem (Richter, 2015).

Elektromyogramm. Das Elektromyogramm (EMG) kann in betroffenen Muskeln pathologische Signale zeigen, wird aber heute immer mehr durch das MRT abgelöst. Die EMGs werden nach Registrierung der elektrischen Potenziale unterschieden nach Einstichpotenzialen, Spontanaktivität und Willkürpotenzialen. Ein mit einer DM vereinbarer Befund zeigt sich als vermehrte Einstichaktivität, eine pathologische Spontanaktivität in Ruhe (Fibrillationen und positive scharfe Wellen) und Willkürpotenziale, die eher dichte und kleine Amplituden nachweisen und mit der frühen Rekrutierung kleiner motorischer Einheiten einhergehen (Kraya et al., 2014, Richter, 2015, Jordan and Zierz, 2014).

Muskel-MRT. Die Beteiligung der Muskulatur kann mit Hilfe eines MRT detektiert werden, ebenso wie eine geeignete Biopsiestelle für die Muskelbiopsie. Mit Hilfe von unterschiedlichen Signalanhebungen und Sequenzen zeigen sich entzündliche Korrelate im Muskel genauso wie die noch nicht entzündlich oder nur subklinisch betroffenen Anteile (Richter, 2015). Als entzündliche Infiltrate im Sinne einer Myositis werden *„fleckförmige im Muskel verteilte hyperintense Signale in der T2-Wichtung und STIR [Short-Tau Inversion Recovery] -Sequenz“* gewertet (Kraya et al., 2014).

Tumorsuche. *„Die Tumorsuche und -nachsorge nehmen gerade im klinischen Kontext eine wichtige Rolle ein. Bis heute existieren keine einheitlichen und verbindlichen Nachsorge- und Tumor-Richtlinien (Schlecht et al., 2020, Didona et al., 2020a). Schlecht et al. empfehlen eine Tumorsuche, bei neu diagnostizierter DM, mittels sorgfältiger Anamnese, klinischer Untersuchung, Bluttests, Abdomensonographie und CT- oder MRT-Untersuchungen der Lunge und des Abdomens. Gastroskopie und Koloskopie werden bei Verdacht auf gastrointestinale Malignität, PET-CT bei relevanten Komorbiditäten wie langjährigem Nikotinabusus, sowie fachspezifische Vorstellungen beim*

Gynäkologen oder Urologen empfohlen. Wiederholt werden soll dies einmal jährlich, gegebenenfalls auch halbjährlich, insbesondere in den ersten Jahren nach Diagnosestellung (Schlecht et al., 2020).“ (Lauinger et al., 2021)

Beteiligung innerer Organe. Auch etwaige Beteiligungen innerer Organe (siehe Kapitel 1.2.4.3) können mit Hilfe der apparativen Diagnostik erkannt werden. Hierzu zählen das Elektrokardiogramm, die transthorakale Echokardiografie, eine hochauflösende Computertomographie, Breischluck, Manometrie oder endoskopische Verfahren (Richter, 2015).

1.2.6 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch müssen bei Verdacht auf eine Myositis verschiedene Diagnosen in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen neben den anderen IIM auch erregerbedingte Myositiden (viral, parasitär, bakteriell, mykotisch) und Sonderformen der Myositiden wie die eosinophile Myositis und granulomatöse Myositis (Sunderkotter et al., 2016). Auch an eine Abgrenzung zu anderen autoimmun vermittelte Muskelerkrankungen, wie die Polymyalgia rheumatica und Myasthenia gravis, sollte gedacht werden (Eming, 2018). Im Folgenden aufgeführt sind dermatologische Differentialdiagnosen:

Psoriasis vulgaris. Bei erythematösen Hautveränderungen im Kopfbereich, besonders auch des behaarten Kopfes, und an den Streckseiten der Arme kann eine Psoriasis als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (Sunderkotter et al., 2016, Callen and Wortmann, 2006). Die Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung die besonders die Haut aber auch die Gelenke betreffen kann und mit einer Prävalenz von 2% in der Gesamtbevölkerung eine häufige und relevante Erkrankung darstellt. Typisch sind scharf begrenzte Plaques mit feinlamellärer, silbriger Schuppung an Prädilektionsstellen wie den Streckseiten der Unterarme, Ellenbogen, Knien oder dem Kapillitium (Stander et al., 2019).

Lupus erythematoses. Eine wichtige klinische Abgrenzung ist jene zum LE, da die beiden Erkrankungen eine nicht unterscheidbare Histopathologie aufweisen und der LE den Effloreszenzen der DM ähneln kann (Sunderkotter et al., 2016, Callen and Wortmann, 2006). Der LE gehört zu den Autoimmunkrankheiten der

Haut die aber auch andere Organsysteme betreffen können. Das Klassifikationssystem der Systemic Lupus International Collaborating Clinics umfasst als kutanes Kriterium auch das lupustypische Schmetterlingserythem, an das insbesondere bei Erythemen im Gesichtsbereich immer gedacht werden sollte (Sunderkotter et al., 2016, Stander et al., 2019). Meist sind diese Erytheme beim LE jedoch rötlicher und schärfer begrenzt als bei der DM, das heliotrope periorbitale Erythem nicht so ausgeprägt, den Patienten fehlt der „weinerliche“ Gesichtsausdruck, welcher für die DM typisch ist (Sunderkotter et al., 2016, Trautmann et al., 1995). Die Erytheme an den Händen befinden sich vor allem über den Fingergliedern, nicht wie bei der DM über den Fingergelenken, und eine Alopezie ist vernarbend (Sunderkotter et al., 2016). Das Symptom des Juckreizes, das bei der DM schon früh auftreten kann, jedoch sehr selten beim LE, kann helfen eine DM vom LE zu unterscheiden (Sontheimer, 2002, Shirani et al., 2004).

Sharp-Syndrom. Das Sharp-Syndrom, auch als Mischkollagenose („mixed connective tissue disease“) bezeichnet, umfasst die Erkrankung des systemischen LE, der systemischen Sklerodermie, der DM, der PM und der rheumatoiden Arthritis mit unterschiedlicher Ausprägung (Eming, 2018). Auch beim Sharp-Syndrom kann eine Myositis auftreten. Typischer sind jedoch ein Raynaud-Syndrom und Antikörper gegen U1RNP. Ebenso sind Arthritis, Pleuritis, ILD, pulmonale Hypertension, Gesichtsrötung, Photosensitivität, Rötung der Handflächen, Teleangiektasien, Alopezie und Hypo- oder Hyperpigmentierungen möglich (Gunnarsson et al., 2016). Aus der klinischen Beobachtung heraus sollte hervorgehoben werden, dass die einzelnen Komponenten des Sharp-Syndroms nicht zeitgleich auftreten müssen. So kann die Erkrankung als LE-ähnlich beginnen und erst im Verlauf beispielsweise eine Systemsklerose aufweisen. Wegweisend ist eine Antikörperdiagnostik mit U1RNP-Positivität, die typisch, aber nicht spezifisch für das Sharp-Syndrom ist. Die Erytheme im Gesichtsbereich gleichen eher dem LE als der DM (Eming, 2018).

1.2.7 Therapie

Die DM ist eine chronische Erkrankung. Auch nach einer erfolgreichen Therapie kann es jederzeit zu einem Rezidiv und erneuten Schub kommen. Das Therapieziel besteht daher derzeit noch nicht in der Heilung der Erkrankung, sondern viel mehr in der Symptomkontrolle. Hierzu zählen die Symptomverbesserung mit Steigerung der Muskelkraft durch Krankengymnastik und Physiotherapie, der Vermeidung einer extramuskulären Beteiligung und eine bessere Therapieverträglichkeit mit Minimierung der Nebenwirkungen (McGrath et al., 2018). Bei der paraneoplastischen Form der DM kann eine Symptomverbesserung bis hin zum Symptomverschwinden beobachtet werden, sofern das Malignom erfolgreich therapiert und entfernt wurde (Tang and Thevarajah, 2010, Lauinger et al., 2020).

Die Therapie der DM erfolgt empirisch, da bisher auf Grund des Mangels an hochqualitativen Studien keine evidenzbasierten Aussagen getroffen werden können. Bei den verwendeten Therapien handelt es sich zudem meist um einen Off-Label-Use, da Zulassungsstudien nicht vorliegen (Sunderkotter et al., 2016). Die Therapie der DM kann man in drei Gruppen unterteilen: die lokale Therapie, die Systemtherapie mit Initial-, Erhaltungs- und Langzeittherapie und die komplementären Therapieansätze (Sunderkotter et al., 2016, Chen et al., 2019).

Lokaltherapie. Weisen Patienten zunächst nur Hautsymptome auf, sollte auf eine systemische, immunsuppressive Therapie zunächst verzichtet und auf eine lokale Therapie zurückgegriffen werden. Aufgrund der UV-Empfindlichkeit der DM-Patienten werden als Prophylaxe hochwirksame Sonnenschutzpräparate empfohlen (Cobos et al., 2020). Zur Symptomverbesserung der Hauteffloreszenzen und des Juckreizes werden topische Glukokortikosteroide (GKS) empfohlen. Bei Entzündungszeichen der Haut kann zudem ein Versuch mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus 0,1%) erfolgen (Volc-Platzer, 2015a, Chen et al., 2019, Sunderkotter et al., 2016, Cobos et al., 2020).

Systemtherapie. Systemtherapeutischer Goldstandard in der Therapie der DM sind GKS: initial Prednison per os (p.o.) in der Dosierung 1-2mg/kg Körpergewicht (KG) über zwei bis vier Wochen, gegebenenfalls bis zur klinischen Besserung, danach wöchentliche Reduktion bis zu einer Erhaltungsdosis von 5-

10mg/Tag (d). Bei schweren Verläufen kann die initiale Dosis erhöht werden oder als intravenöse (i.v.) Hochdosistherapie (Methylprednisolon i.v. 500mg/d 3-5 Tage) verabreicht werden. Bei einer Langzeittherapie mit systemischen GKS sollte auch immer an eine Magenulcus- und Osteoporoseprophylaxe gedacht werden (Volc-Platzer, 2015a, McGrath et al., 2018, Sunderkotter et al., 2016). Begleitend zur systemischen GKS-Therapie werden steroideinsparende Immunsuppressiva empfohlen, sofern eine Monotherapie mit GKS nicht anspricht. Ebenso dient sie zur Reduzierung der Steroidmenge und der damit verbundenen Nebenwirkungen. Während der Erhaltungstherapie sollte die GKS-Dosis, spätestens aber nach sechs Monaten, unter die Cushing-Schwelle von 7,5mg/d reduziert werden. Ist dies durch die Gefahr eines Rezidivs nicht möglich, sollte ein Immunsuppressivum additiv gegeben werden. Eine niedrigdosierte Langzeittherapie wird meist für ein bis drei Jahre, aber auch länger, als Rückfallprophylaxe durchgeführt (Sunderkotter et al., 2016).

Die Kombination mit *Azathioprin* (AZA) (Dosierung 3 mg/kg KG) stellt die gebräuchlichste dar, hat aber eine Latenz von drei bis sechs Monaten. Als Nebenwirkung ist hier unter anderem eine toxische Leberschädigung zu nennen (Sunderkotter et al., 2016). *Methotrexat* (MTX) (Dosierung 7,5-25mg/Woche) ist schneller wirksam als AZA (Sunderkotter et al., 2016). Bei therapierefraktären Myositiden können Versuche mit *Cyclophosphamid* (Dosierung 1-2mg/kg KG/d p.o. oder 0,5-1,0g/m² i.v.-Bolus), *Ciclosporin A* (CSA) (Dosierung: 2,5-5mg/kg KG/d) und als leitliniengerechte Off-Label Therapie mit *Mycophenolatmofetil* (MMF) (Dosierung: 2g/d) und *Rituximab* (Dosierung: 2x 1000mg i.v. im Abstand von 14 Tagen unternommen werden) (Sunderkotter et al., 2016, Volc-Platzer, 2015a). Eine systemische Therapie mit *Antimalariamitteln* ist besonders bei Hautsymptomen wirkungsvoll, auch wenn eine Muskelbeteiligung dadurch nicht verbessert wird. Eingesetzt werden *Hydroxychloroquin* oder *Chloroquin* (Sunderkotter et al., 2016, Cobos et al., 2020). Aktuell werden die Hoffnungen im Wesentlichen in die Gruppe der *Januskinase-Inhibitoren* gesetzt. Momentan gibt es hierzu jedoch nur einzelne Fallveröffentlichungen (Cobos et al., 2020).

Bei Patienten die auf eine GKS/Immunsuppressiva-Gabe nicht ansprechen, kann ebenfalls eine leitliniengerechte Off-Label Therapie mit *intravenösen*

Immunglobulinen (IVIg) (Dosierung 1-2g/kg KG alle 1-2 Monate) erfolgen, bei fulminanten Verläufen sogar als first-line Therapie (BGA-Beschluss, 2013, Enk et al., 2017, Hadaschik et al., 2020). Da diese Therapieform jedoch sehr kostenintensiv ist, sollte sie als second-line Therapie betrachtet werden. Sie kann als adjuvante Therapie zusätzlich zu den bereits genannten Therapien gegeben werden. Als Monotherapie wird von einer geringeren Wirksamkeit ausgegangen (Enk et al., 2017, Sunderkotter et al., 2016, Hadaschik et al., 2020). Die systemischen Therapien sind zusammenfassend in Tabelle 6 dargestellt.

Komplementäre Therapie. Myositis-Patienten können von körperlichem Training als Begleitmaßnahme profitieren, weshalb eine regelmäßige Physiotherapie befürwortet werden kann (Sunderkotter et al., 2016, Chen et al., 2019). Patienten mit Dysphagie können von einer logopädischen Therapie, Botulinumtoxin-Injektionen oder einer Myotomie profitieren (McGrath et al., 2018).

Tabelle 6: Übersicht Systemtherapien bei Dermatomyositis (Cobos et al., 2020, Findlay et al., 2015, Sunderkotter et al., 2016, McGrath et al., 2018, Schmitz and Oster-Schmidt, 2017)

AZA, Azathioprin; CSA, Ciclosporin A; GIT, Gastrointestinaltrakt; GKS, Glukokortikosteroide; ILD, interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung; IVIG, intravenöse Immunglobuline; MMF, Mycophenolatmofetil; MTX, Methotrexat; SS, Schwangerschaft; TPMT, Thiopurin-S-Methyltransferase; TRALI, transfusion-related acute lung injury Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
< weniger als

Systemtherapien	Primärer Einsatz	Wichtige NW/KI	Besonderheiten
GKS	Haut < Muskel	Bluthochdruck, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Katarakt, Glaukom, Magenulcera, Osteoporose, Infektionen	- auch als Hochdosistherapie - in der SS möglich
AZA	Muskel	Myelosuppression, Hepatotoxizität, Idiosynkasiereaktion	- mögliche TPMT-Mutation beachten - in der SS möglich
MTX	Haut < Muskel	Myelosuppression, Hepatotoxizität, Teratogenität, Lungenfibrose, Malignität, Niereninsuffizienz, Alopezie	- zusätzliche Gabe von Folsäure - nicht zu bevorzugen bei ILD
Cyclophosphamid	Muskel	Myelosuppression, Hämaturie, GIT-NW, Alopezie, Sterilität	- Anwendung bei ILD
CSA	Muskel	Hypertonie, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, Neurotoxizität, Malignome	- in der SS möglich
MMF	Haut < Muskel	Myelosuppression, Hepatotoxizität, Teratogenität, GIT-NW, Malignome, Infektionen	- gute Wahl bei ILD, renaler oder Leberdysfunktion
Rituximab	Muskel	Infusionsreaktion, Infektionen, Arrhythmien, progressive multifokale Leukenzephalopathie	- Anwendung bei ILD - therapierefraktäre Verläufe
Anti-malaria-mittel	Haut	Retino- und Makulopathie, GIT-NW, Neuropathie, Myopathie, Hypersensitivitätsreaktionen	- in der SS möglich
IVIG	Haut und Muskel	Infusionsreaktion, Thrombosen, hämolytische Anämie, TRALI, aseptische Meningitis, IgA-Mangel	- bei therapierefraktären Verläufen - als first-line Therapie bei fulminanten Verläufen

1.3 Fragestellung

„Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen insgesamt nur wenige Datensätze vor [...]“ (Lauinger et al., 2021)

Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie war es, die klinischen und demographischen Charakteristika, sowie diagnostische und therapeutische Parameter zu erfassen und zu analysieren. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Patienten mit einer Malignom-Assoziation gelegt. Risiken, die damit in Zusammenhang stehen, wurden untersucht und mit der Literatur verglichen.

Zentrale Fragestellungen dieser Arbeit sind:

- Welche Faktoren lassen auf eine DM mit Malignom-Assoziation schließen?
- Welche Konstellationen sprechen eher gegen eine DM mit Malignom-Assoziation?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden für eine retrospektive Analyse die klinischen und laborchemischen Daten von „*Patienten [erfasst], die zwischen Januar 2000[, mit Einführung des ICD-10 Kataloges,] und Dezember 2015 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit der Diagnose einer DM behandelt wurden.*“ (Lauinger et al., 2021)

Die Diagnose wurde von Dermatologen anhand der Kriterien von Bohan and Peter (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b) klinisch gestellt und dokumentiert. Für die Identifikation der Patienten wurde die elektronische Krankenakte im SAP-i.s.h.med verwendet.

Eingeschlossen wurden zunächst Patienten, die im oben genannten Zeitraum mit einem oder mehreren der ICD-Codes M33.0 (juvenile Dermatomyositis), M33.1 (sonstige Dermatomyositis), M33.9 (Dermatomyositis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet), M35.1 (sonstige Overlap-Syndrome) und M36.0 (Dermatomyositis-Polymyositis bei Neubildungen C00-D48) kodiert waren (254 Patienten). Ausgeschlossen wurden danach Patienten, die laut den Krankenakten letztendlich eine andere Diagnose als eine DM aufwiesen, Patienten, bei denen nur die Verdachtsdiagnose einer DM bestand oder bei denen die DM nur als Nebendiagnose (ND) aufgeführt wurde ohne Behandlungsintervention (175 Patienten). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum unter 30 Tagen lag (8 Patienten) und Patienten im Alter unter 18 Jahren (acht Patienten mit einer juvenilen DM). Patienten mit einer juvenilen DM werden meist in separaten Studien untersucht, da es hier einige Abweichungen zur adulten DM gibt.

Das Patientenkollektiv bestand somit aus 63 Patienten, die in zwei Gruppen unterteilt wurden. „*Patienten, die [in der Vergangenheit, bei Erstvorstellung in der Hautklinik oder im Verlauf des Beobachtungszeitraumes] ein oder mehrere Malignome [entwickelten, wurden zur Gruppe der Malignom-assoziierten DM (Malignom-Gruppe (MG); Gesamtanzahl (N) = 19 Patienten)] gezählt.*“ (Lauinger et al., 2021)

Nicht-melanozytäre Hauttumore wie Plattenepithelkarzinome oder Basaliome wurden nicht zu diesen malignen Erkrankungen gezählt, aufgrund ihrer relativen Häufigkeit und ihres weniger invasiven Verlaufes. Patienten, die keine maligne Erkrankung aufwiesen, wurden zur Gruppe der DM-Patienten ohne Malignom-Assoziation (Nicht-Malignom-Gruppe (NMG); N = 44 Patienten) zugeordnet. In Abbildung 1 ist ein entsprechendes Flussdiagramm zur besseren Übersicht dargestellt. In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der besseren Lesbarkeit für Patienten nur die männliche Form verwendet. Sie schließt grundsätzlich Männer und Frauen ein.

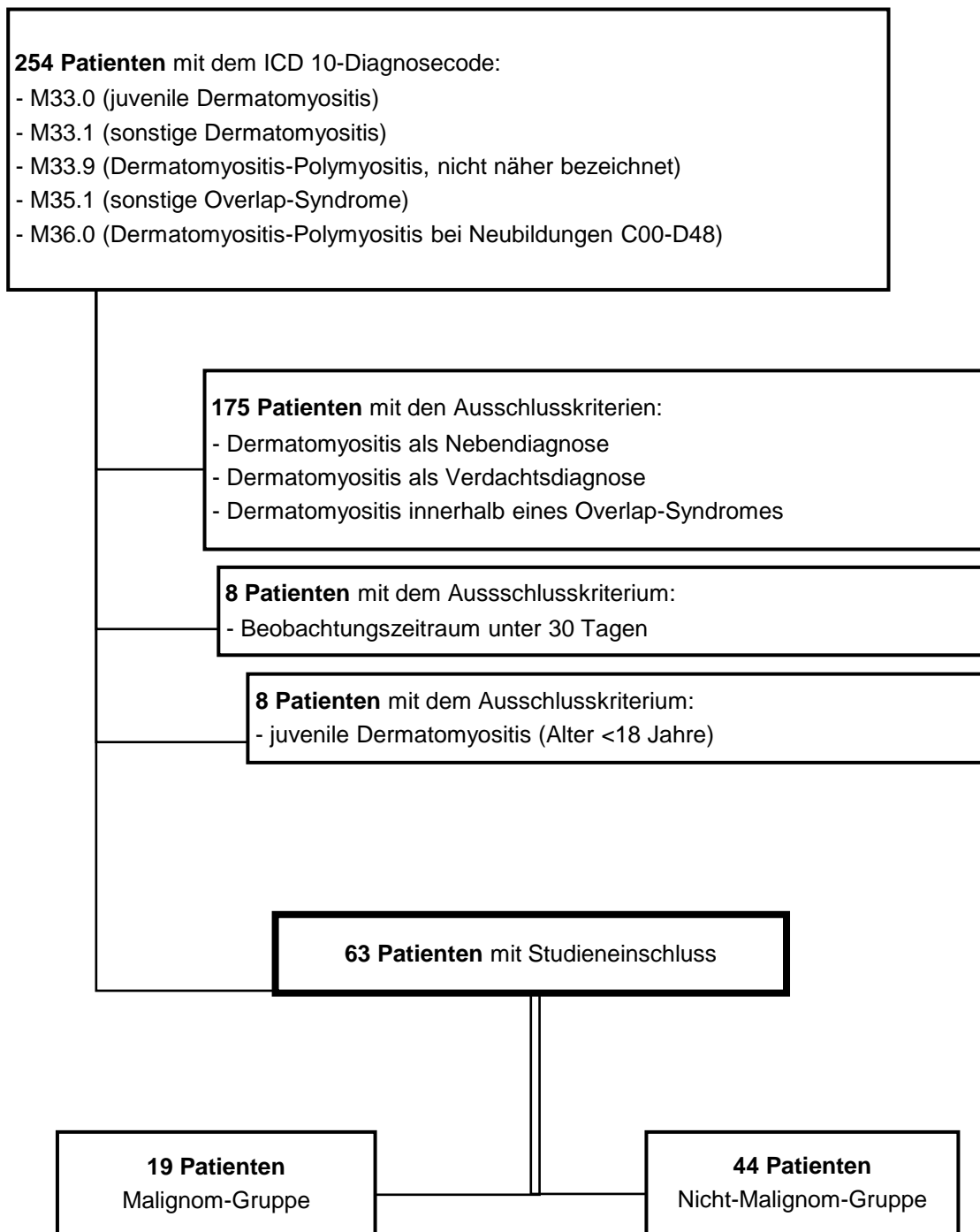


Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation (Lauinger et al., 2021)
Nach Anwendung der Ausschlusskriterien ergab sich eine Studienpopulation von 63 Patienten, die in eine Malignom- und eine Nicht-Malignom-Gruppe unterteilt wurde.

2.2 Diagnostische Parameter

2.2.1 Laborparameter

Die Laboraten der Patienten waren im Laborinformationssystem, ab 2003 dem Labor-EDV System SWISSLAB, gespeichert und konnten dort abgerufen werden. Auf Laborwerte vor 2003 konnte nicht zugegriffen werden.

„Die Laborbefunde stammen von Blutentnahmen, die im Rahmen der ersten Vorstellung bei ED beziehungsweise Erstmanifestation (EM) entnommen wurden. Verwendet wurden Laborwerte die plus/minus einen Monat dem EM-Datum oder ED-Datum des jeweiligen Patienten entsprachen.“ (Lauinger et al., 2021) Es wurden die Referenzwerte des Zentrallaboratoriums der Universitätsklinik Tübingen verwendet (<http://www2.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/index.php>).

Kreatinkinase. Ein CK-Wert wurde bei Frauen ab einem Wert von ≥ 170 Units (U)/l als Erhöhung gewertet, bei Männern ab einem Wert von ≥ 190 U/l.

Laktatdehydrogenase. Ein LDH-Wert wurde ab einem Wert von ≥ 250 U/l als eine Erhöhung gewertet.

Leukozyten. Als eine Leukozytose wurde bei Frauen ein Leukozytenwert ab $\geq 11800/\mu\text{l}$ gewertet, bei Männern ab $\geq 10300/\mu\text{l}$. Als eine Leukopenie wurde bei Frauen ein Leukozytenwert ab $\leq 4100/\mu\text{l}$ gewertet, bei Männern ab $\leq 3800/\mu\text{l}$.

Lymphozyten. Als eine Lymphozytose wurde bei Frauen ein Lymphozytenwert ab $\geq 3,5 \cdot 1000/\mu\text{l}$ gewertet, bei Männern ab $\geq 3,2 \cdot 1000/\mu\text{l}$. Als eine Lymphopenie wurde bei Frauen ein Lymphozytenwert ab $\leq 1,2 \cdot 1000/\mu\text{l}$ gewertet, bei Männern ab $\leq 1,1 \cdot 1000/\mu\text{l}$.

Neutrophile. Als eine Neutrophilie wurde bei Frauen ein Neutrophilenwert ab $\geq 7,7 \cdot 1000/\mu\text{l}$ gewertet, bei Männern ab $\geq 7,0 \cdot 1000/\mu\text{l}$. Als eine Neutropenie wurde bei Frauen ein Neutrophilenwert ab $\leq 2,1 \cdot 1000/\mu\text{l}$ gewertet, bei Männern ab $\leq 1,8 \cdot 1000/\mu\text{l}$.

Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) berechnet sich aus dem Quotienten der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten und der absoluten Zahl der Lymphozyten pro μl Blut.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. Ein Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-Wert wurde bei Frauen ab einem Wert von ≥ 35 U/l als Erhöhung gewertet, bei Männern ab einem Wert von ≥ 50 U/l.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase. Ein Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)-Wert wurde bei Frauen ab einem Wert von ≥ 34 U/l als Erhöhung gewertet, bei Männern ab einem Wert von ≥ 50 U/l.

C-reaktives Protein. Ein CRP-Wert wurde ab einem Wert von $\geq 0,5$ mg/dl als Erhöhung gewertet.

2.2.2 Autoantikörper Diagnostik

Das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANA) wurde mit Hilfe von Enzymimmunoassays mit Fluoreszenzdetektion und einem indirekten Immunfluoreszenztest mit humanen Epithelzellen (HEp-2 Zellen) im klinikeigenen Labor (Universitäts-Hautklinik Tübingen, Department für Labormedizin) ermittelt.

Zum Einsatz kamen zunächst der ANA-Screen (ELIA Symphony, Fa. Thermo Fisher Scientific) welcher im Verlauf vom CTD-Screen (CTD Screen, Fa. Thermo Fisher Scientific) abgelöst wurde. Dabei binden im Patientenserum vorhandene Antikörper an ihre Antigene. Mit enzymmarkierten anti-IgG-Antikörpern werden diese gebundenen Antikörper mittels Fluoreszenzdetektion nachgewiesen (Gerät: Phadia 250, Fa. Thermo Fisher Scientific). Beim ANA-Screen kommen humane rekombinante SS-A/Ro, SS-B/La, U1-RNP mit Protein A und C, Scl70, Jo-1 und CENP-B sowie nativ gereinigte Sm Proteine zum Einsatz. Beim CTD-Screen kommen humane rekombinante SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, U1-RNP mit Protein A und C, Sm, Scl70, Jo-1, CENP-B, Fibrillarin, RNA Polymerase III, ribosomales P-Protein, PM-Scl, PCNA, Mi-2 Proteinen und nativ gereinigte dsDNA zum Einsatz. Zur besseren Übersicht siehe hierzu Tabelle 7. Der Messbereich für den ANA-Screen und der Messbereich für den CTD-Screen wird als Ratio von 0,03 bis 32 angegeben. Ein negativer Befund ergab sich bei einem Wert $< 0,7$, ein grenzwertiger Befund bei einem Wert von 0,7-1,0, ein positiver Befund bei einem Wert $> 1,0$.

Für den indirekten Immunfluoreszenztest wurden zirkulierende Serum-AAK mit HEp-2 Zellen (Substrat) inkubiert. Bei diesem Test binden die Antikörper fest an die Antigene des Substrates. Ungebundene Moleküle werden durch gründliches Auswaschen entfernt. Im nächsten Schritt werden die gebundenen Antikörper am Antigen-Substrat durch Zugabe von fluoreszierenden Immunglobulinen mit einer bestimmten Wellenlänge angeregt und so das Verteilungsmuster unter einem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht. Ausgewertet werden können anschließend die Lokalisation, das Muster und durch eine Verdünnungsreihe können auch Angaben zum Titer gemacht werden. Je nach Muster und Lokalisation lassen sich assoziierte AAK zuordnen. In der Auswertung der Daten ließen sich Aussagen zur Lokalisation und Muster nicht heranziehen, da diese bei einem Großteil der Patienten nicht angefordert wurden. Ein Titer ab 1/160 wurde als positiv bewertet. Titerwerte zwischen $\geq 1/160$ und $\leq 1/320$ wurden als niedrigtitrig gewertet, Titerwerte ab $\geq 1/640$ als hochtitrig positiv.

„Die Untersuchung von MSA und MAA erfolgte bei vereinzelt Patienten, jedoch erst zum Ende des von uns ausgewerteten Zeitraumes hin.“ (Lauinger et al., 2021)

In den Ergebnissen aufgeführt werden demnach erfolgte MSA-Testungen und MAA mit positiven Befunden.

Tabelle 7: Vergleich der Antikörpererkennung bei ANA-Screen und CTD-Screen

ANA-Screen	CTD-Screen
<ul style="list-style-type: none"> • SS-A/Ro • SS-B/La • U1-RNP mit Protein A und C • Scl70 • Jo-1 • CENP-B • Sm Proteine 	<ul style="list-style-type: none"> • SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa) • SS-B/La • U1-RNP mit Protein A und C • Scl70 • Jo-1 • CENP-B • Sm Proteine • Fibrillarin • RNA Polymerase III • ribosomales P-Protein • PM-Scl • PCNA • Mi-2 Proteinen • dsDNA

2.2.3 Pathologie Befunde

2.2.3.1 Hautbiopsie mit Dermatohistologie

Bei vielen Patienten (Anzahl (n)=42) wurde im Rahmen der Diagnostik bei Erstvorstellung eine Hautbiopsie entnommen. Anschließend fand die Fixierung in Formalin, die Einbettung in Paraffin und die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und/oder Toluidin statt, um daraus zur histologischen Beurteilung Gewebeschnitte zu gewinnen. Mit Hilfe eines Lichtmikroskopes wurden die Biopsien von einem Dermatopathologen der Universitäts-Hautklinik Tübingen befundet.

Die Einteilung erfolgte in: „zu einer DM passend“, „zu einer DM oder einer Differentialdiagnose passend“ und „nicht passend zu einer DM“. Als „zu einer DM oder einer Differentialdiagnose passend“ wurden Befunde gewertet, bei denen eine DM, aufgrund der Histologie und der dokumentierten Klinik, von möglichen histologischen Differentialdiagnosen nicht eindeutig abgegrenzt werden konnte. Insbesondere der LE ist eine wichtige Differentialdiagnose. Manche der Patienten hatten bereits in einem anderen Zentrum eine Hautbiopsie mit erfolgter Histologie erhalten. Wurde diese von einem Dermatopathologen als zu einer DM

passend gewertet, erhielt der Patient auch hier eine Histologie mit der Bewertung „zu einer DM passend“.

2.2.3.2 Muskelbiopsie mit histologischer Untersuchung

Bei sehr wenigen Patienten (n=12) wurde im Rahmen der Diagnostik eine Muskelbiopsie entnommen. Zur Auswahl der geeigneten Biopsiestelle wurde ein klinisch moderat betroffener Muskel ausgewählt, welcher zudem noch nicht völlig atrophisch oder verfettet wirkte. Die Aufarbeitung der Muskelbiopsie wurde im Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen vorgenommen und erfolgte histologisch, histochemisch und immunhistologisch. Wie auch bei der Hautbiopsie haben manche der Patienten bereits in einem anderen Zentrum eine Muskelbiopsie mit erfolgter Aufarbeitung und Beurteilung erhalten. Wurde diese vom damaligen Pathologen als zu einer DM passend gewertet, erhielt der Patient auch hier einen „zu einer DM passend[en]“ Muskelbiopsiebefund.

2.2.4 Apparative Diagnostik

Kapillarmikroskopie. Die KapMik erfolgte häufig (n=24) zur ergänzenden Diagnostik. Wenn keiner der Finger manipulationsfrei war, wurde der Befund als „nicht bewertbar“ beurteilt. Ansonsten erfolgte die Einteilung in „zu einer DM passend“ oder „nicht zu einer DM passend“.

EMG. Ein EMG erfolgte bei nur wenigen Patienten (n=18) in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.

MRT. Ein MRT erfolgte ebenfalls bei nur wenigen Patienten (n=10) in der radiologischen Universitätsklinik Tübingen.

2.3 Personenbezogene Angaben, Klinische Parameter, Therapie

Die personenbezogenen Angaben wie Geschlecht, Beobachtungszeitraum und Alter stammen aus den elektronischen Krankenakten der Patienten (SAP-i.s.h.med).

Klinische Befunde wurden aus den Patientenakten entnommen, die bei den jeweiligen Visiten, sowohl ambulant als auch stationär, dokumentiert wurden.

Zudem wurden auch Altbefunde, welche die Patienten aus anderen medizinischen Zentren mitgebracht hatten, bewertet.

Die „Haut- und Muskelbeteiligung wurde über den gesamten Zeitraum der Beobachtung notiert[.] [...] Die Einteilung der Hautmanifestationen [wurde] in Anlehnung an [...] Sontheimer (Sontheimer, 2002) [...] mit zusätzlichen Erweiterungen aus der Literatur und eigenen Beobachtungen [vorgenommen].“ (Lauinger et al., 2021)

Ebenfalls wurden Photographien der Patienten, sofern diese durch den klinikeigenen Photographen angefertigt wurden, bewertet. Waren Manifestationen nicht dokumentiert, wurden sie als negativ, also nicht vorhanden gewertet. Als eine Muskelbeteiligung wurden eine oder mehrere der Manifestationen, in Form von Muskelschmerzen, Muskelatrophie oder Muskelschwäche, ebenso wie eine Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur mit beispielsweise Dysphonie oder Dysphagie, gewertet. Mehrfachnennungen waren möglich.

Die ND wurden ebenfalls über den ganzen Beobachtungszeitraum erfasst. Dies war notwendig, um zum einen Malignomerkrankungen der Patienten zu identifizieren und zum anderen relevante Komorbiditäten, die in Zusammenhang mit einer DM diskutiert werden, zu erfassen. Hierzu wurden die ND zunächst nach medizinischen Fachgebieten eingeteilt und zusätzlich nach einzelnen Krankheiten. Mehrfachnennungen von Fachgebieten und Erkrankungen waren möglich.

Die empfohlenen und durchgeführten Therapien der Patienten stammen ebenfalls aus den elektronischen Krankenakten und wurden im Verlauf notiert.

2.4 Statistische Auswertung und Datenanalyse

Die Dokumentation der Daten sowie ein Teil der statistischen Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 26.

„Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Zur Überprüfung der Signifikanzen wurde bei unabhängigen, qualitativen Merkmalen der Chi-

Quadrat Test eingesetzt. War die Stichproben <20 oder die Fallzahl <5 wurde anstatt des Chi-Quadrat Testes Fishers exakter Test eingesetzt. Zur Überprüfung der Signifikanzen bei unabhängigen, quantitativen Merkmalen wurde bei einer Normalverteilung der t -Test eingesetzt und bei nicht-normalverteilten Stichproben der U-Test.“ (Lauinger et al., 2021)

Zuvor wurden die Daten auf Normalverteilung getestet.

2.5 Ethikvotum

Zu Beginn der Datenerhebung wurde das Einverständnis der Ethikkommission eingeholt (Nummer 421/2016BO2).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Untergruppen

3.1.1 Geschlecht

Zur besseren Verständlichkeit ist einleitend zu wiederholen, dass die Patienten in eine Malignom-Gruppe (MG) und eine Nicht-Malignom-Gruppe (NMG) unterteilt wurden.

Innerhalb des Patientenkollektives mit 63 Patienten, gab es 41 weibliche (65,1%) und 22 männliche Patienten (35,0%; Female/ Male Ratio: 1,9/1). In der MG waren zwölf Patienten weiblich (63,2%, N=19) und sieben männlich (36,8%, N=19; Female/Male Ratio: 1,7/1). In der NMG waren 29 Patienten weiblich (66,0%, N=43) und 15 männlich (34,1%, N=43; Female/Male Ratio: 1,9/1). Die demographischen Patientendaten sind zur Übersicht in Tabelle 8 dargestellt.

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung des Geschlechts zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der MG und der NMG.

3.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Das mittlere Alter bei ED entsprach in der MG 68,8 Lebensjahren (LJ) (Standardabweichung (SD): 11,6 LJ, N=19). Bei den weiblichen Patienten lag das mittlere ED-Alter bei 66,6 LJ (SD: 12,9 LJ, n=12), bei den männlichen Patienten bei 72,6 LJ (SD: 8,5 LJ, n=7). In der NMG lag das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 52,4 LJ (SD: 15,2 LJ, N=44). Bei den weiblichen Patienten lag das mittlere ED-Alter bei 49,4 LJ (SD: 15,9 LJ, n=29) und bei den männlichen Patienten bei 58,2 LJ (SD: 12,1 LJ, n=15).

Der t-Test zeigte einen signifikanten Unterschied für die Mittelwertunterschiede des ED-Alters der beiden Gruppen (MG: 68,8 LJ versus (vs.) NMG: 52,4 LJ; t-Test, $p=0,001$) (siehe hierzu Tabelle 8).

Tabelle 8 zeigt zusätzlich eine Aufteilung unserer Population nach Altersgrenzen verschiedener Autoren zur besseren Vergleichbarkeit der Daten. Einen signifikanten Unterschied für die Häufigkeitsverteilung bezüglich der beiden Gruppen ergab sich für folgende Altersaufteilungen:

„Gemäß der Alterseinteilung nach Fardet et al. (Fardet et al., 2009) in ≤ 52 Jahre und >52 Jahre, konnte bei unserem Patientenkollektiv gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten der NMG ≤ 52 Jahre waren (MG: 5,3% vs. NMG: 50,0%; Chi-Quadrat Test, $p=0,001$) – die Odds Ratio lag bei 0,056 (95%CI: 0,007-0,453). Ebenso waren signifikant mehr Patienten der MG >52 Jahre (MG: 94,7% vs. NMG: 50,0%; Chi-Quadrat Test, $p=0,001$) – die Odds Ratio lag bei 18,000 (95%CI: 2,207-146,785).

Stockton et al. (Stockton et al., 2001) nahmen eine Alterseinteilung ihrer Patienten in <45 Jahre, 45-74 Jahre und ≥ 75 Jahre vor. In unserem untersuchten Patientenkollektiv waren signifikant mehr Patienten der MG ≥ 75 Jahre (MG: 42,1% vs. NMG: 6,8%; Fisher-Test, $p=0,002$) – die Odds Ratio lag bei 9,939 (95%CI: 2,2,53-43,858).

Bei der Alterseinteilung modifiziert nach Tang et Thevarajah (Tang and Thevarajah, 2010) in <40 Jahre, 40-65 Jahre und >65 Jahre, konnten wir in unserer Auswertung zeigen, dass mehr Patienten der NMG zwischen 40-65 Jahre waren (MG: 31,6% vs. NMG: 59,1%; Chi-Quadrat Test, $p=0,045$) – die Odds Ratio lag bei 0,320 (95%CI: 0,102-0,998) – und ebenso, dass mehr Patienten der MG >65 Jahre waren (MG: 63,2% vs. NMG: 22,7%; Chi-Quadrat Test, $p=0,002$) – die Odds Ratio lag bei 5,829 (95%CI: 1,811-18,757).“ (Lauinger et al., 2021)

Tabelle 8: Demographische Patientendaten mit untersuchten Alterseinteilungen nach Autorenvorgaben (Fardet et al., 2009, Hill et al., 2001, Stockton et al., 2001, Tang and Thevarajah, 2010) (Lauinger et al., 2021)

fett hervorgehoben = signifikante p-Werte

ED, Erstdiagnose; EM, Erstmanifestation; LJ, Lebensjahre; MG, Malignom-Gruppe; N; Gesamtanzahl; n, Anzahl; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe; ns, nicht signifikant; ♂, männlich; ♀, weiblich

		MG (N=19)	NMG (N=44)	p
Patientenkollektiv				
	Geschlecht (♀/♂)	63,2%/36,8%	66,0%/34,1%	ns
	Alter bei ED, Mittelwert [LJ]	68,8	52,4	0,001
	Zeit zw. EM und ED, Median [Tage]	59	137	0,022
Alterseinteilung nach Autorenvorgaben, % (n)				
Fardet et al. (Fardet et al., 2009)	≤52 Jahre	5,3% (1)	50,0% (22)	0,001
	>52 Jahre	94,7% (18)	50,0% (22)	0,001
Hill et al. (Hill et al., 2001)	<45 Jahre	5,3% (1)	25,0% (11)	ns
	≥45 Jahre	94,7% (18)	75,0% (33)	ns
Stockton et al. (Stockton et al., 2001)	<45 Jahre	5,3% (1)	25,0% (11)	ns
	45-74 Jahre	52,6% (10)	68,2% (30)	ns
	≥75 Jahre	42,1% (8)	6,8% (3)	0,002
modifiziert nach Tang et Thevarajah (Tang and Thevarajah, 2010)	<40 Jahre	5,3% (1)	18,2% (8)	ns
	40-65 Jahre	31,6% (6)	59,1% (26)	0,045
	>65 Jahre	63,2% (12)	22,7% (10)	0,002

3.1.3 Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose

Die Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur ED wurde in Tagen untersucht. Sie konnte bei 58 Patienten (96,7%, N=63) bestimmt werden. Bei der MG konnte die Zeit bei 19 Patienten (100,0%, N=19) bestimmt werden. Der Median lag bei 59 Tagen (Range 0-1461 Tage; 25%Quantil: 30 Tage, 75%Quantil: 90 Tage). Bei der NMG konnte diese Zeit bei 36 Patienten (81,82%, N=44) bestimmt werden. Der Median lag bei 137 Tagen (Range 0-4442 Tage; 25%Quantil: 38 Tage, 75%Quantil: 440,3 Tage).

Die medianen Zeitintervalle zwischen EM und ED (MG: 59 Tage vs. NMG: 137 Tage) der beiden Gruppen zeigten sich statistisch signifikant (U-Test, $p=0,022$) (vergleiche auch Tabelle 8). Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Zeitintervalle in Tage zwischen der EM und ED der beiden Gruppen gibt Abbildung 2.

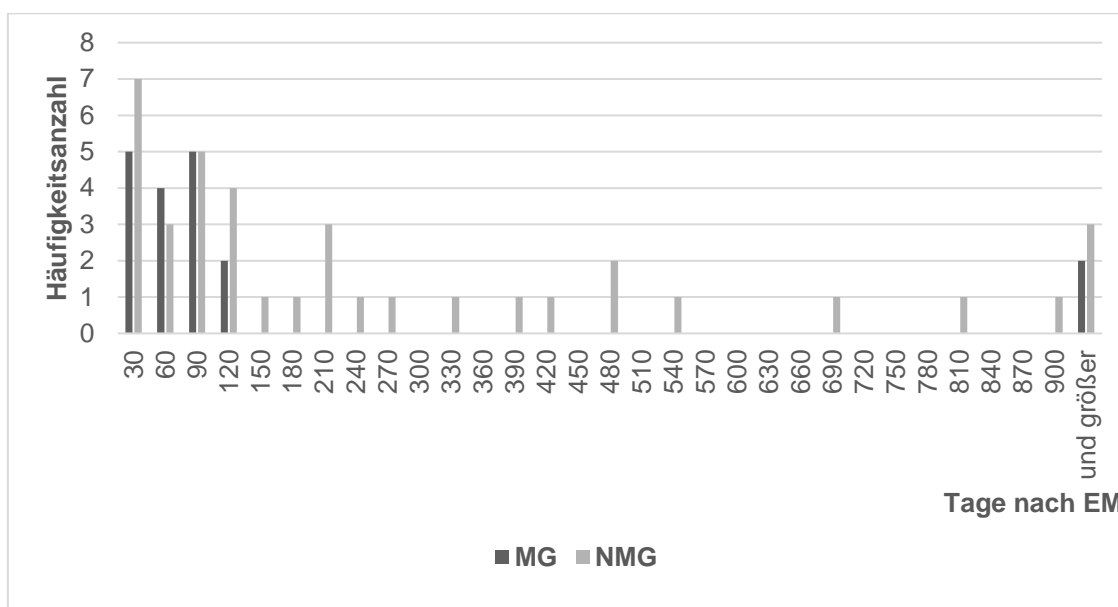


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Zeitintervalle zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose in Tagen nach Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe aufgeteilt. Auf der x-Achse aufgetragen, lässt sich die Differenz in Tagen von der Erstmanifestation bis zur Erstdiagnose der Dermatomyositis ablesen, jeweils vergleichend für die beiden Gruppen. An der y-Achse kann hierzu die absolute Häufigkeit für die einzelnen Zeitintervalle abgelesen werden.

ED, Erstdiagnose; EM, Erstmanifestation; MG, Malignom-Gruppe; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

3.1.4 Beobachtungszeitraum und Sterblichkeit

In der MG wurden die Patienten im Median 33,4 Monate (Range: 2,1-133,5 Monate; 25%Quantil: 16,8 Monate, 75%Quantil: 71,7 Monate) beobachtet. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes starben in dieser Patientengruppe zwei Personen (10,5%, N=19), eine männliche und eine weibliche, in Folge ihrer Malignomerkrankung. In der NMG wurden die Patienten im Median 46,2 Monate (Range: 1,2-155,3 Monate; 25%Quantil: 25,1 Monate, 75%Quantil: 105,7 Monate) beobachtet. Innerhalb dieser Patientengruppe starb keine Person. Für die Verteilung des Beobachtungszeitraumes bezüglich der zwei Gruppen zeigte sich keine statistische Signifikanz.

3.1.5 Nebendiagnosen

Im Gesamtkollektiv hatten die Patienten im Median sechs ND (Range 0-18 ND, 25%Quantil: 2 ND, 75%Quantil: 9 ND). 74,6% der Patienten (n=47; N=63) hatten mindestens drei ND.

In der MG hatten die Patienten im Median hatten acht ND (Range 0-17 ND; 25%Quantil: 4 ND, 75%Quantil 10 ND). Mindestens 50% der Patienten wiesen ND aus dem Bereich der Gastroenterologie (68,4%, n=13), der Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (63,2%, n=12), der Dermatologie und Venerologie (63,2%, n=12) und dem Bereich der Kardiologie und Gefäßerkrankungen (52,6%, n=10) auf (siehe Tabelle 9).

In der NMG hatten die Patienten im Median vier ND (Range 0-17 ND; 25%Quantil: 3 ND, 75%Quantil 8 ND). Mindestens 50% der Patienten wiesen ND aus dem Bereich der Dermatologie und Venerologie (59,1%, n=26), der Gastroenterologie (54,6%, n=24) und dem Bereich der Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (54,6%, n=24) auf (siehe Tabelle 9).

Für die unterschiedliche Anzahl der ND pro Patient bei den beiden Gruppen (MG: 8 ND vs. NMG: 4 ND) zeigte sich keine Signifikanz.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der nach Fachgebiet zusammengefassten Nebendiagnosen der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe
 Mehrfachnennungen von unterschiedlichen Fachgebieten pro Patient waren möglich.

MG, Malignom-Gruppe; N, Gesamtpatientenanzahl; n, Patientenzahl; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

Fachbereich	MG Häufigkeit (n) N=19	NMG Häufigkeit (n) N=44
Gastroenterologie	68,4% (13)	54,6% (24)
Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen	63,2% (12)	54,6% (24)
Dermatologie und Venerologie	63,2% (12)	59,1% (26)
Kardiologie und Gefäßerkrankungen	52,6% (10)	40,9% (18)
Gynäkologie	47,4% (9)	13,6% (6)
Pulmologie	42,1% (8)	31,8% (14)
Neurologie	31,6% (6)	13,6% (6)
Augenheilkunde	26,3% (5)	13,6% (6)
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	26,3% (5)	13,6% (6)
Urologie	21,1% (4)	4,6% (2)
Rheumatologie und Orthopädie	21,1% (4)	45,5% (20)
Nephrologie	10,5% (2)	6,8% (3)
Hämatologie	5,3% (1)	6,8% (3)
Psychiatrie	5,3% (1)	15,9% (7)

Untersucht wurden zusätzlich Erkrankungen bei denen ein gewisses Risiko für eine DM mit Malignom-Assoziation diskutiert wird. Hierzu zählen unter anderem eine Herzbeteiligung in Form von Herzrhythmusstörungen (HRST), Herzklappenerkrankungen und eine koronare Herzkrankheit (KHK), Thrombosen, Lungenarterienembolien (LAE), Pneumonien, eine Lungenbeteiligung in Form einer Lungenfibrose, Arthrose, Arthritis und das Raynaud-Syndrom.

Folgende Tabelle 10 und Abbildung 3 stellen diese Erkrankungen vergleichend für die beiden Gruppen dar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Häufigkeitsverteilungen. In der MG traten häufiger HRST, KHK, Thrombosen, LAE und Pneumonien auf, wohingegen in der NMG häufiger Herzklappenerkrankungen, Lungenfibrose, Arthrose, Arthritis und das Raynaud-

Phänomen auftraten. Für die Häufigkeitsverteilung einer Thrombose zwischen den beiden Gruppen (MG: 21,1% vs. NMG: 4,6%) ließ sich eine angedeutete Signifikanz zeigen (Fisher-Test, $p=0,062$).

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Malignom- und der Nicht-Malignom-Gruppe bezüglich Erkrankungen, für die ein Zusammenhang zwischen einer Dermatomyositis mit Malignom-Assoziation diskutiert wird

Mehrfachnennungen von unterschiedlichen Erkrankungen pro Patient waren möglich.

HRST, Herzrhythmusstörung; KHK, koronare Herzerkrankung; LAE, Lungenarterienembolie; MG, Malignom-Gruppe; N, Gesamtanzahl; n, Anzahl; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

Erkrankung	MG	NMG
	Häufigkeit (n) N=19	Häufigkeit (n) N=44
HRST	15,8% (3)	9,1% (4)
Herzklappenerkrankung	5,3% (1)	13,6% (6)
KHK	21,1% (4)	11,4% (5)
Thrombose	21,1% (4)	4,6% (2)
LAE	10,5% (2)	4,6% (2)
Pneumonie	15,8% (3)	11,4% (5)
Lungenfibrose	0,0% (0)	13,6% (6)
Arthrose	15,8% (3)	20,5% (9)
Arthritis	0,0% (0)	9,1% (4)
Raynaud	5,3% (1)	18,2% (8)

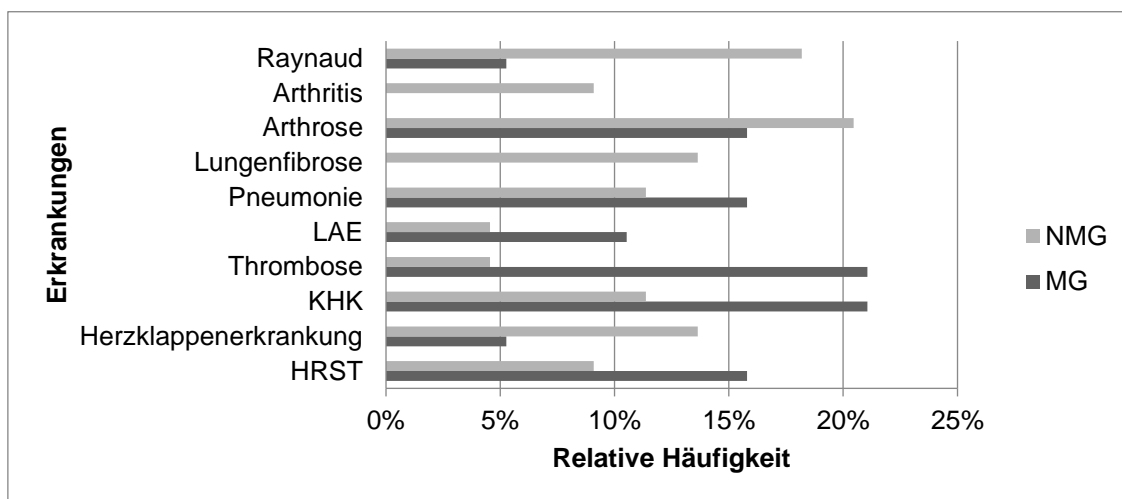


Abbildung 3: Grafische Darstellung der relativen Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen, für die ein Zusammenhang zwischen einer Dermatomyositis mit Malignom-Assoziation diskutiert werden nach Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe dargestellt

An der x-Achse lässt sich die relative Häufigkeit in der Malignom-Gruppe beziehungsweise Nicht-Malignom-Gruppe ablesen, für die auf der y-Achse aufgetragenen Erkrankungen.

HRST, Herzrhythmusstörung; KHK, Koronare Herzerkrankung; LAE, Lungenarterienembolie; MG, Malignom-Gruppe; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

3.1.5.1 Malignomerkrankungen

Die Malignomerkrankungen innerhalb der ND wurden genauer untersucht. Insgesamt wurden 19 Patienten identifiziert, die ein oder mehrere Malignome im Verlauf des Beobachtungszeitraumes hatten, gehabt haben oder entwickelten (30,2%, N=63).

Bei diesen 19 Patienten wurden insgesamt 24 Malignome dokumentiert. Von diesen 24 Malignomen wurden 16 als Paraneoplasie (PNP) in der Krankenakte gewertet (66,7%, N=24 Malignome), bei acht Malignomen bestand ein unklarer Zusammenhang zwischen der Malignomerkrankung und der DM (33,3%, N=24) entweder aufgrund der Tumorentität oder aufgrund der Zeit zwischen ED der DM und des Malignoms. Bei fünf Patienten (26,3%, N=19) waren gleichzeitig oder nacheinander zwei Malignomerkrankungen dokumentiert worden (siehe dazu Tabelle 11).

Am häufigsten vertreten waren das Mammakarzinom (50,0%, n=6, N=12 weibliche Patienten) und das Prostatakarzinom (42,9%, n=3, N=7 männliche Patienten). Das Ovarialkarzinom wurde viermal dokumentiert (33,3%, N=12 weibliche Patienten), das Bronchialkarzinom und Melanom jeweils dreimal (15,8%, N=19 Patienten). Das kolorektale Karzinom wurde zweimal dokumentiert (10,5%, N=19). Jeweils einmal dokumentiert (5,3%, N=19) wurden das nasopharyngeale Karzinom, das Meningeom und das CUP-Syndrom (Abbildung 4).

Tabelle 11: Charakteristiken der Malignom-Gruppe (Lauinger et al., 2021)

CUP, carcinoma of unknown primary; DM, Dermatomyositis; ED, Erstdiagnose; LJ, Lebensjahre; NSCLC, non small cell lung cancer; PNP, Paraneoplasie; SCLC, small cell lung cancer
 +, metastasiert; -, vor Erstdiagnose der Dermatomyositis; †, Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes; ♂, männlich; ♀, weiblich

Patient #	Alter bei ED (in LJ)	Geschlecht	Malignomtyp	Bewertung	Zeit zwischen Malignom und DM (in Tagen)
13 †	77	♂	Lunge (SCLC)	PNP	30
			Prostata	unklar	-2708
41	69	♀	Ovarial +	PNP	91
51	82	♀	Ovarial	PNP	639
			Kolorektal	PNP	639
62	73	♂	Prostata	unklar	-4748
			Meningeom	unklar	-153
67	60	♀	Melanom	unklar	2250
70	84	♂	Nasopharynx	PNP	91
76	73	♀	Brust	PNP	0
91	58	♂	CUP +	unklar	337
124	65	♂	Lunge (NSCLC)	PNP	0
135	56	♀	Brust +	PNP	0
162	72	♀	Brust	PNP	-366
167	78	♀	Brust	PNP	21
			Melanom +	unklar	21
171	75	♂	Prostata	PNP	-151
222	79	♀	Brust	unklar	-2312
			Kolorektal	PNP	184
223 †	53	♀	Ovarial +	PNP	0
225	75	♀	Ovarial	PNP	0
226	38	♀	Brust +	PNP	-306
246	64	♀	Melanom	unklar	3103
249	76	♂	Lunge	PNP	0

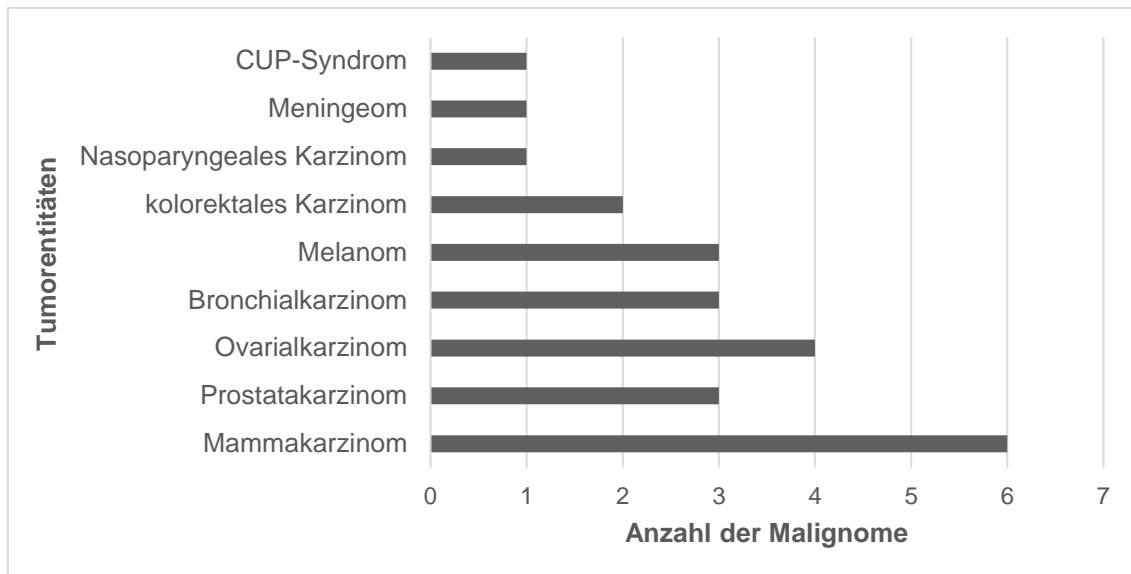


Abbildung 4: Tumorentität mit der absoluten Anzahl des Vorkommens innerhalb der Malignom-Gruppe
 An der x-Achse aufgetragen ist die absolute Anzahl der Malignome, für die an der y-Achse aufgetragenen Tumorentitäten.

CUP, carcinoma of unknown primary

Die Zeit zwischen der ED der Malignomerkrankung und der ED der DM waren im Median 152 Tage (Range 0-4748 Tage; 25%Quantil: 5,3 Tage, 75%Quantil: 639 Tage). 15 der Malignome (62,5%, N=24) wurden vor oder bei Diagnosestellung der DM entdeckt, das heißt vor der ED der DM oder bis zu 30 Tage nach der ED der DM. Neun Malignome (37,5%, N=24) im Verlauf, also nach über 30 Tagen der ED der DM. 79,2% (n=19, N=24) der Malignome traten vor allem innerhalb der ersten zwei Jahre vor und der ersten drei Jahre nach DM-Diagnose auf. Besonders häufig (41,7%, n=10, N=24) wurden die Malignome zum Zeitpunkt der DM-Diagnosestellung diagnostiziert und in den darauffolgenden zwei Jahren (29,2%, n=7, N=24). Das Diagramm in Abbildung 5 zeigt die zeitliche Verteilung in Monaten zur besseren Darstellung.

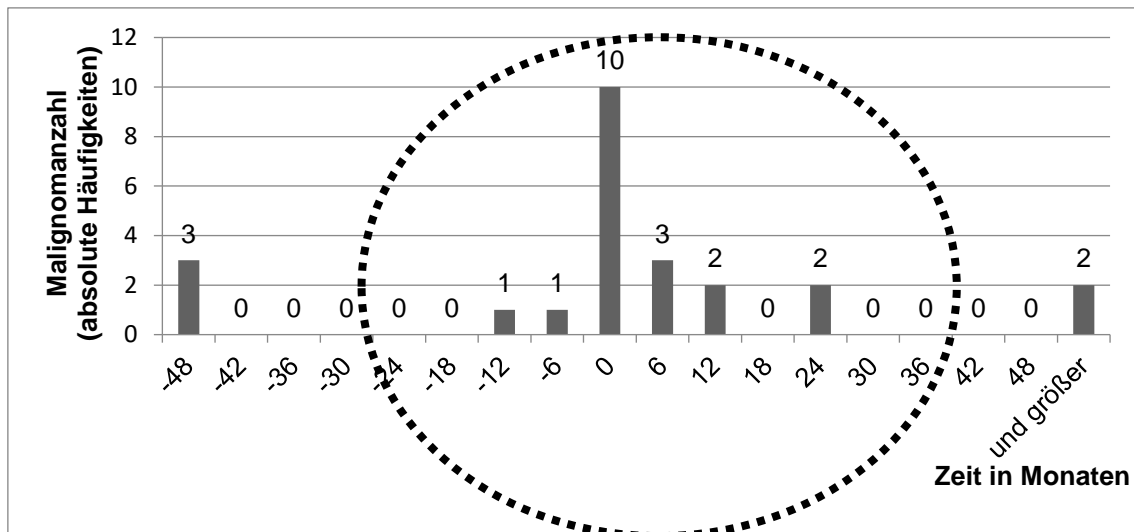


Abbildung 5: Das Auftreten der Malignome im Bezug zur Erstdiagnose der Dermatomyositis (Lauinger et al., 2021)

An der x-Achse aufgetragen ist die Zeit in Monaten. Der Zeitpunkt 0 entspricht dem zeitlichen Zusammenfall von Erstdiagnose der Dermatomyositis und der Erstdiagnose des Malignoms. An der y-Achse aufgetragen ist die absolute Häufigkeit der Malignome zum jeweiligen Zeitpunkt.

Die [gepunktete Umrandung] entspricht dem Zeitfenster in dem eine Malignomerkrankung als Paraneoplasie gewertet wird nach Andras et al. (Andras et al., 2020, Andras et al., 2008) -, vor Erstdiagnose der Dermatomyositis

3.2 Diagnostische Parameter

3.2.1 Laborparameter

„**Kreatinkinase.** In der MG wurde bei 18 von 19 Patienten (94,7%) im Rahmen der Erstvorstellung eine CK-Messung durchgeführt. Im Median lag der Wert in der MG bei 1382,5U/l (Range 62,0-12401,0U/l, 25%Quantil: 197,3U/l, 75%Quantil: 2211,3U/l). Bei 15 dieser 18 Patienten war die CK erhöht (83,3%). In der NMG wurde bei 31 von 44 Patienten (70,5%) die CK bestimmt. Im Median lag der CK-Wert bei 396,0U/l (Range 33,0-11265,0U/l, 25%Quantil: 80,0U/l, 75%Quantil: 2585,0U/l) und war bei 20 Patienten erhöht (64,5%, N=31).“ (Lauinger et al., 2021)

Laktatdehydrogenase. In der MG wurde bei 17 von 19 Patienten (89,5%) im Rahmen der Erstvorstellung eine LDH-Messung durchgeführt. Im Median lag der LDH-Wert bei 418,0U/l (Range 180,0-904,0U/l, 25%Quantil: 299,0U/l, 75%Quantil: 643,5U/l). Bei 14 dieser 17 Patienten war die LDH erhöht (82,4%). In der NMG wurde bei 31 von 44 Patienten (70,5%) die LDH bestimmt, der

Median lag bei 334,5U/l (Range 132,0-958,0U/l, 25%Quantil: 228,0U/l, 75%Quantil: 476,0U/l) und die LDH war bei 21 Patienten erhöht (67,7%, N=31).

Leukozyten. In der MG wurde bei 17 von 19 Patienten (89,5%) im Rahmen der Erstvorstellung eine Leukozyten-Bestimmung durchgeführt. Die Leukozyten lagen im Median bei $6,16 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Range $4,01-16,47 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 25%Quantil: $4,03 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 75%Quantil: $9,64 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Bei drei Patienten (17,6%, N=17), zeigte sich eine Leukozytose, bei zwei Patienten eine Leukopenie (11,8%, N=17). In der NMG wurden bei 30 von 44 Patienten (68,2%) die Leukozyten bestimmt. Im Median lag der Leukozyten-Wert bei $7,43 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Range $2,77-15,15 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 25%Quantil: $3,92 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 75%Quantil: $9,60 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Bei drei Patienten zeigte sich eine Leukozytose (10,0%, N=30) und bei drei Patienten eine Leukopenie (10,0%, N=30).

Lymphozyten. In der MG wurde bei 15 von 19 Patienten (78,9%) im Rahmen der Erstvorstellung eine Lymphozyten-Bestimmung durchgeführt. Der mediane Lymphozytenwert lag bei $0,89 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Range $0,56-2,76 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 25%Quantil: $0,72 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 75%Quantil: $1,19 \cdot 1000/\mu\text{l}$) in der MG. Bei keinem dieser 15 Patienten (0,0%) zeigte sich eine Lymphozytose, bei zehn Patienten zeigte sich eine Lymphopenie (66,7%). In der NMG wurde bei 22 von 44 Patienten (50,0%) die Lymphozyten bestimmt. Hier lag der Median bei $1,00 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Range $0,34-3,37 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 25%Quantil: $0,52 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 75%Quantil: $1,33 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Bei keinem Patienten zeigte sich eine Lymphozytose (0,0%, N=22), bei 15 Patienten eine Lymphopenie (68,2%, N=22).

Neutrophile. In der MG wurde bei 15 von 19 Patienten (78,9%) im Rahmen der Erstvorstellung eine Neutrophilen-Bestimmung durchgeführt. Der mediane Neutrophilenwert lag bei $4,55 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Range $2,61-12,02 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 25%Quantil: $3,59 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 75%Quantil: $8,10 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Bei fünf Patienten (33,3%, N=15) zeigte sich eine Neutrophilie, bei keinem Patienten (0,0%, N=15) zeigte sich eine Neutropenie. In der NMG wurde bei 22 von 44 Patienten (50,0%) die Neutrophilen bestimmt. Hier lag der Median bei $5,15 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (Range $1,79-9,90 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 25%Quantil: $3,64 \cdot 1000/\mu\text{l}$, 75%Quantil: $7,28 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Bei sechs Patienten zeigte sich eine Neutrophilie (27,3%, N=22), bei einem Patienten eine Neutropenie (4,5%, N=22).

Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. In der MG konnte die NLR bei 15 von 19 (78,9%) aus den Labordaten errechnet werden. Im Median lag die NLR bei 4,4 (Range 2,4-15,3, 25%Quantil: 3,6, 75%Quantil: 8,8). In der MG zeigten sechs Patienten (40,0%, N=15) eine NLR $\geq 5,5$. In der NMG konnte bei 22 von 44 Patienten (50,0%) die NLR bestimmt werden. Der mediane Wert lag bei 5,5 (Range 1,4-20,4, 25%Quantil: 2,8, 75%Quantil: 9,8). Hier zeigten elf Patienten (50,0%, N=22) eine NLR $\geq 5,5$.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. In der MG wurde bei 16 von 19 Patienten (84,2%) im Rahmen der Erstvorstellung eine GOT-Messung durchgeführt. Im Median lag der GOT-Wert bei 90,5U/l (Range 20,0-554,0U/l, 25%Quantil: 59,8U/l, 75%Quantil: 222,8U/l). Bei 13 dieser 16 Patienten war die GOT erhöht (81,3%). In der NMG wurde bei 28 von 44 Patienten (63,6%) die GOT bestimmt. Der mediane Wert lag bei 55,5U/l (Range 16,0-527,0U/l, 25%Quantil: 29,0U/l, 75%Quantil: 133,5U/l) und war bei 18 Patienten erhöht (64,3%, N=28).

„Glutamat-Pyruvat-Transaminase. In der MG wurde bei 17 von 19 Patienten (89,5%) im Rahmen der Erstvorstellung eine GPT-Messung durchgeführt. Der mediane GPT-Wert lag bei 80,0U/l (Range 12,0-208,0U/l, 25%Quantil: 37,5U/l, 75%Quantil: 113,0U/l). Bei 15 dieser 17 Patienten war die GPT erhöht (88,2%). In der NMG wurde die GPT bei 31 von 44 Patienten (70,5%) bestimmt, der Median lag bei 55,0U/l (Range 13,0-331,0U/l, 25%Quantil: 28,0U/l, 75%Quantil: 135,0U/l) und war bei 18 Patienten erhöht (58,1%, N=31).“ (Lauinger et al., 2021)

C-reaktives Protein. In der MG wurde bei 14 von 19 Patienten (73,7%) im Rahmen der Erstvorstellung eine CRP-Messung durchgeführt. Der mediane CRP-Wert lag bei 0,4mg/dl (Range 0,0-4,0mg/dl, 25%Quantil: 0,0mg/dl, 75%Quantil: 1,1mg/dl). Bei fünf Patienten war die CRP erhöht (35,7%, N=14). In der NMG wurde bei 23 von 44 Patienten (52,3%) eine CRP-Messung durchgeführt, der Median lag bei 0,2mg/dl (Range 0,0-3,0mg/dl, 25%Quantil: 0,0mg/dl, 75%Quantil: 1,0mg/dl) und war bei zehn Patienten erhöht (43,5%, N=23).

„Antinukleäre Antikörper mittels Enzymimmunoassays. In der MG wurden bei 15 Patienten (79,0%, N=19) eine ANA-Diagnostik mittels Enzymimmunoassays durchgeführt. Bei drei Patienten (20,0%, N=15) wurden

ANAs als positiv oder grenzwertig positiv befundet. Bei zwölf Patienten (80,0%, N=15) als negativ. In der NMG wurden bei 36 Patienten (81,8%, N=44) eine ANA-Diagnostik mittels Enzymimmunoassays durchgeführt. Bei sieben Patienten (19,4%, N=36) wurden ANAs als positiv oder grenzwertig positiv befundet. Bei 29 Patienten (80,6%, N=36) als negativ.

Antinukleäre Antikörper mittels HEp-2 Zellen. In der MG wurden bei neun Patienten (47,4%, N=19) eine ANA-Diagnostik mittels HEp-2 Zellen durchgeführt. Bei fünf Patienten (55,6%, N=9) wurden ANAs als positiv befundet und bei keinem Patienten (0,0%, N=9) als hochtitrig positiv bewertet. In der NMG wurden bei 28 Patienten (63,6%, N=44) eine ANA-Diagnostik mittels HEp-2 Zellen durchgeführt. Bei 21 Patienten (75,0%, N=28) wurden ANAs als positiv befundet und bei 14 Patienten (66,7%, N=21) als hochtitrig positiv bewertet.

Myositis spezifische Antikörper. Es wurde in der MG bei fünf Patienten (26,3%, N=19) der Anti-Mi-2 Antikörper bestimmt und war bei einem Patienten positiv (20,0%, N=5). Der Anti-Jo-1 Antikörper wurde bei 13 Patienten (68,4%, N=19) bestimmt und war bei keinem Patienten (0,0%, N=13) positiv. In der MG wurde bei keinem Patienten die Antikörper gegen TIF1- γ , NXP2, SAE und MDA-5 bestimmt. Es wurde in der NMG bei 11 Patienten (25,0%, N=44) der Anti-Mi-2 Antikörper bestimmt und war bei drei Patienten positiv (27,3%, N=11). Der Anti-Jo-1 Antikörper wurde bei 33 Patienten (75,0%, N=44) bestimmt und war bei keinem Patienten (0,0%, N=33) positiv. In der NMG wurde bei keinem Patienten die Antikörper gegen TIF1- γ , NXP2, SAE und MDA-5 bestimmt.

Myositis assoziierte Antikörper. Es wurde in der MG bei fünf Patienten (26,3%, N=19) der Anti-Ro/SS-A Antikörper bestimmt und war bei zwei Patienten positiv (40,0%, N=5). Der Anti-U1RNP Antikörper wurde in der MG bei sechs Patienten (31,6%, N=19) bestimmt und waren bei keinem Patienten positiv. Es wurde in der NMG bei 21 Patienten (47,7%, N=44) der Anti-Ro/SS-A Antikörper bestimmt und war bei zwei Patienten positiv (9,5%, N=21). In der NMG wurde der U1RNP-Antikörper bei 16 von 44 Patienten (36,4%) bestimmt und war bei zwei Patienten positiv (12,5%, N=16).“ (Lauinger et al., 2021)

Die Laborwerte sind zusammenfassend in Tabelle 12 mit teils Ergänzungen dargestellt. „Einen signifikanten Unterschied zeigte sich nur für die

Häufigkeitsverteilung der GPT-Erhöhung (MG: 88,2%vs. NMG: 58,1%; Chi-Quadrat- Test, $p=0,031$). Die OR lag bei 5,417 (95%CI: 1,052-27,891).“ (Lauinger et al., 2021)

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung und Medianunterschiede der Laborwerte für die Malignom- und Nicht-Malignom-Gruppe (Lauinger et al., 2021)

Die genannten Laborwerte lagen nicht für alle Patienten vor, weshalb ein Format mit N, n gewählt wurde:

N = Gesamtanzahl; dies bedeutet, bei N-Patienten wurde dieser Wert bestimmt.

n = Anzahl; dies bedeutet, bei n-Patienten aus N-Patienten war dieser Wert erhöht/erniedrigt.

fett hervorgehoben = signifikante p-Werte

ANA, antinukleäre Antikörper; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives Protein; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HEp2-Zellen, humane Epithelzellen; LDH, Laktatdehydrogenase; N, Gesamtanzahl; n, Anzahl; NLR, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe; ns, nicht signifikant; MG, Malignom-Gruppe

		MG (N=19)	NMG (N=44)	p
CK	CK-Wert (Median [U/l]), (N)	1382,5 (18)	396,0 (31)	ns
	CK-Erhöhung, % (N, n)	83,3% (18, 15)	64,5% (31, 20)	ns
	CK-Erhöhung >1000 U/l, % (N, n)	55,6% (18, 10)	35,5% (31, 11)	ns
LDH	LDH-Wert (Median [U/l]), (N)	418,0 (17)	334,5 (31)	ns
	LDH-Erhöhung, % (N, n)	82,4% (17, 14)	67,7% (31, 21)	ns
Leukozyten	Leukozyten-Wert (Median [*1000/ μ l]), (N)	6,16 (17)	7,43 (30)	ns
	Leukozytose, % (N, n)	17,6% (17, 3)	10,00% (30, 3)	ns
	Leukopenie, % (N, n)	11,8% (17, 2)	10,00% (30, 3)	ns
Lymphozyten	Lymphozyten-Wert (Median [*1000/ μ l]), (N)	0,89 (15)	1,00 (22)	ns
	Lymphopenie, % (N, n)	66,7% (15, 10)	68,2% (22, 15)	ns
Neutrophile	Neutrophilen-Wert (Median [*1000/ μ l]), (N)	4,55 (15)	5,15 (22)	ns
	Neutrophilie, % (N, n)	33,3% (15, 5)	27,3% (22, 6)	ns
	Neutropenie, % (N, n)	0,0% (15, 0)	4,5% (22, 1)	ns
NLR	NLR-Wert (Median), (N)	4,4 (15)	5,5 (22)	ns
	NLR \geq 5,5 % (N, n)	40,0% (15, 6)	50,0% (22, 11)	ns
GOT	GOT-Wert (Median [U/l]), (N)	90,5 (16)	55,5 (28)	ns
	GOT-Erhöhung, % (N, n)	81,3% (16, 13)	64,3% (28, 18)	ns
	GOT-Erhöhung >200 U/l, % (N, n)	31,3% (16, 5)	14,3% (28, 4)	ns
GPT	GPT-Wert (Median [U/l]), (N)	80,0 (17)	55,0 (31)	ns
	GPT-Erhöhung, % (N, n)	88,2% (17, 15)	58,1% (31, 18)	0,031
	GPT-Erhöhung >200 U/l, % (N, n)	5,9% (17, 1)	12,9% (31, 4)	ns
CRP	CRP-Wert (Median [mg/dl]), (N)	0,4 (14)	0,2 (23)	ns
	CRP-Erhöhung, % (N, n)	35,7% (14, 5)	43,5% (23, 10)	ns

ANA	ANA-Positivität mittels Enzymimmunoassays, % (N, n)	20,0% (15, 3)	19,4% (36, 7)	ns
	ANA-Positivität mittels HEp-2 Zellen, % (N, n)	55,6% (9, 5)	75,0% (28, 21)	ns
MSA	Anti-Mi-2, % (N, n)	20,0% (5, 1)	27,3% (11, 3)	ns
MAA	Anti-Ro/Anti-SS-A, % (N, n)	40,0% (5, 2)	9,5% (21, 2)	ns
	Anti-U1RNP, % (N, n)	0,0% (6, 0)	12,5% (16, 2)	ns

3.2.2 Pathologie Befunde

3.2.2.1 Dermatohistologie

15 Patienten erhielten innerhalb der MG eine Hautbiopsie mit darauffolgender histologischer Untersuchung (78,95%, N=19). Bei zehn Patienten (66,7%, N=15) wurde die Histologie mit „zu einer DM passend“ gewertet. Bei vier Patienten (26,7%, N=15) wurde die Histologie mit „zu einer DM oder DD passend“ gewertet (Abbildung 6).

In der NMG wurden bei 27 von 44 Patienten (61,4%) eine Hautbiopsie mit anschließender Histologie entnommen, die bei zwölf Patienten (44,4%) als „zu einer DM passend“ gewertet wurde. Bei elf Patienten (40,7%, N=27) wurde die Histologie mit „zu einer DM oder DD passend“ gewertet (Abbildung 6).

Die Häufigkeitsverteilungen waren statistisch nicht signifikant.

3.2.2.2 Muskelbiopsie

Ein Patient erhielt innerhalb der MG eine Muskelbiopsie mit anschließender Untersuchung (5,3%, N=19). Bei diesem Patienten (100,0%, N=1) war der Befund „passend zu einer DM“ (Abbildung 6).

In der NMG wurden bei elf Patienten (25,0%, N=44) eine Muskelbiopsie mit anschließender Untersuchung entnommen, die bei acht Patienten (72,7%, N=11) als „zu einer DM passend“ gewertet wurde (Abbildung 6).

Die Häufigkeitsverteilungen waren statistisch nicht signifikant.

3.2.3 Apparative Diagnostik

3.2.3.1 Kapillarmikroskopie

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei sechs Patienten der MG (31,6%, N=19) eine KapMik durchgeführt, bei fünf Patienten (83,3%, N=6) war diese verwertbar und zeigte viermal (80,0%, N=5) ein Bild „passend zu einer DM“ (Abbildung 6).

Bei der NMG erhielten 18 Patienten (40,9%, N=44) eine KapMik, die bei zwölf Patienten (66,7%, N=18) verwertbar war und bei zehn Patienten (83,3%, N=12) als „zu einer DM passend“ gewertet wurde (Abbildung 6).

Die Häufigkeitsverteilungen waren statistisch nicht signifikant.

3.2.3.2 EMG und MRT

In der MG wurde bei sechs Patienten (31,6%, N=19) ein EMG gemacht, dass bei fünf Patienten (83,3%, N=6) mit „zu einer DM passend“ gewertet wurde. Ein MRT wurde bei einem der Patienten (5,3%, N=19) durchgeführt und als „zu einer DM passend“ gewertet (Abbildung 6).

In der NMG erhielten zwölf Patienten (27,3%, N=44) ein EMG, dass bei sieben Patienten (58,3%, N=12) als „zu einer DM passend“ gewertet wurde. Ein MRT erfolgte bei neun Patienten (20,5%, N=44). Bei fünf Patienten (55,6%, N=9) zeigte sich ein Bild, das „zu einer DM passend“ gewertet wurde (Abbildung 6).

Die Häufigkeitsverteilungen waren statistisch nicht signifikant.

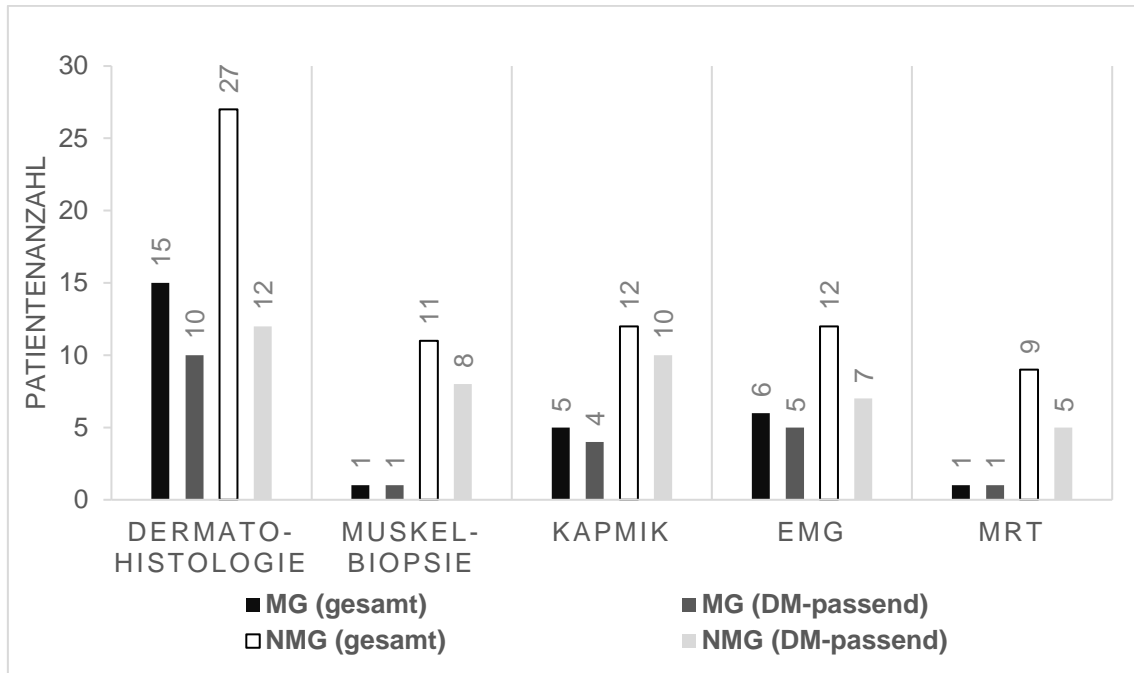


Abbildung 6: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der apparativen und pathologischen Diagnostik für die Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe
 Die ersten, schwarzen (für die Malignom-Gruppe) und dritten, weißen (für die Nicht-Malignom-Gruppe) Balken entsprechen jeweils der Gesamtpatientenzahl, welche die auf der x-Achse aufgezählte Diagnostika erhalten hatten. Die zweiten, dunkelgrauen (für die Malignom-Gruppe) und vierten, hellgrauen (für die Nicht-Malignom-Gruppe) Balken entsprechen jeweils der auf der y-Achse aufgetragenen Patientenzahl, bei denen das Ergebnis als passend zu einer Dermatomyositis bewertet wurde.

DM, Dermatomyositis; EMG, Elektromyogramm; KapMik, Kapillarmikroskopie; MG, Malignom-Gruppe; MRT, Magnetresonanztomographie; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

3.3 Klinische Parameter

3.3.1 Hautbeteiligung

Innerhalb der MG konnten von allen Patienten (N=19) die Hautmanifestationen erhoben werden. Am häufigsten zeigten die Patienten ein heliotropes Erythem (94,7%, n=18), gefolgt von einem Erythem zentrofazial (84,2%; n=16) und dem V-Sign (78,9%, n=15). Am vierthäufigsten zeigten sich Gottron'sche Zeichen (68,4%, n=13) und typische Erytheme an den Streckseiten der Oberarme und/oder der Unterarme (68,4%, n=13), gefolgt von Gottron'schen Papeln (52,6%, n=10).

Innerhalb der NMG konnten ebenfalls von allen Patienten (N=44) die Hautmanifestationen erhoben werden. Am häufigsten zeigten die Patienten ein heliotropes Erythem (86,4%, n=38), gefolgt von Gottron'schen Papeln (72,7%, n=32) und Erythemen zentrofazial (56,8%, n=25). Am vierthäufigsten zeigte sich das V-Sign (54,6%, n=24), gefolgt von typischen Erythemen periungual (43,2%, n=19) und Gottron'schen Zeichen (40,9%, n=18).

Die Hautbeteiligungen und ihre jeweiligen Häufigkeiten sind vergleichend in Tabelle 13 und Abbildung 7 und 8 dargestellt. Die Häufigkeitsunterschiede der folgenden klinischen Zeichen waren signifikant:

- „Gottron'sche Zeichen (MG: 68,4% vs. NMG: 40,9%; Chi-Quadrat-Test, $p=0,045$) – die OR lag bei 3,130 (95%CI: 1,002-9,774)
- Juckreiz (MG: 5,3% vs. NMG: 31,8%; Fisher-Test, $p=0,026$) – die OR lag bei 0,119 (95%CI: 0,014-0,983)
- Typische Erytheme zentrofazial (MG: 84,2% vs. NMG: 56,8%; Chi-Quadrat-Test, $p=0,036$) – die OR lag bei 4,053 (95%CI: 1,030-15,946)
- Typische Erytheme an den Oberarmen/Unterarmen (MG: 68,4% vs. NMG: 36,4%; Chi-Quadrat-Test, $p=0,019$) – die OR lag bei 3,792 (95%CI: 1,206-11,926)

[...] Eine Tendenz ohne eindeutige Signifikanz ließ sich für die Häufigkeitsverteilung des V-Sign errechnen (MG: 78,9% vs. NMG: 54,5%; Chi-Quadrat-Test, $p=0,067$; OR: 3,125, 95%CI: 0,893-10,934).“ (Lauinger et al., 2021)

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Zeichen der Hautbeteiligung der Malignom-Gruppe und der Nicht-Malignom-Gruppe in Anlehnung an die Einteilung nach Sontheimer (Sontheimer, 2002) (Lauinger et al., 2021)

fett hervorgehoben = signifikante p-Werte

MG, Malignom-Gruppe; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe; N, Gesamtanzahl; n, Anzahl; ns, nicht signifikant; TE, typische Erytheme

		MG Häufigkeit, (n) N= 19	NMG Häufigkeit (n) N= 44	p
Major Haut- Kriterien	Gottron'sche Papeln	52,6% (10)	72,7% (32)	ns
	Heliotropes Erythem	94,7% (18)	86,4% (38)	ns
	Gottron'sche Zeichen	68,4% (13)	40,9% (18)	0,045
Minor Haut- Kriterien	Juckreiz	5,3% (1)	31,8% (14)	0,026
	TE an der Kopfhaut/ vorderer Haaransatz	36,8% (7)	29,5% (13)	ns
	Holster-Sign	15,8% (3)	34,1% (15)	ns
	TE zentrofazial	84,2% (16)	56,8% (25)	0,036
	V-Sign	78,9% (15)	54,5% (24)	0,067
	TE an den Oberarmen/Unterarmen	68,4% (13)	36,4% (16)	0,019
	Shawl-Sign	26,3% (5)	18,2% (8)	ns
	TE palmar	0,0% (0)	18,2% (8)	ns
	TE periungual	47,4% (9)	43,2% (19)	ns
	Calcinosis cutis	0,0% (0)	9,1% (4)	ns
	Poikiloderma	5,3% (1)	9,1% (4)	ns
	Ulzerationen	21,1% (4)	6,8% (3)	ns
	Teleangiektasien	26,3% (5)	13,6% (6)	ns
	Mechanikerhände	0,0% (0)	9,1% (4)	ns
TE im Ohrbereich	10,5% (2)	9,1% (4)	ns	
TE am Oberbauch/Stamm/Bauch	15,8% (3)	13,6% (6)	ns	
Weitere Kriterien	Erythemaussparung im Mundbereich	10,5% (2)	9,1% (4)	ns
	Alopezie	0,0% (0)	11,4% (5)	ns
	Photosensitivität (anamnestisch)	0,0% (0)	9,1% (4)	ns
	Raynaud-Zeichen	5,3% (1)	18,2% (8)	ns
Heliotropes Erythem und/oder TE zentrofazial		94,7% (18)	97,7% (43)	ns

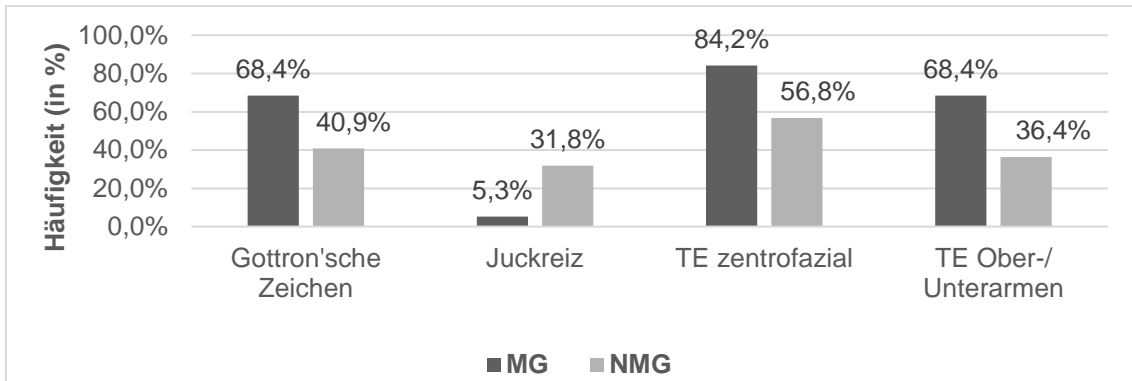


Abbildung 7: Statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung der Hautmanifestationen bei der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe
Die ersten, dunkelgrauen (für die Malignom-Gruppe) und zweiten, hellgrauen (für die Nicht-Malignom-Gruppe) Balken entsprechen jeweils der prozentualen Häufigkeit (aufgetragen an der y-Achse), der auf der x-Achse aufgezählten Hautmanifestationen.

MG, Malignom-Gruppe, NMG, Nicht-Malignom-Gruppe; TE, typische Erytheme

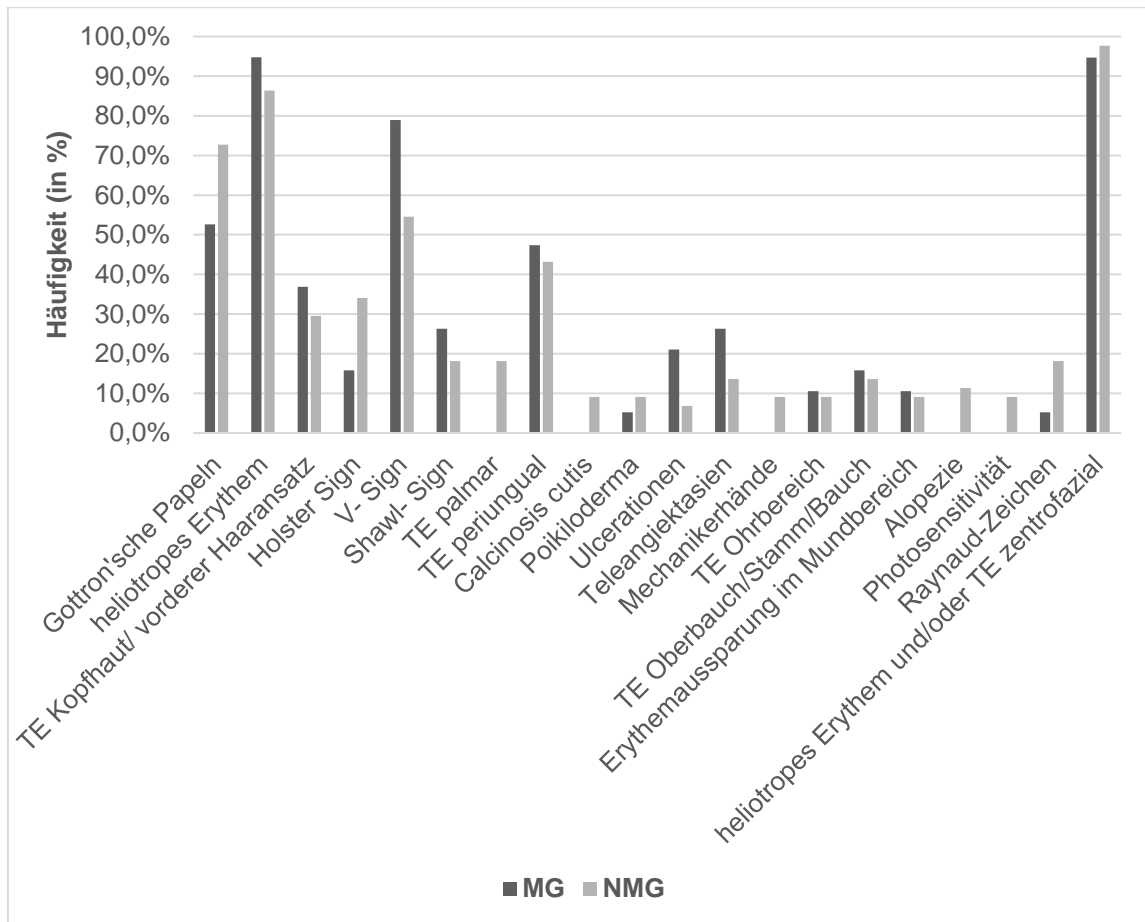


Abbildung 8: Statistisch nicht signifikante Häufigkeitsverteilung der Hautmanifestationen bei der Malignom- und Nicht-Malignom-Gruppe
Die ersten, dunkelgrauen (für die Malignom-Gruppe) und zweiten, hellgrauen (für die Nicht-Malignom-Gruppe) Balken entsprechen jeweils der prozentualen Häufigkeit (aufgetragen an der y-Achse), der auf der x-Achse aufgezählten Hautmanifestationen.

MG, Malignom-Gruppe, NMG, Nicht-Malignom-Gruppe; TE, typische Erytheme

3.3.2 Muskelbeteiligung

Innerhalb der MG zeigten 17 von 19 Patienten eine Muskelbeteiligung (89,5%). Diese zeigten sich bei zwölf Patienten (70,6%, N=17) bereits initial, das heißt zur selben Zeit wie die Hautmanifestationen. Bei fünf Patienten (29,4%, N=17) zeigte sich die Muskelbeteiligung sekundär, das heißt nach der Hautbeteiligung und erst im Verlauf der Erkrankung. Keiner der Patienten innerhalb der MG hatten eine Muskelbeteiligung vor den Hautmanifestationen. Die Patienten gaben am häufigsten eine Muskelschwäche an (82,4%, n=14, N=17). Vier Personen (23,5%, N=17) gaben Muskelschmerzen an und bei einem Patienten (5,9%, N=17) war eine Muskelatrophie dokumentiert. Bei 12 Patienten (70,6%, N=17) wurde eine Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur festgestellt. Bei neun Patienten (75,0%, N=17) wurde eine Dysphonie dokumentiert, bei sieben Patienten eine Dysphagie (58,3%, N=17) (Tabelle 14).

Innerhalb der NMG zeigten 37 von 44 Patienten eine Muskelbeteiligung (84,1%). Diese zeigten sich bei 24 Patienten (64,9%, N=37) bereits initial, bei elf Patienten (29,4%, N=37) sekundär. Bei zwei Patienten (5,4%, N=37) wurde eine Muskelbeteiligung vor den Hautmanifestationen dokumentiert. Die Patienten gaben am häufigsten eine Muskelschwäche an (81,1%, n=30, N=37). Bei acht Patienten (21,6%, N=37) wurden Muskelschmerzen dokumentiert und bei einem Patienten (2,7%, N=37) eine Muskelatrophie. Bei 13 Patienten (35,1%, N=37) wurde eine Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur festgestellt. Bei zehn Patienten (76,9%, N=37) wurde eine Dysphonie dokumentiert, bei fünf Patienten eine Dysphagie (38,5%, N=37) (Tabelle 14). Mehrfachnennungen der Qualität der Muskelbeteiligung und der Art der oropharyngealen Beteiligung pro Patient waren möglich.

Für die Häufigkeitsverteilung der oropharyngealen Beteiligung (MG: 70,6% vs. NMG: 35,1%) ergab sich ein signifikanter Wert (Chi-Quadrat-Test, $p=0,015$). Die OR lag bei 4,431 (95%CI: 1,279-15,350).

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Muskelbeteiligung der Malignom- und der Nicht-Malignom-Gruppe (Lauinger et al., 2021)
 Mehrfachnennungen der Qualität der Muskelbeteiligung und der Art der oropharyngealen Beteiligung pro Patient waren möglich.

MG, Malignom-Gruppe; N, Gesamtanzahl; n, Anzahl; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

		MG Häufigkeit (n) N=17	NMG Häufigkeit (n) N=37
Zeitpunkt der Muskelbeteiligung	initial	70,6% (12)	64,9% (24)
	sekundär	29,4% (5)	29,7% (11)
	vor der Hautmanifestation	0,0% (0)	5,4% (2)
Qualität der Muskelbeteiligung	Muskelschmerz	23,5% (4)	21,6% (8)
	Muskelatrophie	5,9% (1)	2,7% (1)
	Muskelschwäche	82,4% (14)	81,1% (30)
Oropharyngeale Beteiligung		70,6% (12)	35,1% (13)
	Dysphonie	75,0% (9)	76,9% (10)
	Dysphagie	58,3% (7)	38,5% (5)

3.4 Therapie

Glukokortikosteroide. In der MG erhielten alle 19 Patienten (100,0%) eine systemische Therapie mit GKS. Im Median lag die Maximal-Dosis bei 70,0mg/d (Range 10,0-150,0mg/d, 25%Quantil: 50,0mg/d, 75%Quantil: 80,0mg/d). In der NMG erhielten alle 44 Patienten (100,0%) eine systemische Therapie mit GKS. Die Therapiedosis konnte bei 43 Patienten ausgewertet werden. Im Median lag die Maximal-Dosis bei 60,0mg/d (Range 5,0-110,0mg/d, 25%Quantil: 30,0mg/d, 75%Quantil: 60,0mg/d).

Azathioprin. In der MG erhielten 15 von 19 Patienten (78,9%) eine systemische Therapie mit AZA. Im Median lag die Minimal-Dosis bei 100,0mg/d (Range 50,0-150,0mg/d, 25%Quantil: 100,0mg/d, 75%Quantil: 100,0mg/d). Im Median lag die Maximal-Dosis bei 100,0mg/d (Range 100,0-300,0mg/d, 25%Quantil: 100,0mg/d, 75%Quantil: 150,0mg/d). In der NMG erhielten 35 von 44 Patienten (79,5%) eine systemische Therapie mit AZA. Die Therapiedosis konnte hier bei 33 Patienten ausgewertet werden. Im Median lag die Minimal-Dosis bei

100,0mg/d (Range 50,0-150,0mg/d, 25%Quantil: 75mg/d, 75%Quantil: 100mg/d). Im Median lag die Maximal-Dosis bei 150,0mg/d (Range 100,0-300,0mg/d, 25%Quantil: 100,0mg/d, 75%Quantil: 150,0mg/d).

Methotrexat. In der MG erhielt ein Patient (5,3%, N=19) eine systemische Therapie mit MTX. Die Minimal- und Maximal-Dosis lag bei 15mg/Woche. In der NMG erhielten elf Patienten (25,0%, N=44) eine systemische Therapie mit MTX. Die Therapiedosis konnte hier bei zehn Patienten ausgewertet werden. Im Median lag die Minimal-Dosis bei 15mg/Woche (Range 7,5-20,0mg/Woche, 25%Quantil: 13,13mg/Woche, 75%Quantil: 20,0mg/Woche). Im Median lag die Maximal-Dosis bei 20,0mg/Woche (Range 15,0-25,0mg/Woche, 25%Quantil: 15,0mg/Woche, 75%Quantil: 20,0mg/Woche).

Mycophenolatmofetil. In der MG erhielten vier Patienten (21,1%, N=19) eine systemische Therapie mit MMF. Im Median lag die Minimal-Dosis bei 1500,0mg/d (Range 1000,0-2000,0mg/d, 25%Quantil: 1000,0mg/d, 75%Quantil: 2000,0mg/d). Im Median lag die Maximal-Dosis bei 2000,0mg/d (Range 1000,0-2000,0mg/d, 25%Quantil: 1250,0mg/d, 75%Quantil: 2000,0mg/d). In der NMG erhielten 13 von 44 Patienten (29,5%) eine systemische Therapie mit MMF. Im Median lag die Minimal-Dosis bei 2000,0mg/d (Range 1000,0-2000,0mg/d, 25%Quantil: 1000,0mg/d, 75%Quantil: 2000,0mg/d). Im Median lag die Maximal-Dosis bei 2000,0mg/d (Range 1000,0-4000,0mg/d, 25%Quantil: 2000,0mg/d, 75%Quantil: 2000,0mg/d).

Intravenöse Immunglobuline. In der MG erhielten 10 von 19 Patienten (52,6%) eine systemische Therapie mit IVIG. Im Median erhielten die Patienten 2,0 Zyklen IVIG (Range 1,0-27,0 Zyklen, 25% Quantil: 1,0 Zyklen, 75% Quantil: 14,8 Zyklen). Im Median lag die verabreichte Gesamt-Dosis bei 290,0g (Range 120,0-2580,0g, 25%Quantil: 140,0g, 75%Quantil: 1020,0g). In der NMG erhielten 22 von 44 Patienten (50,0%) eine systemische Therapie mit IVIG. Im Median erhielten die Patienten 5,5 Zyklen IVIG (Range 1,0-31,0,0 Zyklen, 25%Quantil: 3,0 Zyklen, 75%Quantil: 9,3 Zyklen). Die Therapiedosis konnte bei 21 Patienten ausgewertet werden. Im Median lag die verabreichte Gesamt-Dosis bei 800,0g (Range 290,0-3720,0g, 25%Quantil: 510,0g, 75%Quantil: 1525,0g).

Weitere Therapien. In der NMG erhielten die Patienten neben den bisher genannten systemischen Therapien in sieben Fällen *Hydroxychloroquin* (15,9%, N=44), in drei Fällen CSA (6,8%, N=44), in zwei Fällen *Leflunomid* (4,6%, N=44) und in je einem Fall *Rituximab* (2,3%, N=44) und *Cyclophosphamid* (2,3%, N=44).

Die Therapien sind zusammenfassend in Tabelle 15 und Abbildung 9 dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied für die genannten Werte zeigte sich bei:

- IVIG Gesamt-Dosis in g (MG: 290,0g vs. NMG: 800,0g; Mann-Whitney-U Test, p=0,042)

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung und Medianunterschiede der Therapien für die Malignom- und Nicht-Malignom-Gruppe

AZA, Azathioprin; GKS, Glukokortikosteroide; IVIG, intravenöse Immunglobuline; MG, Malignom-Gruppe; MMF, Mycophenolatmofetil; MTX, Methotrexat; N, Gesamtanzahl; n, Anzahl; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

		MG Häufigkeit (n) N=19	NMG Häufigkeit (n) N=44
GKS	Patientenzahl	100,0% (19)	100,0% (44)
	Maximal-Dosis [mg/d]	70,0 (19)	60,0 (43)
AZA	Patientenzahl	78,9% (15)	79,5% (35)
	Minimal-Dosis [mg/d]	100,0 (15)	100,0 (33)
	Maximal-Dosis [mg/d]	100,0 (15)	150,0 (33)
MTX	Patientenzahl	5,3% (1)	25,0% (11)
	Minimal-Dosis [mg/Woche]	15,0 (1)	15,0 (10)
	Maximal-Dosis [mg/Woche]	15,0 (1)	20,0 (10)
MMF	Patientenzahl	21,1% (4)	29,5% (13)
	Minimal- Dosis [mg/d]	1500,0 (4)	2000,0 (13)
	Maximal- Dosis [mg/d]	2000,0 (4)	2000,0 (13)
IVIG	Patientenzahl	52,6% (10)	50,0% (22)
	Gesamt-Dosis [g]	290,0 (10)	800,0 (21)
	Zyklen	2,0 (1)	5,5 (22)

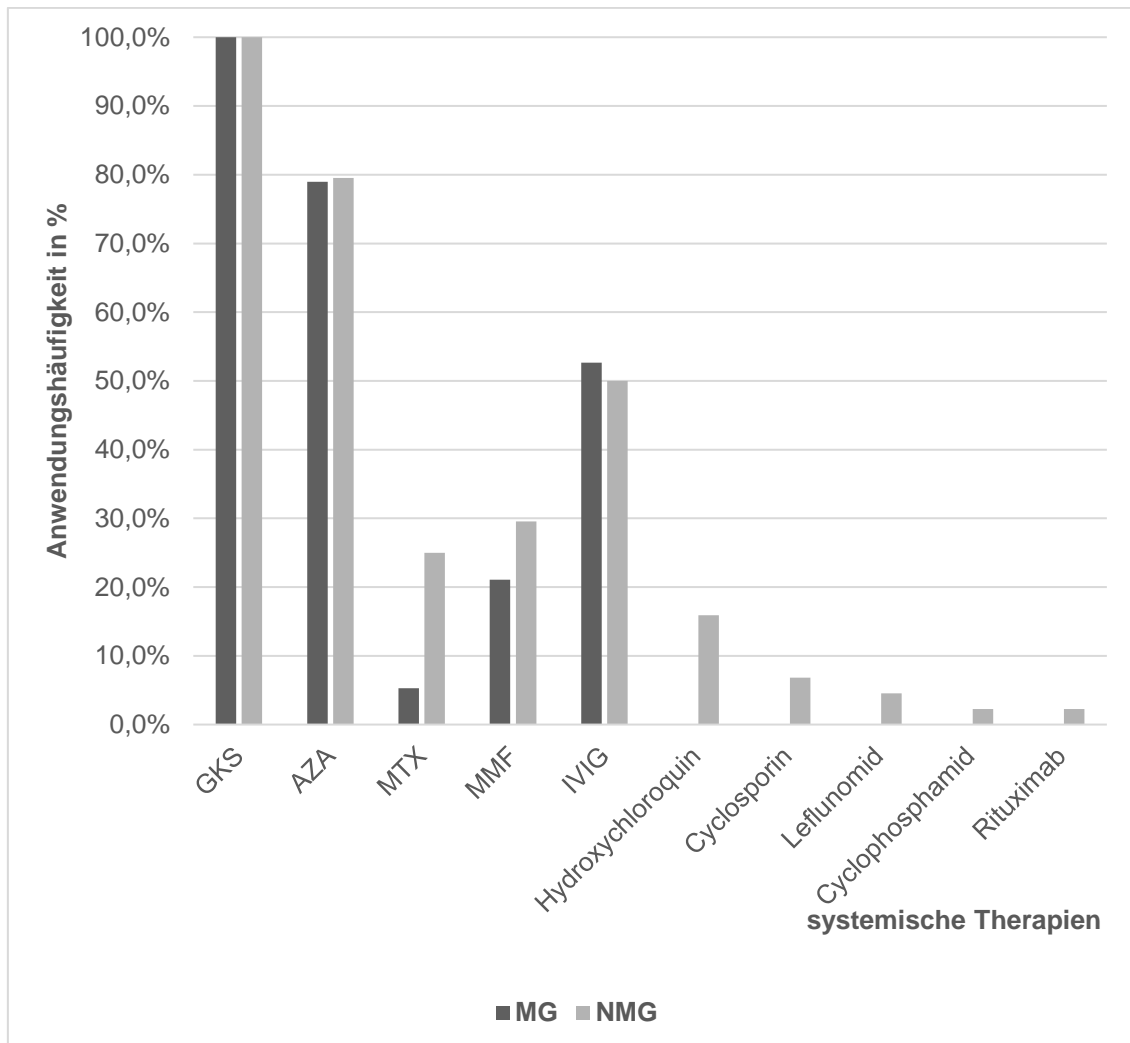


Abbildung 9: Systemische Therapien und ihre Anwendungshäufigkeit in der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe

Die ersten, dunkelgrauen (für die Malignom-Gruppe) und zweiten, hellgrauen (für die Nicht-Malignom-Gruppe) Balken entsprechen jeweils der prozentualen Anwendungshäufigkeit (ablesbar auf der y-Achse), der auf der x-Achse aufgezählten systemischen Therapien.

AZA, Azathioprin; GKS, Glukokortikosteroide; IVIG, intravenöse Immunglobuline; MG, Malignom-Gruppe; MMF, Mycophenolatmofetil; MTX, Methotrexat; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

In der MG erhielten drei Patienten (15,8%, N=19) eine Monotherapie mit systemischen GKS. Eine Monotherapie mit systemischen GKS und mindestens eine zyklische Gabe von IVIG erhielt ein Patient (5,3%, N=19). 15 Patienten (78,9%, N=19) erhielten im Verlauf mindestens zwei systemische Therapien, von denen neun Patienten (47,4%, N=19) zusätzlich mindestens eine zyklische Gabe von IVIG erhielten. In der NMG erhielten drei Patienten (6,8%, N=44) eine Monotherapie mit systemischen GKS. Eine Monotherapie mit systemischen GKS und mindestens eine zyklische Gabe von IVIG erhielten zwei Patienten (4,5%,

N=44). 39 Patienten (88,6%, N=19) erhielten im Verlauf mindestens zwei systemische Therapien, von denen 20 Patienten (45,5%, N=44) zusätzlich mindestens eine zyklische Gabe von IVIG erhielten (siehe Tabelle 16).

Ein signifikanter Unterschied für die genannten Werte zeigte sich nicht.

Dokumentierte Gründe für eine Polymedikation oder einen Wechsel der Therapie waren ein ungenügendes Therapieansprechen, ein erneuter Schub oder Rezidiv oder unerwünschte Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente.

Tabelle 16: Mono- und Polytherapiehäufigkeit in der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe

GKS, Glukokortikosteroide; IVIG, intravenöse Immunglobuline; MG, Malignom-Gruppe; N, Gesamtanzahl; n, Anzahl; NMG, Nicht-Malignom-Gruppe

	MG Häufigkeit (n) N=19	NMG Häufigkeit (n) N=44
Monotherapie (=systemische GKS-Gabe)	15,8% (3)	6,8% (3)
Monotherapie mit zusätzlichen IVIG-Gaben	5,3% (1)	4,5% (2)
Polytherapie (= Gabe von mindestens zwei Systemtherapien)	78,9% (15)	88,6% (39)
- ohne zusätzliche IVIG-Gaben	31,6% (6)	43,2% (19)
- mit zusätzlichen IVIG-Gaben	47,4% (9)	45,5% (20)

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv und Untergruppen

Geschlecht. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich statistisch nicht signifikant, dass Frauen 1,9mal häufiger an einer DM erkranken als Männer. Auch in den untersuchten Untergruppen, der MG und NMG, zeigte sich diese Tendenz. Die in der Literatur publizierten Daten stimmen hiermit überein (Sunderkotter et al., 2016, Richter, 2015, Volc-Platzer, 2015a, Mainetti et al., 2017). Zu dem Thema, ob das Geschlecht einen Hinweis auf eine DM mit Malignom-Assoziation erlaubt, gibt es unterschiedliche Aussagen. Je nach Studie birgt mehr das weibliche (Sigurgeirsson et al., 1992, Andras et al., 2020, Andras et al., 2008, Stockton et al., 2001) oder mehr das männliche Geschlecht (Fang et al., 2016, Fardet et al., 2009, Chen et al., 2001, Tang and Thevarajah, 2010) ein erhöhtes Risiko. In unserer MG waren mehr Frauen betroffen.

Alter bei ED. *„Das mittlere Alter bei ED war in unserer Studie bei der MG signifikant höher als bei der NMG (68,8 [LJ] vs. 52,4 [LJ]). Ein höheres Alter [...] gilt im Allgemeinen als Risikofaktor für die Entwicklung einer PM/DM mit Malignom-Assoziation (Stockton et al., 2001, Marie et al., 1999, Andras et al., 2020, Andras et al., 2008, Trallero-Araguas et al., 2010). Lu et al. zeigten in einer Metaanalyse,[in der unter anderem acht Studien zur Altersverteilung bei DM mit Malignom-Assoziation untersucht wurden,] dass Malignom-Patienten in einem späteren Alter als die Nicht-Malignom-Patienten an einer DM erkranken (Lu et al., 2014). Jedoch gibt es bis dato nur wenige Studien, die eine ‚reine‘ DM-Population untersucht haben. Fardet et al. haben solch eine Studie publiziert, hier hatten DM-Patienten mit Malignom-Assoziation ein medianes Alter von 60 Jahren, während DM-Patienten ohne Malignom-Assoziation ein medianes Alter von 50 Jahren aufwiesen (Fardet et al., 2009). Somit konnten wir das mittlere Alter der Patienten als Risikofaktor bestätigen.*

Statistisch signifikante Häufigkeitsunterschiede mit einer [OR]>1 ergaben sich in unserer Studie bei den Altersgruppen der >52-Jährigen, bei den >65-Jährigen und den ≥75-Jährigen. Eine [OR]>1 spricht hier für die erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer DM mit Malignom-Assoziation zu erkranken,

während die [OR]<1 bei der Altersklasse der ≤52 Jährigen und der 40-65 Jährigen die Wahrscheinlichkeit nahe legt, eher keine DM mit Malignom-Assoziation zu entwickeln. Fardet et al. zeigten ebenfalls statistisch signifikant in ihrer DM-Studie, dass >52-Jährige eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine DM mit Malignom-Assoziation aufweisen (Fardet et al., 2009). In der Studie von Marie et al. ist die Rede von einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit (bei DM und PM Patienten) im Alter ≥65 Jahre an einem Malignom zu erkranken (Marie et al., 1999). Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Gruppen der ≥45 und der Gruppe der 15-44 Jährigen, wie Hill et al. sie angeben, und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Gruppe der 45-75 Jährigen an einer DM mit Malignom-Assoziation zu erkranken, wie Stockton et al. sie beschreiben, konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden (Hill et al., 2001, Stockton et al., 2001).“ (Lauinger et al., 2021)

Zeit zwischen EM und ED. „In unserer Studie konnte ein statistisch signifikanter medianer Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Zeit zwischen der EM und ED gezeigt werden (MG: 59 Tage (2,0 Monate) vs. NMG: 137 Tage (4,6 Monate)). Daraus ließe sich ableiten, dass die DM der MG-Patienten früher diagnostiziert wurde als die der NMG-Patienten. Diesen Sachverhalt zeigten auch Fardet et al.: Patienten mit einer Malignom-Assoziation werden schneller diagnostiziert, im Median nach 2 Monaten, wohingegen Patienten ohne Malignom-Assoziation im Median erst nach 5 Monaten die Diagnose einer DM erhielten. Zudem führen Fardet et al. als statistisch signifikant an, dass die Wahrscheinlichkeit an einer DM mit Malignom-Assoziation zu leiden erhöht ist, sofern die Zeit zwischen EM und ED <4 Monate beträgt (Fardet et al., 2009). Mögliche Gründe für diesen Umstand werden von den Autoren nicht genannt. Ein möglicher Grund könnte darin bestehen, dass DM-Patienten mit einer Malignom-Assoziation oftmals individuell akute und schwerer imponierende Hautsymptome und eher refraktäre Muskelsymptome aufweisen können (Zahr and Baer, 2011, Sunderkotter et al., 2016, Schlecht et al., 2020). Dies könnte zu einer früheren Vorstellung beim Arzt und so zu einer schnelleren Diagnosestellung führen. Auch in unserer Population fand sich ein solcher Fall

einer vesikobullösen DM als Zeichen für eine Paraneoplasie (Lauinger et al., 2020).“ (Lauinger et al., 2021)

Beobachtungszeitraum und Sterblichkeit. Beide Gruppen wurden hinsichtlich der Länge ihres Beobachtungszeitraumes und der Sterblichkeit untersucht. Die NMG wurde (statistisch nicht signifikant) länger beobachtet als die MG (MG: 33,4 Monate vs. NMG: 46,2 Monate). Für die Studie wurden Patienten untersucht, die sich innerhalb eines Zeitraumes von 15 Jahren in der Hautklinik in Tübingen vorgestellt hatten. Durch das Ende der Studienaufzeichnungen im Dezember 2015 wurden viele der Patientendaten nicht bis zum Ende ihrer Therapien in die Studie miteinbezogen. Zwei Patienten aus der MG starben innerhalb des Zeitraumes der Beobachtung, beide an ihrem Tumorleiden.

Nebendiagnosen. Die DM kann eine Beteiligung anderer Organe neben der Haut und der Muskulatur aufweisen, weshalb in unserer Studie auch die ND der Patienten erfasst wurden. Es erfolgte eine Aufteilung in die MG und NMG bezüglich der ND. Es zeigte sich, dass die MG (statistisch nicht signifikant) mehr ND aufwies (MG: 8 ND/Patient vs. NMG: 4 ND/Patient). Die Malignom-Erkrankung wurde in unserer Studie ebenfalls als eine ND gewertet, trotzdem erklärt dies nicht die Häufung der ND bei der MG. Studien, welche die MG und NMG einer DM-Population hinsichtlich ihrer ND untersuchten, fielen in der Literaturrecherche nicht auf. Jedoch gibt es Studien, wie jene von Cho et al., in der die ND einer DM-Population im Vergleich zu einer JDM- und PM-Population untersucht wurden. Nach dieser Studie haben 49% der DM-Patienten mindestens drei ND (Cho et al., 2019). Auch in unserer Auswertung zeigten 74,6% der Patienten mindestens drei Nebendiagnosen. Patienten, die mindestens zwei Komorbiditäten mit chronischem Charakter aufweisen, werden als multimorbid bezeichnet (Narla and Silverberg, 2020). Narla et Silverberg bestätigen in ihrer Untersuchung: Patienten mit einer DM zeigen einen statistisch signifikant erhöhten Komorbiditätsindex und eine Assoziation zur Multimorbidität (Narla and Silverberg, 2020). Eine Einstufung von DM-Patienten als multimorbid wäre demnach oftmals möglich.

In den publizierten Studien wurden oftmals einzelne Erkrankungen untersucht. Hierzu zählen Herzbeteiligung, ILD, Fieber, Raynaud-Syndrom und

Arthralgien/Arthritis (Fardet et al., 2009, Andras et al., 2020, Andras et al., 2008, Fang et al., 2016, Chen et al., 2001). Für gewisse Erkrankungen wie eine ILD, Fieber und ein Raynaud-Phänomen konnte eine verminderte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer DM mit Malignom-Assoziation gezeigt werden (Andras et al., 2020, Andras et al., 2008, Chen et al., 2001). In unserer Studie konnte für die genannten ND keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Lediglich für die Aussage zu vermehrten Thrombosen bei der MG konnte eine angedeutete Signifikanz gefunden werden. Dieser Sachverhalt ist als Trousseau-Syndrom erstmals 1865 beschrieben worden. Demnach neigen Patienten mit Malignomerkrankungen aufgrund einer tumorinduzierten Koagulopathie zu vermehrten Thromboembolien (Ikushima et al., 2016). Die Häufigkeitsverteilungen in unserem Patientenkollektiv stützen die Aussage, dass eine ILD (hier in Form einer Lungenfibrose), Arthritis und Arthrose und ein Raynaud-Phänomen eher bei Patienten ohne eine Malignom-Assoziation vorkommen. Wohingegen eine Beteiligung der Atemmuskulatur, die sich unter anderem in einer vermehrten Anfälligkeit für Pneumonien zeigen kann, sich eher bei einer DM mit Malignom-Assoziation finden lässt (vergleiche hierzu Tabelle 10 (Zahr and Baer, 2011)).

Malignomerkrankungen. *„In unserem untersuchten Patientenkollektiv wiesen 30,2% eine Malignom-Assoziation auf. Dies deckt sich mit den Angaben aus der Literatur (25-42%) (Fardet et al., 2009). Fünf unserer Patienten wiesen zwei Tumorentitäten auf. Dieser Sachverhalt findet sich ebenfalls bei Stockton et al. und Andrés et al. (Andras et al., 2008, Stockton et al., 2001).“* (Lauinger et al., 2021)

Hill et al. haben in ihrer Untersuchung herausgearbeitet, dass bei DM-Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Tumorrisiko besteht. Das höchste Risiko bestand für Ovarial-, Lungen-, Magen-, Kolon-, Pankreas und Non-Hodgkin Tumore (Hill et al., 2001). Stockton et al. zeigten in ihrer Studienpopulation ein 5-fach erhöhtes Risiko für Lungentumore, ein 12-fach erhöhtes Risiko für Cervixkarzinome und eine 10-fach erhöhtes Risiko für Ovarialtumore bei DM-Patienten (Stockton et al., 2001). Laut Zahr et Baer zählen auch das nasopharyngeale Karzinom (insbesondere in asiatischen Ländern) und

das Mammakarzinom zu häufig vertretenen Tumorentitäten (Zahr and Baer, 2011). „In unserem Kollektiv waren das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom am häufigsten vertreten, gefolgt vom Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom und dem malignen Melanom. In unserer Studie wurde jeder Patient bei dem ein Malignom gefunden wurde, ungeachtet der Entität, zu der MG gerechnet. Somit konnten wir auch seltene Tumorentitäten erfassen. Selten in der Literatur dokumentierte Fälle schließen das Melanom (Tu and Von Nida, 2011, Maoz et al., 1998, Scerri et al., 1994, Liakou et al., 2012), die seltene Kombination aus einer DM und einem CUP-Syndrom (Sonnenblick, 2015) und das Vorhandensein einer DM und einem Meningeom (Almodovar et al., 2012, Gluck et al., 1993) ein.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die meisten Malignome (41,7%) zum Zeitpunkt der DM Diagnose und in den darauffolgenden zwei Jahren (29,2%9 gefunden werden. Diese Zeitfenster werden auch von anderen [Autoren] diskutiert und teils bestätigt (Andras et al., 2008, Sigurgeirsson et al., 1992, Buchbinder et al., 2001, Hill et al., 2001).“ (Lauinger et al., 2021)

Buchbinder et al. berichten von einem höchsten Risiko innerhalb der ersten drei Jahre nach der DM Diagnose während Hill et al. das höchste Risiko innerhalb des ersten Jahres beschreiben (Buchbinder et al., 2001, Hill et al., 2001). Jedoch führen Hill et al. an, dass das Risiko ein Malignom zu entwickeln über den gesamten Zeitraum hin erhöht bleibt und allgemein höher liegt als bei der Normalbevölkerung (Hill et al., 2001). „Dass die Malignome in vielen Fällen um den Zeitpunkt der Diagnosestellung der DM gefunden werden, ist teilweise erklärbar durch die umfangreichere Diagnostik, die betrieben wird, besonders auch durch die bekannte Assoziation zu Malignomen bei der DM (Qiang et al., 2017).“ (Lauinger et al., 2021)

Je nach Tumorentität und Zeit zwischen der ED des Malignoms und der DM wurde die DM in unserer Studie durch die klinisch tätigen Ärzte als paraneoplastisch oder als DM mit unklarer Malignom-Assoziation deklariert. Von den 24 Malignomen wurde bei acht ein unklarer Zusammenhang postuliert. Folgt man der Einteilung nach Andras et al., bei denen unabhängig von der Tumorentität vor allem der Diagnosezeitpunkt der DM und des Malignoms wichtig

sind, so wären es fünf unklare Fälle gewesen (Andras et al., 2020, Andras et al., 2008). Die Einteilung in eine paraneoplastische DM und eine DM mit Malignom-Assoziation ist in der Literatur nicht klar definiert und ein Konsens wäre wünschenswert.

4.2 Diagnostische Parameter

Laborparameter. *„Einen statistisch signifikanten Unterschied der Häufigkeitsverteilung fanden wir für die GPT-Erhöhung ([MG]: 88,2% [vs. NMG]: 58,1% [...]). Unsere Daten legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, im Rahmen einer DM bei einer initialen GPT-Erhöhung ohne Therapie-Assoziation auch eine DM mit Malignom-Assoziation zu haben. Dem widersprechen die Ergebnisse, die Lu et al. in ihrer Metaanalyse beschrieben haben, demnach kommt eine GPT-Erhöhung wahrscheinlicher bei der [NMG] vor (Lu et al., 2014). Als Grundlage dienten hier drei Studien, (Prohic et al., 2009, Lee et al., 2006, Fardet et al., 2009). Statistisch signifikant konnten unter diesen drei Studien nur Prohic et al. [in ihrer Population mit 32 DM-Patienten] zeigen, dass Malignom-Patienten im Mittel einen höheren GPT-Wert haben [(MG: 168,5U/l vs. NMG: 119,9U/l)], jedoch auch, dass beide Gruppen eine GPT-Erhöhung zeigen (Prohic et al., 2009).“ (Lauinger et al., 2021) Auch bei unseren Daten zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend von einem höheren GPT-Wert bei der MG und ebenfalls eine mediane GPT-Erhöhung in beiden Gruppen (MG: 80,0U/l vs. NMG: 55U/l). „Fardet et al. [berichteten] in ihrer Studienpopulation mit 121 DM-Patienten], dass erhöhte GPT-Werte [(40-200U/L)] eher für eine DM mit Malignom-Assoziation sprechen, während Werte >200U/l eher nicht bei der [MG] zu finden sind (Fardet et al., 2009).“ (Lauinger et al., 2021) Auch bei unserer Kohorte zeigte sich, dass eine GPT-Erhöhung >200U/l (statistisch nicht signifikant) häufiger bei der NMG festgestellt wurde. „Lee et al. [führten in ihrer Studie mit 16 DM-Patienten] an, dass Nicht-Malignom-Patienten im Mittel höhere GPT-Werte haben als Malignom-Patienten, wobei der Mittelwert der Malignom-Patienten im Normbereich liegt (Lee et al., 2006). Die Befunde sind in der Literatur sehr heterogen. Zum einen mag das an den unterschiedlichen Populationsgrößen liegen, zum anderen daran, dass unterschiedliche Werte*

(Mittelwert vs. Median) verwendet wurden. In den wenigsten Arbeiten [wurde] darauf eingegangen, ob die GPT initial oder im Verlauf erhöht war, lediglich Lee et al. gaben dies an (Lee et al., 2006).“ (Lauinger et al., 2021) Ein weiterer Grund für diese Heterogenität könnte sein, dass zunächst versucht wurde überhaupt Risikofaktoren für eine DM mit Malignom-Assoziation zu identifizieren. „Als Aussage kann festgehalten werden, dass eine GPT-Erhöhung eine [wichtige] Rolle [in der Diagnostik der MG] spielen könnte, es hierzu jedoch zu wenig Daten gibt.“ (Lauinger et al., 2021)

In unserer Studie wurden noch weitere Laborwerte untersucht, für die sich keine statistische Signifikanz ergab. „[...] Nicolétis et al. [konnten] für einen [NLR]-Wert $\geq 5,5$ eine positive Assoziation zwischen DM/[PM]-Patienten und Malignomen zeigen, [daher nahmen wir diesen Wert in unsere Analyse auf] (Nicoletis et al., 2020). Unsere Daten ließen hierzu jedoch keine statistisch signifikanten Aussagen zu. [...]

Limitierend muss angeführt werden, dass es sich bei unserer Untersuchung um eine retrospektive Datenanalyse handelt. Neue Forschungsergebnisse können nur allmählich in den klinischen Alltag integriert werden. Ebenso sind Daten bei retrospektiven Analysen meist nicht vollständig, was man in unserer Auswertung besonders an den fehlenden Labordaten [...] erkennen kann. So wurde in dem von uns untersuchten Zeitraum erst in den letzten Jahren die Bestimmung von Antikörpern, sofern verfügbar, routinemäßig veranlasst und fehlen somit weitgehend für unsere Analyse.“ (Lauinger et al., 2021) Die Bestimmung von AAK

hat sowohl eine diagnostische als auch prognostische Funktion. Dass bei der Bestimmung der ANAs auf HEp2-Zellen mehr Proben positiv waren als bei der Bestimmung mittels Enzymimmunoassays, lässt sich aus der Tatsache erklären, dass die Bestimmung auf HEp2-Zellen sensitiver, jedoch weniger spezifisch, ist.

Pathologie Befunde und apparative Diagnostik. Die Häufigkeitsverteilungen in unserem Patientenkollektiv waren bezüglich der Pathologie Befunde und der apparativen Diagnostik nicht signifikant. Ersichtlich ist, dass eine dermatohistopathologische Untersuchung routinemäßig erfolgte und eine DM hiermit auch in Zusammenschau der Klinik detektiert werden konnte (n=37; N=42), während eine Muskelbiopsie nur sehr selten durchgeführt wurde (n=12;

N=63). Die Muskelbiopsie ist ebenso wie die Hautbiopsie eine wichtige Untersuchung, wenn es um die Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen geht, hier insbesondere um die Abgrenzung zu anderen neuromuskulären Erkrankungen. Zudem stellt sie ein wichtiges Diagnosekriterium dar (Sunderkotter et al., 2016). Die dermatohistologische Aufbereitung hat jedoch den entscheidenden Vorteil, dass sie im Gegensatz zur Muskelbiopsie weniger invasiv und die Biopsatstelle wesentlich leichter zu erreichen und zu identifizieren ist. Das mag ein Grund sein, warum Muskelbiopsien nicht regelhaft durchgeführt wurden. Ein weiterer Grund könnte sein, dass bei typischen Hautbefunden auf eine Muskelbiopsie verzichtet werden kann (Lundberg et al., 2017, Sunderkotter et al., 2016).

4.3 Klinische Parameter

Hautbeteiligung. *„In unserer Studie deutete das Vorhandensein von Gottron’schen Zeichen, typischen Erythemen zentrofazial und typischen Erythemen an Oberarmen und/oder Unterarmen auf eine [statistisch signifikant] erhöhte Wahrscheinlichkeit hin, eine DM mit Malignom-Assoziation zu haben.“* (Lauinger et al., 2021) Das Vorhandensein von Juckreiz sprach hingegen eher dafür, an einer DM ohne Malignom-Assoziation erkrankt zu sein. *„Auffällig in der Literaturrecherche war der heterogene Nomenklaturgebrauch der Hautbefunde.“* (Lauinger et al., 2021)

Gottron’sche Papeln/Gottron’sche Zeichen. *„[In der Literatur] wird oftmals entweder von Gottron’schen Zeichen oder Gottron’schen Papeln gesprochen, selten gibt es eine Unterscheidung wie bei Sontheimer (Sontheimer, 2002) oder dem Scoring-System des Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) (Anyanwu et al., 2015). Bohan und Peter sprechen [in ihrem Artikel von 1975] von Gottron’schen Zeichen, diese beschreiben sie [...] an den Streckseiten der Metakarpophalangeal- und Interphalangealgelenken. Daneben sei eine Beteiligung der Knie, Ellbogen und medialen Fußknöcheln möglich (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b). Sontheimer hingegen spricht von Gottron’schen Papeln, welche „Papeln/Plaques auf den Metakarpophalangeal- und Interphalangealgelenken“ sind, während*

Gottron'sche Zeichen jene „Erytheme an den Streckseiten der Knöchel, Ellbogen, Knie, oder der medialen Malleoli“ seien (Sontheimer, 2002). Demnach gibt es bei Bohan and Peter nicht die Unterscheidung zwischen Gottron'schen Papeln und Gottron'schen Zeichen (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b). Spätere Studien berufen sich auf die Einteilung ihrer Patienten nach Bohan and Peter, verwenden aber den Begriff der Gottron'schen Papeln, den es bei Bohan and Peter so nicht gibt. Dies findet sich beispielsweise bei András et al. (Andras et al., 2020) oder Fardet et al. (Fardet et al., 2009).“ (Lauinger et al., 2021)

Für unsere Studie haben wir die Unterteilung von Sontheimer aufgrund der Genauigkeit der Angaben gewählt.

„Fang et al. konnten statistisch signifikant in ihrer univarianten Analyse zeigen, dass Malignom-Patienten [(33 Patienten: 26 DM-Patienten, 7 PM-Patienten)] mit höherer Wahrscheinlichkeit Gottron'sche Zeichen aufweisen als die [NMG (159 Patienten: 60 DM-Patienten, 61 PM-Patienten, 16 juvenile PM/DM-Patienten und 22 Overlap-Syndrom-Patienten)]. In ihrer multivarianten Analyse ließ sich dieses Ergebnis nicht mehr reproduzieren (Fang et al., 2016). Fang et al. beschrieben jedoch nur Gottron'sche Zeichen und trafen keine Unterscheidung gegenüber Gottron'scher Papeln. Die Vergleichbarkeit mit der genannten Studie ist zudem eingeschränkt durch die Wahl der Studienpopulation, die sowohl Patienten mit [PM] einschließt, als auch mit juveniler DM und Overlap-Patienten, im Gegensatz zu unserer [Auswertung], in der wir bewusst diese Fälle nicht eingeschlossen haben. Auch András et al. haben in ihrer Studie von [2020] signifikant zeigen können, dass Gottron'sche Papeln statistisch signifikant häufiger bei der [MG (43 Patienten, DM/PM Ratio 2,31:1)] zu finden sind, als bei ihrer Vergleichsgruppe [(43 Patienten, DM/PM Ratio 0,87:1)] (Andras et al., 2020). In der Studie von András et al. von 2008 wurde noch zwischen Gottron'schen Zeichen und Gottron'schen Papeln unterschieden, in der Studie von [2020] jedoch nicht mehr (Andras et al., 2008, Andras et al., 2020).“ (Lauinger et al., 2021)

Heliotropes Erythem/ typische Erytheme. Ähnliche Nomenklatorschwierigkeiten finden sich für das heliotrope Erythem, beziehungsweise den Erythemen im Gesichtsbereich. *„In unserer Studie haben wir auf Basis der klinischen Dokumentation unterschieden zwischen dem heliotropen Erythem, mit dem ein*

Erythem um die Periorbitalregion und an den Augenlidern gemeint war und einem zentrofazialen Erythem.“ (Lauinger et al., 2021) Ein typisches Erythem bedeutete hier, in Anlehnung an Sontheimer, ein Erythem, oftmals livid-rötlich bis lilafarben mit oder ohne ödematöser Schwellung, Hyperkeratosen, Pigmentveränderungen oder teleangiektatischen Veränderungen (Sontheimer, 2002). *„Für die vermehrte Häufung des zentrofazialen, typischen Erythems bei [der MG] konnten wir einen statistisch signifikanten Wert ($p=0,036$) errechnen. Für das heliotrope Erythem allein und in Kombination mit dem zentrofazial, typischen Erythem ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der zwei Gruppen zeigen.“* (Lauinger et al., 2021) In der Literatur wurde zum einen das heliotrope Erythem/Zeichen als ein periorbitales Erythem beschrieben, zum anderen gab es jene Autoren, die eine Unterscheidung vornahmen und bei denen es sowohl ein (heliotropes) Erythem im Gesichtsbereich gab, als auch ein heliotropes Erythem periorbital. Zu ersteren gehören Bohan und Peter (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b), Mainetti et al. (Mainetti et al., 2017), die Klassifikationkriterien der EULAR/ACR (Lundberg et al., 2017) und Findlay et al. (Findlay et al., 2015). Zu den Autoren, die eine Unterscheidung vornehmen, gehören Sontheimer (Sontheimer, 2002), das Scoring-System CDASI (Anyanwu et al., 2015), Fardet et al. (Fardet et al., 2009) und Didonda et al. (Didona et al., 2020a). Bei Callen und Wortmann (Callen and Wortmann, 2006), Jordan und Zierz (Jordan and Zierz, 2014) und dem Dermatomyositis Update von Schlecht et al. (Schlecht et al., 2020) lässt sich nicht ableiten, ob eine Unterscheidung vorgenommen wurde oder nicht. Auch hier zeigen sich relevante Nomenklaturunterschiede wie bereits bei den Gottron'schen Papeln und Gottron'schen Zeichen beschrieben.

„Eine Studie, die einen signifikanten Unterschied [mit einer Häufung des] heliotropen Erythems bei Malignom-Patienten zeigen konnte, war jene von Fang et al. (Fang et al., 2016).“ (Lauinger et al., 2021) Aus der Studienbeschreibung wird jedoch nicht klar, ob hiermit ein Erythem im Gesichtsbereich oder ein periorbitales Erythem gemeint ist oder sogar beides. *„Statistisch nicht signifikante Unterschiede konnten Fardet et al. (Fardet et al., 2009) und Chen et al. (Chen et al., 2001) zeigen.“* (Lauinger et al., 2021) Sie nahmen eine Unterscheidung zwischen einem *„periorbital erythema“* (Fardet et al., 2009), beziehungsweise

„*heliotrope sign*“ (Chen et al., 2001), und einem „*heliotrope erythema*“ (Fardet et al., 2009) beziehungsweise „*skin erythema*“ (Chen et al., 2001) vor. Der uneinheitliche Gebrauch der Nomenklatur erschwert so die Verwendung sehr eindrücklicher und leicht zu erhebender Hautbefunde als klinisches Kriterium für die Unterscheidung zwischen MG und NMG.

„*In der Literatur finden sich bis heute nach unserem Wissen keine statistisch signifikanten Aussagen zur Häufigkeit von Erythemen an Oberarmen und/oder Unterarmen in Bezug auf eine [MG und NMG] von DM-Patienten oder allgemein Myositis-Patienten.*“ (Lauinger et al., 2021) Das Kriterium bildet ein Nebenkriterium nach Sontheimer (Sontheimer, 2002), wird jedoch in der Auflistung nicht explizit erwähnt und könnte ein Untersuchungskriterium für neue Studien sein. Auch in der Studie von Didona et al. wird nochmals deutlich, „*dass die bekannten Klassifikationskriterien einer Überarbeitung [und Ergänzung] bedürfen. [Sie] „führen an, dass die Hautsymptome für die Diagnose einer DM eine herausragende Rolle spielen (Didona et al., 2020b).*“ (Lauinger et al., 2021) Juckreiz. „*Wir konnten in unserer Studie statistisch signifikant zeigen, dass Juckreiz gehäuft bei der Gruppe der [NMG] vorkommt. In vielen Publikationen spielt der Juckreiz eine diagnostische Rolle, wobei in der Übersicht nicht klar ist, ob er für oder gegen eine Malignom-Assoziation spricht.*“ (Lauinger et al., 2021) Andras et al. untersuchten in ihrer Studie von 2008 mit einem Patientenkollektiv von 103 DM-Patienten die Symptome Ulzeration und Juckreiz. Hierfür ergab sich ein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen den beiden Gruppen, die Symptome waren in der MG häufiger. „*Jedoch wurde das Symptom des Juckreizes zusammen mit Ulzerationen untersucht (Andras et al., 2008). Phänomenologisch jucken Ulzerationen nicht, sondern schmerzen. Da diese per se einen aggressiveren Prozess darstellen und gehäuft im onkologischen Setting beobachtet werden, ist es denkbar, dass das Zusammenfassen der Symptome Juckreiz und Ulzeration zu einem Bias geführt haben könnte.*“ (Lauinger et al., 2021) Auch Gallais et al. zeigten in ihrer Studie mit 32 DM-Patienten (9 Malignom-Patienten, 23 Nicht-Malignom-Patienten), „*dass Juckreiz ein statistisch signifikanter prädikativer Faktor sei, um ein Malignom zu entwickeln (Gallais et al., 1996). Wohingegen Kim et al. [in ihrer Studie mit 191 DM-*

Patienten von denen 118 Malignom-Patienten waren,] keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen konnte.“ (Lauinger et al., 2021) Es wurde jedoch in dieser Studie beschrieben, dass mehr als 90% der DM-Patienten Juckreiz-Symptome hatten und dass dieses Symptom mit der Krankheitsaktivität zusammenhing, aber nicht mit der Krankheitsschwere (Kim et al., 2018). Laut Shirani et al. scheint das Symptom des Juckreizes klinisch sehr häufig bei DM vorzukommen, es gäbe hierzu jedoch zu wenig publizierte Literatur (Shirani et al., 2004). Neben Shirani et al. führt ebenfalls Sontheimer an, dass das Symptom des Juckreizes helfen könnte, DM-Patienten von LE-Patienten zu unterscheiden (Shirani et al., 2004, Sontheimer, 2002). Die Ergebnisse und Aussagen zum Symptom des Juckreizes bezüglich seines Risikowertes sind unterschiedlich. Neuere Daten hierzu wären wünschenswert. Möglicherweise könnte man das Symptom des Juckreizes auch zu den Overlap-Symptomen zählen, die besonders bei Nicht-Malignom-Patienten vorkommen (Zahr and Baer, 2011). In vielen Publikationen spielt der Juckreiz eine diagnostische Rolle, wobei in der Übersicht nicht klar ist, ob er für oder gegen eine Malignom-Assoziation spricht.

Weitere Hautsymptome. In der Literatur wurden weitere Hautsymptome als statistisch signifikanter Risikofaktor für Myositiden mit Malignom-Assoziation gewertet. Hierzu zählen Hautnekrosen und Ulzerationen (Fardet et al., 2009, Prohic et al., 2009, Andras et al., 2008, Basset-Seguin et al., 1990, Lu et al., 2014, Gallais et al., 1996), das V-Sign (Andras et al., 2020), für das sich in unserer Population zumindest eine Tendenz ($p= 0,067$) zeigte und ein periunguales Erythem (Fardet et al., 2009, Lu et al., 2014).

„Eine Aufgabe für [folgende] Studien sollte es sein, auch klinische Eindrücke, die über die Bohan and Peter Kriterien (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b) hinausgehen, zu dokumentieren um so neue Parameter und Faktoren zu identifizieren, die eine Aussage bezüglich der Malignomwahrscheinlichkeit erlauben könnten.“ (Lauinger et al., 2021) Hierzu zählen beispielsweise vesikobullöse Hautveränderungen, wie sie bereits 1951 von Findlay et al. (Findlay et al., 1951) erstbeschrieben wurden. In unserer Population fand sich ebenfalls ein Patient, welcher dieses Zeichen aufwies (Lauinger et al., 2020).

„Genauso wichtig erscheint aber auch die Einhaltung einer einheitlichen Nomenklatur. Nur dadurch werden klinische Befunde erst vergleichbar.

Erwähnt werden sollte zusätzlich, dass zum Teil in klinischen Studien der CDASI Verwendung findet. Vorteile dieses Scores sind seine Objektivität und Verlässlichkeit bezüglich des Outcomes von DM-Patienten, ebenso wie er eine Interpretation und Vergleichbarkeit von Studien ermöglicht (Anyanwu et al., 2015). Ein entscheidender Nachteil für den alltäglichen klinischen Gebrauch besteht jedoch in seiner zeitlichen Aufwendigkeit, weswegen er außerhalb von klinischen Studien und in der Routine selten Verwendung findet.“ (Lauinger et al., 2021)

Muskelbeteiligung. „Bei der Mehrzahl der DM-Patienten kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer Muskelbeteiligung. Sie macht eines der Kriterien von Bohan and Peter aus (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b). Statistisch signifikant zeigte sich die Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur bei der [MG mit einer OR von 4,431]. Dieser Risikofaktor wird in der Literatur häufig unter dem Gesichtspunkt einer Dysphagie und/oder Dysphonie diskutiert (Fang et al., 2016, Trallero-Araguas et al., 2010, Lu et al., 2014, Chen et al., 2001, Andras et al., 2020, Andras et al., 2008, So et al., 2011). Jedoch konnten nur wenige Studien [(Fang et al., 2016, Lu et al., 2014, So et al., 2011)] einen signifikanten Unterschied der Gruppen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit bei der [MG] zeigen.“ (Lauinger et al., 2021) Die Studien untersuchten PM und DM-Patienten zusammen, wobei der DM Anteil in der MG die Mehrzahl ausmachte (78,8% (Fang et al., 2016), 92,0% (So et al., 2011)). Lu et al. führten an, dass sich gerade der Faktor der Dysphagie sehr unterschiedlich verhalte bezüglich seiner Signifikanz. So konnten für eine reine DM-Population keine signifikanten Daten gefunden werden (Lu et al., 2014). In unserer Population ergab sich, vergleichbar mit anderen Studien, eine (statistisch nicht signifikante) Häufung bei der MG für die Symptome der Dysphagie als auch Dysphonie.

4.4 Therapie

Glukokortikosteroide. Bei Patienten mit einer DM ist es ratsam, aufgrund des refraktären Verlaufes, eine Systemtherapie neben rein topischen Maßnahmen zu

initiiieren (Cobos et al., 2020). Goldstandard ist hier die systemische Gabe von GKS, die auch in unserer Population alle Patienten erhielten. Ebenso werden systemische GKS aufgrund ihres schnellen Ansprechens oftmals zuerst gegeben, um die Zeit bis zum Therapieansprechen der Zweittherapie zu überbrücken (Cobos et al., 2020). Eine Monotherapie mit systemischen GKS ist oftmals insuffizient (Chen et al., 2019). In unserer Population war bei nur wenigen Patienten eine Monotherapie mit systemischen GKS ausreichend (MG: 15,8% vs. NMG: 6,8%). In den meisten Fällen musste eine Kombinationstherapie aus mindestens zwei Therapien erfolgen (MG: 78,9% vs. NMG: 88,6%).

Azathioprin. Sowohl in der MG als auch in der NMG erhielten über 75% eine Systemtherapie mit AZA. Ein Grund hierfür konnte die hohe Muskelbeteiligung innerhalb der Gruppen spielen (MG: 89,5% vs. NMG: 84,1%). Laut Oddis werden bei Myositissymptomen am häufigsten AZA oder MTX gegeben (Oddis, 2016).

Methotrexat. MTX wird mit seiner anti-proliferativen und anti-inflammatorischen Wirkung oftmals als first-line Therapie bei DM-Patienten mit Hautsymptomen eingesetzt, sofern diese eine Antimalariatherapie nicht vertragen. Es wirkt auch auf die Muskelsymptome und kann auch bei Patienten mit Gelenkbeschwerden helfen (Cobos et al., 2020). Bei unseren Patienten wurde MTX weniger häufig als AZA angewandt und eher bei der NMG (MG: 5,3% vs. NMG: 25,0%). Bezieht man die Nebenerkrankungen der Patienten mit ein, so ist ersichtlich, dass in der NMG ein größerer Anteil der ND im rheumatologischen und orthopädischen Bereich zu finden waren (MG: 21,1% vs. NMG: 45,5%), was eine mögliche Erklärung für die häufigere Wahl von MTX als Therapie in der NMG sein könnte.

Mycophenolatmofetil. MMF wirkt effektiv gegen die Hautsymptome, Muskelsymptome und gegen eine Lungenbeteiligung bei der DM, da es neben seinem kortisonsparenden Effekt eine Verbesserung der Lungenfunktion erlaubt (Cobos et al., 2020). MMF erhielten mindestens 20% der Patienten innerhalb der MG und NMG (MG: 21,1% vs. NMG: 29,5%). Auch hier erhielten häufiger Patienten aus der NMG MMF. Ein möglicher Zusammenhang könnte die Erkrankung der Lungenfibrose sein, die sich vermehrt in der NMG gezeigt hatte (MG: 0,0% vs. NMG: 13,6%).

Intravenöse Immunglobuline. Die mit hohen Kosten verbundene IVIG-Therapie sollte nur bei refraktären Symptomen der DM, die auf andere Medikamente nicht ansprechen oder bei Patienten die first-line Therapien nicht vertragen, angewandt werden. Jedoch können IVIG selbst als first-line Medikament angewandt werden, sofern eine schwere Form der DM vorliegt (Cobos et al., 2020, Enk et al., 2017, Hadaschik et al., 2020). Bei unseren DM-Patienten erhielten in beiden Gruppen mindestens 50% der Patienten mindestens einen Therapiezyklus mit IVIG. Ob ein Patient eine Therapie mit IVIG erhielt, unterschied sich kaum merklich in der MG und der NMG (MG: 52,6% vs. NMG: 50,0%). Jedoch erhielten die Nicht-Malignom-Patienten durch die mehr als doppelte Anzahl an IVIG-Zyklen eine signifikant höhere Gesamt-Dosis an IVIG. Ein Grund für den vermehrten Einsatz von IVIG bei den Nicht-Malignom-Patienten könnte sein, dass diese mehr zu einem refraktären Verlauf und/oder schweren Symptomen neigen und schlechter auf andere first-line Therapien ansprechen. Wiederum postuliert dieser Sachverhalt auch, dass Malignom-Patienten weniger Therapie bedürfen. Ein Grund hierfür mag sein, dass Malignom-Patienten ihrem Malignom angepasste Therapien erhalten, unter der sich das Malignom im besten Fall zurückbildet. Die so reduzierte Tumorlast wirkt sich oftmals auch positiv auf die Ausprägung der DM aus und kann bis hin zum Verschwinden der Symptome führen (Andras et al., 2020). Wir konnten dies beispielhaft bei einem unserer Patienten zeigen (Lauinger et al., 2020).

Weitere Therapien. Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin werden zur Behandlung der Hautsymptome verwendet, Rituximab vor allem für extrakutane Manifestationen der DM. Für die Behandlung der DM mit CSA, Leflunomid und Cyclophosphamid gilt nur eine reduzierte Evidenz aufgrund der geringe Datenlage (Cobos et al., 2020). Diese Therapieformen wurden bei unseren Patienten ausschließlich bei der NMG eingesetzt. Zu erwähnen ist, dass die Medikation der DM-Patienten individuell je nach Schweregrad der Erkrankung und je nach Symptomen ausgewählt wurde. Außerdem wurde im Verlauf einen Wechsel der Medikation durchgeführt, sofern die Medikation für die Symptome der Patienten nicht ausreichend war.

Nur in wenigen Studien wird die Therapie der DM bezüglich der zwei Gruppen der Malignom-Patienten und der Nicht-Malignom-Patienten untersucht (Andras et al., 2020, Fang et al., 2016). Hierzu gibt es noch erheblichen Forschungsbedarf. András et al. zeigten beispielsweise, dass Nicht-Malignom Patienten (Population aus DM- und PM-Patienten) signifikant öfter eine Therapie mit MTX, AZA und CSA erhalten als Malignom-Patienten (Andras et al., 2020). Dies konnte in unserer Auswertung nicht gezeigt werden. Die Therapie der DM-Patienten stützt sich momentan auf Antimalariamittel, GKS, nicht-steroidale Immunsuppressiva und IVIG. Neue Behandlungen, die gegen spezielle Zellen gerichtet sind, beispielsweise Rituximab und Abatacept, oder auch gegen Zytokine, wie die Januskinase-Inhibitoren Tofacitinib und Ruxolitinib, werden in Studien und Fallserien untersucht (Chen et al., 2019, Cobos et al., 2020). Die meisten nicht etablierten Therapien der DM stützen sich auf einzelne Fallserien oder Fallberichte (Mainetti et al., 2017), während es für die Behandlung mit IVIG bereits aus dem Jahr 1993 von Dalakas et al. (Dalakas et al., 1993) doppel-blind kontrollierte Studienergebnisse gibt. Bis heute ist jedoch die genaue Pathophysiologie der DM nicht verstanden und Chen et al. führten die Überlegung an, ob es nicht äußerst wichtig sei, sowohl die bisher bekannten Therapien besser zu verstehen, als auch die neu entstehenden, um eine bessere Behandlung für Patienten mit refraktären Verläufen zu haben. (Chen et al., 2019). Verläufe konnten in unserer Studie nicht erfasst werden aufgrund der retrospektiven Datenauswertung. Aussagen zur Wirkung der Therapien sind deshalb nur eingeschränkt möglich. Im Allgemeinen gibt es wenige prospektive Studien, die die Therapie bei DM untersuchen, oftmals handelt sich, wie bei unserer Studie, um retrospektive Studiendesigns (Oddis, 2016). In einer prospektiven Studie könnten die Medikation und das Ansprechen der Medikation besser untersucht werden, Goldstandard wäre hier immer noch eine randomisierte doppel-blind kontrollierte Studie.

Obwohl die vorliegende Arbeit einer retrospektiven monozentrischen Analyse entspricht, bietet sie verschiedene Stärken. Zum einen sind die gewonnenen Daten sehr homogen, zum anderen fehlen nur wenige Datensätze, was eine verlässliche Gesamtaussage erleichtert. Lediglich Daten zur

Antikörperdiagnostik weisen Lücken auf, da diese zwischen 2000 und 2013 nicht routinemäßig durchgeführt wurden. Da die Erkrankung der DM selten ist, schätzen wir uns glücklich, eine Population mit 63 Patienten, die allesamt in einem Zentrum zur Nachbehandlung therapiert wurden, untersuchen zu können. Durch diese Behandlung innerhalb eines Zentrums wird eine Verzerrung der Ergebnisse bezüglich einer falschen Diagnose unwahrscheinlicher. Trotz der eher kleinen Population konnten statistisch signifikante Ergebnisse gefunden werden, wie sie bereits in andere Studien untersucht wurden. Schlussendlich ist die Fragestellung der Studie von einer herausragenden klinischen Relevanz um DM-Patienten mit einer Malignom-Assoziation frühestmöglich zu identifizieren und somit schnellstmöglich behandeln zu können. Genauso wird aus der Diskussion klar, dass eine einheitliche Nomenklatur für die Zukunft festgelegt werden sollte.

5 Zusammenfassung

Die Dermatomyositis (DM) gehört zu der heterogenen Gruppe der seltenen idiopathischen, inflammatorischen Myositiden. Oftmals werden deshalb Studienpopulationen gemeinsam unter dem Begriff der Myositiden untersucht. Nur wenige Studien verwenden ein Studiendesign, in dem es möglich ist, die einzelnen Entitäten getrennt zu betrachten. Für die DM wurde in der Vergangenheit ein Zusammenhang mit Malignomen erkannt und gilt mittlerweile als gesichert. Trotzdem sind die Fallzahlen gering.

Die vorliegende Arbeit soll zum einen weitere Daten zur Analyse der seltenen Erkrankung der DM hervorbringen und zum anderen einen Beitrag zur wichtigen Frage liefern, welche Risikofaktoren für eine DM mit Malignom-Assoziation sprechen und welche Faktoren eher gegen eine DM mit Malignom-Assoziation sprechen. Hierfür wurden Daten von DM-Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen aus 15 Jahren retrospektiv analysiert. Es ergaben sich die Gruppe der Malignom-Patienten mit 19 DM-Patienten, die mit der Gruppe der 44 Nicht-Malignom-Patienten mit DM verglichen wurden.

Als statistisch signifikante Faktoren, die für eine DM mit Malignom-Assoziation sprechen sind:

- ein höheres Patientenalter (>52 Jahre, >65 Jahre, ≥75 Jahre)
- eine kürzere Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose
- eine GPT-Erhöhung über den Normbereich (bei Frauen ≥34 U/l, bei Männern ≥50 U/l)
- eine Hautbeteiligung in Form von Gottron'schen Zeichen, zentrofazialen Erythemen und typischen Erythemen an den Oberarmen/Unterarmen
- eine Muskelbeteiligung in Form einer oropharyngealen Beteiligung als Dysphonie und/oder Dysphagie

Folgende statistisch signifikante Faktoren, sprechen für eine DM ohne Malignom-Assoziation:

- ein jüngeres Patientenalter (≤52 Jahre, 40-65 Jahre)
- eine Hautbeteiligung in Form von Juckreiz

- die Notwendigkeit einer höheren Gesamtdosis bei der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg)

In der Literatur finden sich zum Teil ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse für die oben genannten Risikofaktoren, welche jedoch sehr heterogen sind. Kleine Studienpopulationen, wenige prospektive und kontrollierte Studien, eine Zusammenfassung der Populationen als Myositis-Patienten und Nomenklaturunterschiede tragen zur Verzerrung der Ergebnisse bei und lassen sich daher nur bedingt untereinander vergleichen.

Somit sind weitere Studien wünschenswert und notwendig, die eine genauere Aussage, Nomenklatur und eine Vergleichbarkeit der Risikofaktoren in Bezug auf eine DM mit Malignom-Assoziation erlauben.

6 Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation (Lauinger et al., 2021)	26
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Zeitintervalle zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose in Tagen nach Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe aufgeteilt.....	37
Abbildung 3: Grafische Darstellung der relativen Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen, für die ein Zusammenhang zwischen einer Dermatomyositis mit Malignom-Assoziation diskutiert werden nach Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe dargestellt	41
Abbildung 4: Tumorentität mit der absoluten Anzahl des Vorkommens innerhalb der Malignom-Gruppe	44
Abbildung 5: Das Auftreten der Malignome im Bezug zur Erstdiagnose der Dermatomyositis (Lauinger et al., 2021).....	45
Abbildung 6: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der apparativen und pathologischen Diagnostik für die Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe	53
Abbildung 7: Statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung der Hautmanifestationen bei der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe .	56
Abbildung 8: Statistisch nicht signifikante Häufigkeitsverteilung der Hautmanifestationen bei der Malignom- und Nicht-Malignom-Gruppe	56
Abbildung 9: Systemische Therapien und ihre Anwendungshäufigkeit in der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe.....	61

Tabellen

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Einteilung der idiopathischen, inflammatorischen Myositiden nach der 1975 veröffentlichten Version von Bohan und Peter (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b) und der S2k-Leitlinie zu Myositissyndromen der deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2016 (Sunderkotter et al., 2016).....	2
Tabelle 2: Risiken, die in Zusammenhang mit einer Dermatomyositis mit Malignom-Assoziation diskutiert werden, modifiziert nach Zahr und Baer (Zahr and Baer, 2011) und ergänzt (Fardet et al., 2009, Sigurgeirsson et al., 1992, Andras et al., 2008, Lu et al., 2014, Andras et al., 2020, Fang et al., 2016, Nakashima, 2018)	10
Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Klassifikations- und Diagnosekriterien angepasst an Bohan und Peter (Bohan and Peter, 1975a, Bohan and Peter, 1975b)	11
Tabelle 4: Klassifikationskriterien der adulten Dermatomyositis nach der European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology (Lundberg et al., 2017)	12
Tabelle 5: Spezifische Antikörper bei Dermatomyositis mit deren Eigenschaften nach Bodoki (Bodoki et al., 2015) und mit Vorkommenshäufigkeiten ergänzt nach Betteridge and McHugh und Schlecht et al. (Betteridge and McHugh, 2016, Schlecht et al., 2020).....	14
<i>Tabelle 6: Übersicht Systemtherapien bei Dermatomyositis (Cobos et al., 2020, Findlay et al., 2015, Sunderkotter et al., 2016, McGrath et al., 2018, Schmitz and Oster-Schmidt, 2017)</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 7: Vergleich der Antikörpererkennung bei ANA-Screen und CTD-Screen</i>	<i>30</i>
Tabelle 8: Demographische Patientendaten mit untersuchten Alterseinteilungen nach Autorenvorgaben (Fardet et al., 2009, Hill et al., 2001, Stockton et al., 2001, Tang and Thevarajah, 2010) (Lauinger et al., 2021)	36
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der nach Fachgebiet zusammengefassten Nebendiagnosen der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe.....	39

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Malignom- und der Nicht-Malignom-Gruppe bezüglich Erkrankungen, für die ein Zusammenhang zwischen einer Dermatomyositis mit Malignom-Assoziation diskutiert wird	41
Tabelle 11: Charakteristiken der Malignom-Gruppe (Lauinger et al., 2021)	43
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung und Medianunterschiede der Laborwerte für die Malignom- und Nicht-Malignom-Gruppe (Lauinger et al., 2021).....	50
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Zeichen der Hautbeteiligung der Malignom-Gruppe und der Nicht-Malignom-Gruppe in Anlehnung an die Einteilung nach Sontheimer (Sontheimer, 2002) (Lauinger et al., 2021)	55
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Muskelbeteiligung der Malignom- und der Nicht-Malignom-Gruppe (Lauinger et al., 2021)	58
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung und Medianunterschiede der Therapien für die Malignom- und Nicht-Malignom-Gruppe.....	60
Tabelle 16: Mono- und Polytherapiehäufigkeit in der Malignom-Gruppe und Nicht-Malignom-Gruppe.....	62

7 Literaturverzeichnis

- Almodovar R., Lindo D. P., Martin H., Mazzuchelli R., Pardo J., Quiros F. J. & Zarco P. 2012. Dermatomyositis and meningioma in the same patient. *Reumatol Clin*, 8, 87-9.
- Andras C., Bodoki L., Nagy-Vincze M., Griger Z., Csiki E. & Danko K. 2020. Retrospective Analysis of Cancer-Associated Myositis Patients over the Past 3 Decades in a Hungarian Myositis Cohort. *Pathol Oncol Res*, 26, 1749-1755.
- Andras C., Ponyi A., Constantin T., Csiki Z., Szekanecz E., Szodoray P. & Danko K. 2008. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*, 35, 438-44.
- Anyanwu C. O., Fiorentino D. F., Chung L., Dzuong C., Wang Y., Okawa J., Carr K., Probert K. J. & Werth V. P. 2015. Validation of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index: characterizing disease severity and assessing responsiveness to clinical change. *Br J Dermatol*, 173, 969-74.
- Basset-Seguin N., Roujeau J. C., Gherardi R., Guillaume J. C., Revuz J. & Touraine R. 1990. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol*, 126, 633-7.
- Bendewald M. J., Wetter D. A., Li X. & Davis M. D. 2010. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol*, 146, 26-30.
- Betteridge Z. & McHugh N. 2016. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*, 280, 8-23.
- BGA-Beschluss. 2013. Available: <https://www.g-ba.de/beschluesse/1701/> [Accessed 01.11.2020].
- Bodoki L., Nagy-Vincze M., Griger Z. & Danko K. 2015. [Dermatomyositis-specific antibodies]. *Z Rheumatol*, 74, 363-9.
- Bohan A. & Peter J. B. 1975a. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*, 292, 344-7.
- Bohan A. & Peter J. B. 1975b. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*, 292, 403-7.
- Buchbinder R., Forbes A., Hall S., Dennett X. & Giles G. 2001. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*, 134, 1087-95.
- Callen J. P. & Wortmann R. L. 2006. Dermatomyositis. *Clin Dermatol*, 24, 363-73.
- Chen K. L., Zeidi M. & Werth V. P. 2019. Recent Advances in Pharmacological Treatments of Adult Dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*, 21, 53.
- Chen Y. J., Wu C. Y. & Shen J. L. 2001. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol*, 144, 825-31.
- Cho S. K., Kim H., Myung J., Nam E., Jung S. Y., Jang E. J., Yoo D. H. & Sung Y. K. 2019. Incidence and Prevalence of Idiopathic Inflammatory

- Myopathies in Korea: a Nationwide Population-based Study. *J Korean Med Sci*, 34, e55.
- Cobos G. A., Femia A. & Vleugels R. A. 2020. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 21, 339-353.
- Dalakas M. C., Illa I., Dambrosia J. M., Soueidan S. A., Stein D. P., Otero C., Dinsmore S. T. & McCrosky S. 1993. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*, 329, 1993-2000.
- Didona D., Juratli H. A., Scarsella L., Eming R. & Hertl M. 2020a. The polymorphous spectrum of dermatomyositis: classic features, newly described skin lesions, and rare variants. *Eur J Dermatol*, 30, 229-242.
- Didona D., Juratli H. A., Scarsella L., Keber U., Eming R. & Hertl M. 2020b. Amyopathic and anti-TIF1 gamma-positive dermatomyositis: analysis of a monocentric cohort and proposal to update diagnostic criteria. *Eur J Dermatol*, 30, 279-288.
- Enk A., Hadaschik E., Eming R., Fierlbeck G., French L., Girolomoni G., Hertl M., Jolles S., Karpati S., Steinbrink K., Stingl G., Volc-Platzer B. & Zillikens D. 2017. Europäische Leitlinien (S1) für die Anwendung von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges*, 15, 227-238.
- Fang Y. F., Wu Y. J., Kuo C. F., Luo S. F. & Yu K. H. 2016. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 patients. *Clin Rheumatol*, 35, 1977-1984.
- Fardet L., Dupuy A., Gain M., Kettaneh A., Cherin P., Bachelez H., Dubertret L., Lebbe C., Morel P. & Rybojad M. 2009. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*, 88, 91-7.
- Findlay A. R., Goyal N. A. & Mozaffar T. 2015. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*, 51, 638-56.
- Findlay G. H., Price E. A. & Van Rensburg C. R. 1951. Dermatomyositis with vesicular and bullous lesions. *S Afr Med J*, 25, 60-5.
- Gallais V., Crickx B. & Belaich S. 1996. [Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis]. *Ann Dermatol Venereol*, 123, 722-6.
- Gluck Z., Kutsherowsky M., Abraham Z. & Galper I. 1993. Dermatomyositis, carcinoma of colon and meningioma in the same patient. *J Dermatol*, 20, 719-22.
- Greenberg S. A., Pinkus J. L., Pinkus G. S., Burleson T., Sanoudou D., Tawil R., Barohn R. J., Saperstein D. S., Briemberg H. R., Ericsson M., Park P. & Amato A. A. 2005. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol*, 57, 664-78.
- Gunnarsson R., Hetlevik S. O., Lilleby V. & Molberg O. 2016. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 30, 95-111.
- Hadaschik E., Eming R., French L. E., Girolomoni G., Hertl M., Jolles S., Karpati S., Steinbrink K., Stingl G., Volc-Platzer B., Zillikens D. & Enk A. 2020. [European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology]. *Hautarzt*, 71, 542-552.

- Hill C. L., Zhang Y., Sigurgeirsson B., Pukkala E., Mellemkjaer L., Airio A., Evans S. R. & Felson D. T. 2001. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*, 357, 96-100.
- <http://www2.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/index.php>. [Accessed 21.04.2021].
- Ikushima S., Ono R., Fukuda K., Sakayori M., Awano N. & Kondo K. 2016. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*, 46, 204-8.
- Kim H. J., Zeidi M., Bonciani D., Pena S. M., Tiao J., Sahu S. & Werth V. P. 2018. Itch in dermatomyositis: the role of increased skin interleukin-31. *Br J Dermatol*, 179, 669-678.
- Lauinger J., Ghoreschi K. & Volc S. 2021. Characteristics of dermatomyositis patients with and without associated malignancy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 19, 1601-1611.
- Lauinger J., Volc S. & Ghoreschi K. 2020. Bullous skin lesions in a 65-year-old man. *J Dtsch Dermatol Ges*, 18, 266-269.
- Lee S. W., Jung S. Y., Park M. C., Park Y. B. & Lee S. K. 2006. Malignancies in Korean patients with inflammatory myopathy. *Yonsei Med J*, 47, 519-23.
- Levy L., Layher H., McNiff J. M. & Ko C. J. 2018. Dermatomyositis: Histopathologic findings of parakeratosis and dermal edema revisited. *J Cutan Pathol*, 45, 282-285.
- Liakou A. I., Trebing D. & Zouboulis C. C. 2012. Paraneoplastic dermatomyositis associated with metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10, 63-4.
- Lu X., Yang H., Shu X., Chen F., Zhang Y., Zhang S., Peng Q., Tian X. & Wang G. 2014. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9, e94128.
- Lundberg I. E., Tjarnlund A., Bottai M., Werth V. P., Pilkington C., Visser M., Alfredsson L., Amato A. A., Barohn R. J., Liang M. H., Singh J. A., Aggarwal R., Arnardottir S., Chinoy H., Cooper R. G., Danko K., Dimachkie M. M., Feldman B. M., Torre I. G., Gordon P., Hayashi T., Katz J. D., Kohsaka H., Lachenbruch P. A., Lang B. A., Li Y., Oddis C. V., Olesinska M., Reed A. M., Rutkowska-Sak L., Sanner H., Selva-O'Callaghan A., Song Y. W., Vencovsky J., Ytterberg S. R., Miller F. W., Rider L. G., International Myositis Classification Criteria Project consortium T. E. r., The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker S. & Repository 2017. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*, 76, 1955-1964.
- Magro C. M., Segal J. P., Crowson A. N. & Chadwick P. 2010. The phenotypic profile of dermatomyositis and lupus erythematosus: a comparative analysis. *J Cutan Pathol*, 37, 659-71.
- Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B. & Selmi C. 2017. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 53, 337-356.

- Maoz C. R., Langevitz P., Livneh A., Blumstein Z., Sadeh M., Bank I., Gur H. & Ehrenfeld M. 1998. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 27, 319-24.
- Marie I., Hatron P. Y., Levesque H., Hachulla E., Hellot M. F., Michon-Pasturel U., Courtois H. & Devulder B. 1999. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)*, 78, 139-47.
- McGrath E. R., Doughty C. T. & Amato A. A. 2018. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*, 15, 976-994.
- Meyer A., Meyer N., Schaeffer M., Gottenberg J. E., Geny B. & Sibilia J. 2015. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 54, 50-63.
- Mills E. S. & Mathews W. H. 1956. Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. *J Am Med Assoc*, 160, 1467-70.
- Nakashima R. 2018. Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol Med*, 41, 103-112.
- Narla S. & Silverberg J. I. 2020. Multimorbidity and mortality risk in hospitalized adults with chronic inflammatory skin disease in the United States. *Arch Dermatol Res*, 312, 507-512.
- Nicoletis I., Pasco J., Maillot F., Goupille P., Corcia P., Grammatico-Guillon L. & Machet L. 2020. High pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with dermatomyositis/polymyositis predicts an increased risk of cancer. *Eur J Dermatol*.
- Oddis C. V. 2016. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. *J Intern Med*, 280, 63-74.
- Pinal-Fernandez I. & Mammen A. L. 2018. Dermatomyositis etiopathogenesis: a rebel soldier in the muscle. *Curr Opin Rheumatol*, 30, 623-629.
- Prohic A., Kasumagic-Halilovic E., Simic D. & Selmanagic A. 2009. Clinical and biological factors predictive of malignancy in dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23, 591-2.
- Qiang J. K., Kim W. B., Baibergenova A. & Alhusayen R. 2017. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*, 21, 131-136.
- Scerri L., Zaki I., Allen B. R. & Golding P. 1994. Dermatomyositis associated with malignant melanoma--case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*, 19, 523-5.
- Schlecht N., Sunderkotter C., Niehaus S. & Nashan D. 2020. Update on dermatomyositis in adults. *J Dtsch Dermatol Ges*, 18, 995-1013.
- Shirani Z., Kucenic M. J., Carroll C. L., Fleischer A. B., Jr., Feldman S. R., Yosipovitch G. & Jorizzo J. L. 2004. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*, 29, 273-6.
- Sigurgeirsson B., Lindelof B., Edhag O. & Allander E. 1992. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*, 326, 363-7.
- So M. W., Koo B. S., Kim Y. G., Lee C. K. & Yoo B. 2011. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151

- Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*, 38, 2432-5.
- Sonnenblick A. 2015. Carcinoma of unknown primary and paraneoplastic dermatomyositis. *World J Clin Oncol*, 6, 295-8.
- Sontheimer R. D. 2002. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin*, 20, 387-408.
- Sontheimer R. D. 2017. MDA5 autoantibody-another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Transl Med*, 5, 160.
- Stander S., Ludwig R. J. & Thaci D. 2019. [The skin and rheumatism]. *Orthopade*, 48, 905-910.
- Stockton D., Doherty V. R. & Brewster D. H. 2001. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*, 85, 41-5.
- 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 M. C., Wanschitz J. & Wiendl H. 2016. Guidelines on dermatomyositis--excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14, 321-38.
- Tang M. M. & Thevarajah S. 2010. Paraneoplastic Dermatomyositis: A 12-year Retrospective Review in the Department of Dermatology Hospital Kuala Lumpur. *Med J Malaysia*, 65, 138-42.
- Trallero-Araguas E., Labrador-Horrillo M., Selva-O'Callaghan A., Martinez M. A., Martinez-Gomez X., Palou E., Rodriguez-Sanchez J. L. & Vilardell-Tarres M. 2010. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*, 89, 47-52.
- Trautmann C., Abdel-Naser M. B., Soehnchen R., Detmar M. & Orfanos C. E. 1995. [Pre-myopathic versus amyopathic dermatomyositis. 2 personal cases and review of the literature]. *Hautarzt*, 46, 47-52.
- Tu J. & Von Nida J. 2011. Metastatic malignant melanoma and dermatomyositis: A paraneoplastic phenomenon. *Australas J Dermatol*, 52, e7-10.
- Volc-Platzer B. 2015a. [Dermatomyositis-update]. *Hautarzt*, 66, 604-10.
- Volc-Platzer B. 2015b. Measuring cutaneous symptoms of dermatomyositis: an important step towards objective monitoring of disease course and treatment response as a basis for clinical trials. *Br J Dermatol*, 173, 890-1.
- Zahr Z. A. & Baer A. N. 2011. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep*, 13, 208-15.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi und Herrn Dr. med. univ. Sebastian Volc durchgeführt. Die Konzeption der Studie wurde von mir gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi und Herrn Dr. med. univ. Sebastian Volc erstellt. Die Erhebung der Daten und die statistische Auswertung wurde von mir, Julia Lauinger, eigenhändig durchgeführt. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits mit identischem Studienkonzept und Patientenkollektiv als Originalarbeit unter dem Titel „Signifikante Charakteristika von Dermatomyositis-Patienten mit und ohne Malignom-Assoziation“ im „Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ von mir als Erstautorin veröffentlicht. Die Veröffentlichung basiert auf den erhobenen Daten und Auswertungen der vorliegenden Arbeit. Teile der Dissertationsschrift sind wörtlich identisch aus der Originalarbeit übernommen und sind als solche gekennzeichnet. Die andere in Zusammenhang mit dieser Dissertation entstandene Veröffentlichung wurde ebenfalls weitestgehend von mir erstellt. Unterstützung bei der Verfassung der Texte und der Erstellung der Tabellen erhielt ich von Herrn Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi und Herr Dr. med. univ. Sebastian Volc.

Karlsruhe, den _____

9 Veröffentlichungen

In Zusammenhang mit dieser Arbeit entstanden folgende Veröffentlichungen:

J. Lauinger, S. Volc & K. Ghoreschi 2020. Bullous skin lesions in a 65-year-old man. J Dtsch Dermatol Ges, 18, 266-269.

Lauinger J., Ghoreschi K. & Volc S. 2021. Characteristics of dermatomyositis patients with and without associated malignancy. J Dtsch Dermatol Ges.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein großer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi, der mir den Zugang zu dieser Studie ermöglichte und mit Engagement stets zur Seite stand, auch bei den aus dieser Arbeit entstandenen Publikationen.

Herrn Dr. med. univ. Sebastian Volc, dem Betreuer meiner Arbeit, gilt ein ganz besonderer Dank. Er hatte im Laufe der Jahre stets ein offenes Ohr für meine Fragen jeglicher Natur und ist ein großes Vorbild als Arzt und Mensch für mich geworden. Vielen Dank Sebastian, für deine Hilfsbereitschaft, deine Geduld, dein Interesse und die viele Zeit, mit der du mich bis heute unterstützt!

Auch bedanke ich mich bei Herrn Ewald Eipper, der mir viele Stunden Zeit erspart hat durch seine Hilfe bei der Gewinnung der Labordaten.

Ebenso danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern von Herzen bedanken für die jahrelange Unterstützung - ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.