

Rituximab-kezelés hatásossága juvenilis dermatomyositisben

Bodoki Levente dr. ¹, Vincze Melinda dr. ¹, Griger Zoltán dr. ¹, Garan Diána dr. ²,
Constantin Tamás dr. ², Ponyi Andrea dr. ², Dankó Katalin dr. ¹

1 Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

2 Semmelweis Egyetem, Budapest

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. Kezelésükben az utóbbi években egy új biológiai terápiás szer, a rituximab többször hatásosnak bizonyult. Jelen összefoglalás célja a rituximab mint biológiai terápiás szer bemutatása a kezelésben. Szerzők a rituximab-kezelés hatásosságát egy saját esetükön is bemutatják.

KULCSSZAVAK: idiopathiás inflammatorikus myopathiák, biológiai terápia, rituximab

Bevezetés

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás, krónikus, immunmediált betegségek, melyeket progresszív proximális izomgyengeség jellemez. Közéjük tartozik a primer, felnőttkori polymyositis (PM), a primer, felnőttkori dermatomyositis (DM), a gyermekkori (juvenilis) myositis (JPM, JDM), az overlap myositis (OM), a tumorasszociált myositis (CAM), a zárványtestes myositis (IBM) és az egyéb típusú myositis (például nekrotizáló autoimmun myopathia, eosinophil myositis stb.). Ezek multifaktoriális betegségek, etiológiájuk és pontos patogenezisük még nem tisztázott. A diagnózis felállítása mindmáig a *Bohan és Peter* által 1975-ben felállított kritériumrendszer alapján történik [1]. Ide tartozik 1. az izomgyengeség, 2. a pozitív izombiopszia, 3. az izomenzimek emelkedése, 4. az elektromyographián a myopathiás triász megléte és 5. a jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A mindennapi gyakorlatban ezeken túl az állapotfelmérés részét képezheti a mellkasröntgen vizsgálat, a légzésfunkciós vizsgálatok, szükség esetén a HRCT, EKG, a szívultrahang, a nyeletéses röntgenvizsgálat. A kóreredetben mindenképpen felmerül a genetikai tényezők szerepe. Erre utalnak az etnikai különbségek és a HLA-asszociáció is. Az autoimmun eredetet támasztják alá a celluláris és humorális immunitás kóros eltérései. Dermatomyositisben a T-helper mediálta citokin és a B-sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok szerepe a döntő. Mindezek következtében

THE EFFICACY OF RITUXIMAB TREATMENT IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

The idiopathic inflammatory myopathies are systemic, autoimmune diseases characterized by proximal symmetrical muscle weakness. Rituximab, a biological agent has proved to be effective in the treatment of inflammatory myopathies in the last few years. The aim of this summary is to present rituximab, a biological drug in the treatment of inflammatory myopathies. The therapeutic efficacy of rituximab is demonstrated in one of author's patients.

KEYWORDS: Idiopathic inflammatory myopathies, Biological treatment, Rituximab

krónikus gyulladás, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrosis jön létre.

A juvenilis dermatomyositis a kisgyermekek és serdülőkorúak autoimmun betegsége, ami leginkább az izmokat és a bőrt érinti. Átlagosan hétéves korban jelenik meg a betegség, és lányokban valamivel gyakrabban jelentkezik [2]. A betegség jól ismert, karakterisztikus bőrijelei az erythematosus rash az orcákon, ödémával együtt jelentkező vöröses-lilás rash a szemhéjakon, kiemelkedő vörös papulák a kéz-kisízületeinek extensor felszínén, abnormális körömágyi kapillárisok és vörös foltok a könyök, a térd és a boka ízületei felett [3]. Egy 1995-ös brit tanulmány szerint a juvenilis dermatomyositis incidenciája 1,4–2,6/1 millió gyermek [4]. Egy 2003-ban az Egyesült Államokban megjelent cikk pedig 2,5 és 4,1 közé teszi az amerikai incidenciát [5].

A juvenilis dermatomyositis kezelése

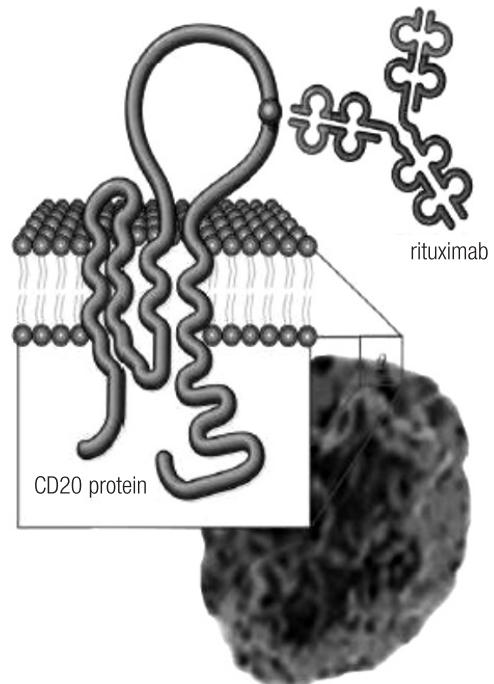
Az irodalomban olvashatunk adatokat arról, hogy néhány esetben az idiopathiás inflammatorikus myopathia magától eltűnik, mintegy visszafejlődik [6, 7], a mindennapi gyakorlatban azonban ezen betegségek kezelése mindig nehéz feladat. Vannak enyhébb és súlyosabb lefolyású formák, de a legfontosabb minden esetben a terápia lehető legkorábbi indítása. Ez az alapbetegség gyógyszeres kezelése és a gyógytorna-kezelés mellett az esetleges szisztémás komplikációk időben történő felismerését és kezelését is jelenti.

Az utóbbi években kidolgozásra kerültek protokollok, melyeket követve a klinikusok szerint a legjobb eredmény érhető el gyermekkori dermatomyositis esetén. Az egyik ezen protokollok közül intravénás methylprednisolone (IVMP) 30 mg/ttkg/nap (maximum 1 g) dózissal indít három egymást követő napon, majd ez a kezelés folytatható hetente egy alkalommal. Lényeges, hogy juvenilis dermatomyositis esetén a szteroidon kívül általában azonnal adunk egyéb immunuszuppresszív gyógyszert is. Ez legtöbbször a methotrexate (MTX), orálisan vagy szubkután adva. Dózisa legtöbbször 15 mg/m² vagy 1 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente egyszer. Harmadik szerként intravénás immunglobulin is adható, 2 g/ttkg dózisban [8]. *Weederburn* és *Rider* 2009-es tanulmánya jó összefoglalást ad a gyermekkori esetek első, másod- és harmadvonali gyógyszereiről, még több szert elhelyezve a kezelési lehetőségek között. Az ő felosztásuk szerint is elsőként kell alkalmaznunk a szteroidokat, a methotrexate-ot, illetve adjuváns kezelésként a hydroxychloroquint, a fényvédelmet, a bőrelváltozások helyi terápiáját és a Ca- és D-vitamin-bevitelt a csontok védelme érdekében. Másodvonali szerként említik az intravénás immunglobulint, a cyclosporin A-t és az azathioprint. A harmadik vonalbeli szerek közé pedig a cyclophosphamid, a mycophenolate mofetil, a tacrolimus, a rituximab és az anti-TNF-alfa ágensek tartoznak [9]. Ezek a standardizált protokollok jelentik tehát a jövőt a juvenilis dermatomyositis kezelésében. Sőt, el kell érünk, hogy a beteg lehetőleg személyre szabott kezelésben részesüljön [10]. Éppen ezért a közelmúltban megalakult az a nemzetközi szervezet, az International Assessment and Clinical Studies Group (IMACS), melynek a myositises betegek, így a myositises gyermekek gondozásának terén rendkívül tapasztalt szakemberek a tagjai. Céljuk, hogy minél többet tudjunk meg a betegség patogeneziséről, prognózisáról és a potenciális új kezelési lehetőségekről [11].

A rituximab mint biológiai terápia szer

A biológiai terápia tudatosan fejlesztett molekulák (monoklonális antitestek vagy fúziós proteinek) alkalmazásával egy-egy patogenetikai támadásponton ható, előre tervezett kezelési eljárást jelent. A támadáspont sokféle lehet – az immunrendszer sokféleségének megfelelően. Így ismerünk a B-sejtek ellen, a T-sejtek ellen, a T-sejt migráció ellen, a komplement rendszer ellen, a TNF-alfa út vonal ellen, az IL-1 receptor ellen és a sejtadhézió ellen ható gyógyszereket.

A rituximab egy egér-humán kiméra CD20-ellenes monoklonális antitest. A B-sejtek felszínén található egy nem glikozilált, 33-35 kDa-os fehérje, a CD20. A rituximab a CD20-hoz kötődve a B-sejtek pusztulását idézi elő [12],[1. ábra]. A rituximabot eredetileg non-Hodgkin lymphomás betegek kezelésére fejlesztették ki, itt már jó ideje sikerrel alkalmazzák. A rituximab első reményt keltő eredményeit természetesen a



1. ábra. A rituximab a B-sejtek CD20 sejtfelszíni markeréhez kötődik

rheumatoid arthritis esetén mutatta. Magyarországon 2006-ban törzskönyvezték TNF- α -gátlókra nem reagáló rheumatoid arthritis második vonalbeli kezelésére (1. ábra) [13, 14].

2007-től kezdve számos központi idegrendszeri és perifériás idegrendszeri, valamint autoimmun patomechanizmusú betegségben, így idiopathiás inflammatorikus myopathiák esetén is vizsgálták a gyógyszer hatékonyságát. *Majmudar* és *mtsai* 2009-ben írnak a rituximab idiopathiás inflammatorikus myopathiákban való alkalmazhatóságáról. Saját betegek közül három esetet említenek: rituximab-kezelés hatására nőtt az izomerő, csökkent a kreatininszint. Elhagyva a szert rosszabbodás jelentkezett, ismét alkalmazva a rituximabot a tünetek ismét javultak. Irodalmi adatok alapján ők is arra mutatnak rá, hogy sikeres lehet sok terápia rezisztens esetben a rituximab-kezelés. Ugyanakkor megemlítik, hogy további kidolgozásra vár a szer pontos dozírozása, az alkalmazás időtartamának kérdése és a szer hosszú távú megbízhatóságának kiértékelése [15]. Szintén 2009-ben *Rios Fernández* és *mtsai* 49 irodalmi esetet tekintettek át. Egyértelműen megállapították, hogy a rituximab egy optimális terápia választási lehetőség gyulladásos myopathiák esetén. Ők is külön kiemelik a további vizsgálatok fontosságát [16]. Leírták a rituximab hatásosságát anti-szintetáz szindróma esetén is, ami a jövő szempontjából kedvező lehet, mert eddig ez a Jo-1-pozitív myositis altípus, elsősorban a vele együtt megjelenő interstitiális tüdőbetegség

miatt szinte mindig rossz prognózissal járt [17, 18]. Több esetben csökkent az anti-Jo-1 szint és mutatkoztak az ILD stabilizálódásának jelei is. *Couderc* és *mtsai* 2009-ben vizsgálták a rituximab hatékonyságát és biztonságosságát. Azt találták, hogy a szer jól tolerálható a betegek számára, illetve – ha nem is minden betegnél, de – valóban javul az izomerő, és csökken a szükséges szteroid mennyisége [19]. A mellékhatásokról szólva elmondható, hogy a mindennapi gyakorlatból ismert az első infúzió után jelentkező láz, tachycardia, szédülés. Ezek a nagyfokú cytokin-kiáramlásnak köszönhetőek, és később már nem ismétlődnek. Ezért kell premedikálni a beteget a rituximab-kezelés előtt: 100 mg szteroiddal, antihisztaminnal és paracetamollal. További mellékhatás még a thrombocytopenia, a mellkasi fájdalom, a légzőszervi infekció, a cystitis, a bőrrythema. *Kosmidis* és *Dalakas* 2010-es tanulmányában [20] szintén összefoglalja a rituximab neurológiai betegségekben való alkalmazhatóságát. Számos betegség mellett megemlítik az idiopathiás inflammatorikus myopathiákat is. Elmondják, hogy kisebb tanulmányok szerint mind a polymyositis, mind a dermatomyositis esetén, ha azok egyik első vagy második vonalbeli szerre sem reagáltak, hasznos lehet a rituximab alkalmazása.

Irodalmi adatok a rituximab juvenilis dermatomyositisben való alkalmazásáról

Gyermekkori dermatomyositises esetek rituximab-kezeléséről is vannak információk az irodalomban. *Levine* már 2005-ben írt a rituximab dermatomyositisben való alkalmazhatóságáról [21]. Hét beteget kezelt rituximabbal, akik közül hatnak hosszú lefolyású, más szerekkkel nehezen vagy nem befolyásolható betegsége volt. Egy beteget a megfigyelés ideje alatt elvesztettek. A betegek négy infúziót kaptak heti váltásban, majd egy évig semmilyen további kezelést a rituximabbal. A tünetek javulását az izomerő változásával és a bőrelváltozások követésével kísérte figyelemmel. Mind a hat beteg jelentős klinikai javulást mutatott a kezelést követően. A maximális javulás az izomerőben az első infúzió utáni 12. héten jelentkezett. A 12. hétre minden betegnél hatékonyan csökkent a B-sejtek száma. Az első év vége előtt a B-sejtek számának emelkedésével négy beteg tapasztalt visszaesést a tüneteiben. Két beteg tünete az egy év alatt végig elviselhetőek voltak, sőt, egyikük a B-sejtek visszatérése után is azt mondta, hogy nem tértek vissza a tüneteire. A rash, a kopaszság, a vitálkapacitás csökkenése, mint további DM-tünetek, szintén javulást mutattak a betegekben. *Cooper* és *mtsai* 2007-ben négy dermatomyositisben szenvedő gyermeket kezeltek rituximabbal. A gyermekek életkora 10–17 év volt. Egy beteg anti-Mi-2-pozitív volt, ő egyéves rituximab-terápia után, különösen izomenzimszintjeiben, javulást mutatott. Egy második rituximab-kúra után 14 hónapig maradványtüneteire voltak, majd egy harmadik kezelést is kapott.



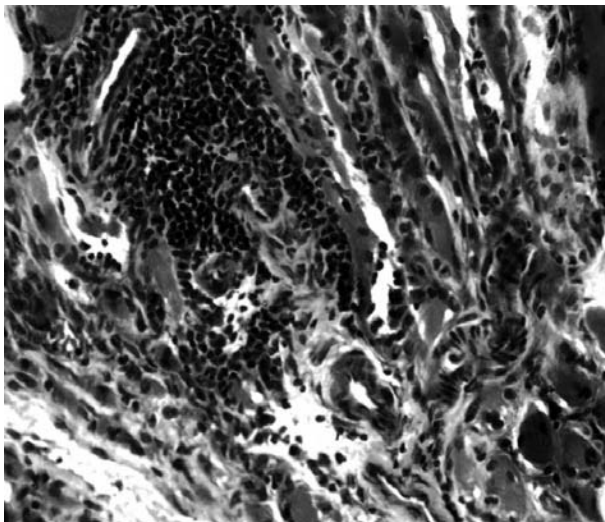
2. ábra. Juvenilis dermatomyositisben szenvedő 16 éves nőbeteg, jobb kezén körömágyi gyulladással

Két, myositis antitest-negatív beteg klinikai javulást mutatott, és elegendőek voltak kisebb szteroiddózisok is a későbbiekben. Végül egy beteg tüneteire rosszabbodtak a rituximab-terápia után [22].

Esetismertetés

A következőkben saját tapasztalatunkat közöljük a rituximab-kezelés hatásosságát illetően. A tizenhat éves nőbeteg 2010 februárjában mindkét oldali kézujjain körömágyi gyulladást, periunguális teleangiectáziát tapasztalt (2. ábra), amely enyhe fájdalommal is járt. Panaszával bőrgyógyászhoz fordulva több alkalommal lokális kortikoszteroid kezelésben részesült. Tüneteire enyhültek, a gyulladós tünetek, mint a duzzanat, a pirosság, visszahúzódtak. 2010 júliusában a beteg mindkét oldali lágycsérve miatt opus történt. Az operáció után egy héttel – addig normál rekonvaleszcenciát követően – korábban nem tapasztalt tüneteire jelentkeztek. Karjait, lábait „igen nehéznek érezte”, nehezen tudta mozgatni. Nem tudott egyedül felkelti az ágyból, nem tudta például a gépjárműajtót becsukni, nem tudott a kádba egyedül beszállni. Öltözködéskor segítségre szorult, nehezen fésülködött. A mindennapi tevékenységek ellátása tehát lehetetlenné vált. Ezenkívül arca mindkét oldalon felpuffadt, térdei, kézfejei bedagadtak, felettük a bőr hyperemiássá vált. Éjszaka többször lábikratáji görcsre ébredt. Hőemelkedése, láza nem volt. További tünetként a szilárd ételek lenyelése gondot okozott, dysphagia jelentkezett. Légzési nehézsége nem volt (2. ábra).

A fent említett anamnézissel 2010 szeptemberében a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorházában vizsgálták. Laboratóriumi értékeiből kiemelendő adatok: CK 23820 U/l, LDH 4010 U/l, GOT 1175 U/l, GPT 492 U/l, RF-negatív, IgG 9,57 g/l, IgA 0,90 g/l, IgM 1,53 g/l. Az elektromyographiás (EMG) vizsgálat myogénkárosodást mutatott. Ezen adatok ismeretében, akut dermatomyositisről lévén szó, intravénás methylprednisolone- (IVMP) kezelést indítottak (1 gramm/nap 3 napig, majd napi 125 mg 2 napig). A bevezetett kezelés látványos javulást nem hozott, a laborértékek a következőképpen módosultak: CK 9150 U/l, LDH 3085 U/l, GOT 580 U/l, GPT 454 U/l. 2010 szeptember végére a beteg a II. számú Gyermekgyógyászati Klinikára került. Mágneses rezonanciás (MRI) vizsgálat készült, az izomszövetre fókuszálva, ez súlyos



3. ábra. Juvenilis dermatomyositisben szenvedő 16 éves nőbeteg izombiopsziája

ödémát mutatott ki. A mellkas computertomographiás (CT) vizsgálata negatív eredményt hozott, a Holter-EKG-vizsgálat sinus tachycardiát mutatott ki. Izombiopszia ekkor még nem történt, a juvenilis dermatomyositis diagnózisa így is definitívnek volt tekinthető. A beteg szérumból kimutatták az antinukleáris antitest- (ANA) pozitivitást, majd később az Mi-2-pozitívítást is. Ezután a terápia is módosításra került. A beteg 3x1 g IVMP-t, majd 2 mg/kg/nap IVMP-t, illetve cyclosporin-A-t (CSA) kapott 5 mg/kg dózisban, illetve szubkután methotrexate-ot (MTX) 20 mg/m² adagban. Mindez a kezelés nem volt hatékony, a beteg szinte teljesen mozgásképtelenné vált. Ágyából felkelni igen nehezen tudott. CK-ja 11420 U/l, LDH-ja 3670 U/l lett. 2010 októberében izombiopszia történt, melynek eredménye: kiterjedt mononucleáris infiltráció és necrosis, perifasciculáris atrophiaival (3. ábra).

A kezelés további intenzifikálása a következőképpen történt. Újabb szteroidlökés 3x1 gramm, 3x500 mg, 3x250 mg, 3x125 mg, majd 2 mg/kg/nap, heti 1x1 gramm IVMP-nal 3 hónapig, majd 1x1 gramm IVMP kéthetente 1 hónapig. Intravénás cyclophosphamid 750 mg/m², összesen hat-szor. Ezenkívül OGYI- és OEP-engedély alapján off-label módon rituximab- (RTX) kezelésben is részesült 2x1 gramm dózisban, két hét különbséggel. 2010 októberének végére CK-értéke 1589 U/L, LDH-értéke 1774 U/l volt. 2010 novemberében CK- és LDH-értéke tovább csökkent, izomereje javult. Per os szteroid adagja ekkor 1,78 mg/ttkg/nap. Még novemberben szteroidadagját 2x32 mg-ra csökkentettük. 2011 áprilisára izomereje jelentősen növekedett, majdnem minden mozgást el tudott végezni. CK-értéke 392 U/l, LDH-értéke 568 U/L. IgG-értéke ekkor 4,88 g/L, IgA 0,47 g/l, IgM 0,36 g/l. A továbbiakban rendszeres kontrollvizsgálatokon a per os szteroid- és a MTX-dózist fokozatosan csökkentettük, javasoltuk a tornát, az úszást, a nordic walkingot. 2011 augusztusára a beteg remisszióba került, a szteroidot elhagytuk, a MTX-dózisa hetente egyszer 25 mg lett. 2012 januárjára 20 mg-ra csökkentettük a MTX-dózist, javasoltuk – fényvédelem mellett – téli sportok, például síelés, korcsolyázás űzését is. Jelenleg a beteg teljesen panaszmentes, izomereje szinte tökéletes (MMT8 értéke 78/80), továbbra is 20 mg MTX-ot szed.

2010-ben, mint említettük, még Mi-2-pozitivitás is igazolódott a betegnél. Ezt mindenképpen érdemes kiemelniük,

mert az Mi-2-pozitív esetek hagyományosan enyhe lefolyásúak. Jelen esetben ez nem igazolódott, hiszen rendkívül súlyos állapotú volt a beteg, és csak igen intenzív terápiára mutatott javulást.

A kezelésben a helyes irányt tehát a cyclophosphamid és a rituximab jelentette. A rituximab „bevetése” látványos javulást hozott a beteg leány állapotában. Általános „aktivitása”, izomereje rendkívüli módon javult, ma már minimális bőrtünetei sincsenek. Minimális, 20 mg-os fenntartó MTX-adagja segítségével kívánjuk megtartani a tartós remisszió állapotát.

Konklúzió

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. Kezelésük, különösen a gyermekkori esetek kezelése, sok esetben nem megoldott, komoly feladat elé állítja a gyakorló orvost. Az új terápiás irányok egyik fő képviselője a biológiai terápiás szerek csoportjába tartozó rituximab. Cikkünkben áttekintettük a gyógyszer inflammatorikus myopathiákban való alkalmazhatóságát, irodalmi példákat hozva a szer gyermekkori lehetőségeire. Végül esetszerűségünkben saját tapasztalatunkat írtuk le, megerősítve az eddig elhangzottakat. A rituximab tehát legtöbbször jól tolerálható szer, amely a többi immunmoduláns terápiára rezisztens esetekben lehet eredményes.

Rövidítések

ANA=antinukleáris antitest, CAM=cancer associated myositis, tumorral társult myositis, CK=kreatin kináz, CSA=cyclosporin-A, CT=computertomographia, DM=dermatomyositis, EKG=elektrocardiographia, EMG=elektromyographia, GOT=glutamát-oxalacetát-transzamináz, GPT=glutamát-piruvát-transzamináz, IBM=inclusion body myositis, zárványtestes myositis, IIM=idiopathiás inflammatorikus myopathia, IVMP=intravénás methylprednisolone, JDM=juvenilis dermatomyositis, JPM=juvenilis polymyositis, LDH=laktát-dehidrogenáz, MAA=myositis asszociált autoantitestek, MRI=mágneses rezonancia képalkotás – Magnetic Resonance Imaging, MSA=myositis specifikus autoantitestek, MTX=methotrexát, NAM=nekrotizáló autoimmun myopathia, OM=overlap myositis, PM=polymyositis, RTX=rituximab

Irodalom

- [1] Bohan, A., Peter, J. B.: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975, 292, 7, 344–347.
- [2] Ponyi, A., et al: Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol 2005, 23, 1, 50–56.
- [3] Patwardhan, A., Rennebohm, R. M., Dvorchik, I., Spencer, C. H.: Is juvenile dermatomyositis a different disease in children up to three years of age at onset

- than in children above three years at onset? A retrospective review of 23 years of single center experience. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012, 20, 10, 34.
- [4] Symmons, D. P., Sills, J. A., Davis, S. M.: The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995, 34, 8, 732–736.
- [5] Mendez, E. P., Lipton, R., Ramsey-Goldman, R., Roettcher, P., Bowyer, S., Dyer, A., Pachman, L. M.: NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003, 15, 49, 300–305.
- [6] Winkelmann, R. K., Mulder, D. W., Lambert, E. H., Howard, F. M., Jr., Diessner, G. R.: Course of dermatomyositis-polymyositis: comparison of untreated and cortisone-treated patients. *Mayo Clin Proc* 1968, 43, 8, 545–556.
- [7] van de Vlekkert, J., Hoogendijk, J. E., Frijns, C. J., de Visser, M.: Spontaneous recovery of dermatomyositis and unspecified myositis in three adult patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79, 6, 729–730.
- [8] Huber, A. M., Giannini, E. H., Bowyer, S. L., Kim, S., Lang, B., Lindsley, C. B., Pachman, L. M., Pilkington, C., Reed, A. M., Rennebohm, R. M., Rider, L. G., Wallace, C. A., Feldman, B. M.: Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62, 219–225.
- [9] Wedderburn, L. R., Rider, L. G.: Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009, 23, 5, 665–678.
- [10] Stübgen, J. P.: Targeted immunotherapy trials for idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol* 2012, 6, 30.
- [11] Miller, F. W.: New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2012, 71, Suppl 2, i82–85.
- [12] Mixalis, L.: Kosmidis and Marinos C. Dalakas. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010, 3, 2, 93–105.
- [13] Amital, H., Szekanez, Z., Szűcs, G., Dankó, K., Nagy, E., Csépany, T., et al.: Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 6, 1155–1157.
- [14] Brodsky, V., Cziráj, L., Géher, P., Hodinka, L., Kárpáti, K., Péntek, M., et al.: Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review. *Orv Hetil* 2007, 148, 40, 1883–1893.
- [15] Majmudar, S., Hall, H. A., Zimmermann, B.: Treatment of adult inflammatory myositis with rituximab: an emerging therapy for refractory patients. *J Clin Rheumatol* 2009, 15, 7, 338–340.
- [16] Ríos Fernández, R., Callejas Rubio, J. L., Sánchez Cano, D., Sáez Moreno, J. A., Ortego Centeno, N.: Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 7, 6, 1009–1016.
- [17] Vandembroucke, E., Grutters, J. C., Altenburg, J., Borsma, W. G., ter Borg, E. J., van den Bosch, J. M.: Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int* 2009, 29, 12, 1499–1502.
- [18] Hak, A. E., de Paepe, B., de Bleecker, J. L., Tak, P. P., de Visser, M.: Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. *Neth J Med*. 2011, 69, 10, 410–421.
- [19] Couderc, M., Gottenberg, J. E., Mariette, X., Hachulla, E., Sibilia, J., Fain, O., Hot, A., Dougados, M., Euler-Ziegler, L., Bourgeois, P., Larroche, C., Tournadre, A., Amoura, Z., Mazières, B., Arlet, P., De Bandt, M., Schaeferbeke, T., Soubrier, M.: Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011, 50, 12, 2283–2289.
- [20] Mixalis, L., Kosmidis and Marinos C. Dalakas: Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010, 3, 93–105.
- [21] Levine, T. D.: Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 601–607.
- [22] Cooper, M. A., Willingham, D. L., Brown, D. E., French, A. R., Shih, F. F., White, A. J.: Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 3107–3111.

Levezés: Bodoki Levente dr. 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond körút 22., telefon: (06-52) 255480, fax: (06-52) 255-218, e-mail: bodoki.levente@gmail.com