

불응성 염증성 근병증 환자에 대한 Rituximab 치료

양지애 · 이상진 · 박준원 · 권현미 · 문진영
고동진 · 장성혜 · 박진균 · 이은봉 · 송영욱 · 이은영

서울대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

Rituximab Treatment for the Patients with Refractory Inflammatory Myopathy

Ji Ae Yang, Sang Jin Lee, Jun Won Park, Hyun Mi Kwon, Jin Young Moon, Dong Jin Ko,
Sung Hae Chang, Jin Kyun Park, Eun Bong Lee, Yeong Wook Song, Eun Young Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective. To assess the efficacy and safety of rituximab (RTX) on disease activity and muscle strength in patients with inflammatory myopathies refractory to conventional therapy.

Methods. Four inflammatory myopathy patients who had been refractory to glucocorticoids, one or more immunosuppressive therapies and intravenous immunoglobulin were treated on an open-label basis. Each patient received two 500 mg doses of RTX 2 weeks apart in one cycle. In one patient who did not respond after the first cycle of RTX, the infusion schedule was modified by the physician. We measured muscle enzyme including CPK, LDH and assessed muscle strength individually to evaluate RTX response. Additionally anti-CD19 antibody was measured.

Results. Three patients responded to the first cycle of RTX treatment with improvements in muscle enzyme and muscle strength, and then maintained physical function over the duration of several infusion cycles. In one patient, muscle enzyme did not decrease after the first cycle of RTX, and a high dose glucocorticoid was given. After modifying the treatment schedule with monthly RTX infusion, his muscle enzyme level and muscle strength improved. Anti-CD19 antibody decreased after RTX generally, but responses were variable. Herpes zoster infection occurred in two patients.

Conclusion. Rituximab may be a therapeutic choice in refractory inflammatory myopathy. However a further trial is needed to confirm the efficacy and prove the safety.

Key Words. Rituximab, Inflammatory myositis

서 론

염증성 근병증은 주로 근육을 침범하는 흔하지 않은 전신 염증성 질환으로, 그 결과 근위부 근력 약화, 근육 효소 상승과 함께 발열, 체중 감소, 피부 발진 등의 근육 외 증상을 동반한다. 이들은 발현 양상, 질병의 발현 나이 및 피부 혹은 근육 조직의 면역 조직학적 소견에 따라 피부근염,

다발성 근염 그리고 봉합체 근염 등으로 나눌 수 있다 (1). 현재까지 염증성 근병증의 치료는 고용량 스테로이드 치료가 선행되며, 이와 함께 질병의 조절 및 스테로이드 사용량 감소를 위해 methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), 그리고 mycophenolate mofetil (MMF) 등의 면역억제제를 사용한다 (2). 또한 삼킴 곤란, 의미있는 체중 감소, 심한

<Received : May 23, 2013, Revised : July 9, 2013, Accepted : July 11, 2013>

Corresponding to : Eun Young Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. E-mail : elee@snu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

피부 발진 및 무력감 등을 가진 환자에서는 intravenous immunoglobulin (IVIG)를 사용할 수 있다 (1).

염증성 근병증은 이들 치료에 대부분 반응 하나, 종종 불응성 증례들이 보고되며 이의 치료에는 메틸프레드니솔론 정주 및 cyclophosphamide (CYC) 충격 요법, 종양괴사인자 억제제, RTX 등을 사용해 볼 수 있다 (1,3-6).

Rituximab은 B세포의 특이 항원인 CD20에 높은 친화도를 보이는 키메라 단클론항체(chimeric monoclonal antibody)로서 (7), 이전 다발성 근염과 피부근염에서 RTX의 효과에 대한 보고들이 있었으나 (6,8-10), 최근 200명의 불응성 염증성 근병증 환자를 대상으로 한 전향적, 이중-맹검, 다기관 연구 The rituximab in myositis study (RIM)에서도 RTX의 치료 효과를 보고하였다 (11). 아직까지 국내에서는 치료 불응성 염증성 근병증 환자에서 RTX로 치료한 예가 보고된 바 없으며, RIM 연구가 최대 44주까지 환자들을 추적 관찰 하기는 하였으나 8주 동안의 비교적 단기 간의 치료 성적을 보고한 결과로, 이에 저자들은 기존 면역 억제 치료에 반응이 없었던 염증성 근병증 환자를 대상으로 RTX를 투여 하였고, 최단 1년에서 최장 7년간에 걸쳐 경과를 관찰하였고 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상 환자

1975년 제정된 Bohan and Peter 진단 기준에 따라 분류된 다발성 근염 및 피부근염 환자로서 (12), 스테로이드와 CYC를 비롯한 기존 면역 억제 치료에 반응이 없는 환자들을 대상으로 하였다(Table 1). 본 연구는 본원 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

투여 방법 및 관찰

대상 환자들에 대한 치료로 임상적으로 질병의 악화가 의심되는 시기, 임상상의 판단하에 RTX 500 mg (375 mg/m²)을 투여 하였다. 환자 1, 2, 3에서는 2주 간격으로 두 차례를 한 주기로 하여 시행하였고, 환자 4는 한번 시행을 한 주기로 하였다. 기존에 투여 중이던 면역 억제제는 중지하였으나, 한 환자에서는 MTX를 유지 하였다. Rituximab 투여 기간 중의 스테로이드와 hydroxychloroquine (HCQ)은 각 환자의 기존 용량을 유지한 이후 환자 개인의 상태에 따라 스테로이드 양을 조절하였고, 개인의 약물 사용력, 활성도 및 전신 상태에 따라 가장 적절한 시기에 유지요법을 시작하였다. Rituximab 투여 중의 이상 반응을 방지하기 위하여 전처치로서 아세트아미노펜(650 mg 경구), 클로로페니라민(4 mg 정주), 메틸프레드니솔론(100 mg 정주)을 투여하였다.

질환에 대한 평가

Rituximab 투여에 따른 질환의 활성도 및 반응의 평가를 위하여 1~2개월 간격으로 근육 효소, 염증 수치 측정 및 신체 검진을 통해 근력을 측정하였다. 이와 함께 이상 반응 발생을 관찰하기 위해 적절한 문진과 함께 일반 혈액검사, 적혈구 침강 속도, 간, 신기능 검사를 정기적으로 실시하였다. 또한 몇몇 환자에서는 RTX 투여에 따른 림프구의 변화를 확인하기 위하여 항-CD 19 항체를 이용한 유세포 분석(flow cytometry)을 실시하였다.

중례

환자 1: 간 기능 검사 이상 및 근위부 근력 약화 주 소로 본원 내원하였다. 피부 병변, 근육 효소 상승, 근전도 검사 및 근육 조직 검사 양성으로 피부근염이 진단되었다. 당시

Table 1. Baseline characteristics of the inflammatory myositis patients

Patient	Underlying disease	Sex/ Age	Disease duration	Disease manifestation	Previous medication	Concomitant medications	Therapy after RTX	Number of RTX course/ dosages interval	Remission (months)	Response
1	DM with lung	F/39	8 yrs	Muscle weakness, Skin findings	PDS, MTX, AZA, IVIG	PDS	PDS	3/500 mg ×2 weeks	56	Y
2	PM	M/46	8 yrs	Muscle weakness	PDS, AZA, MTX, IVIG	PDS, MTX	PDS, MTX	2/500 mg ×2 weeks	10	Y
3	DM with lung, pharyngeal involvement	F/49	3 yrs	Muscle weakness, Skin findings, Dysphagia	MTX, CYC, IVIG, mPD →PDS	PDS	PDS, AZA, MTX, HCQ	1/500 mg ×2 weeks		Y
4	PM with pharyngeal involvement	M/45	3 yrs	Muscle weakness, Dysphagia	mPD→PDS, CYC, IVIG	PDS, Steroid pulse (solumedrol 500 mg for 3 days)	PDS, MTX	1/500 mg ×2 weeks 4/500 mg ×monthly		Y (delayed)

AZA: azathioprine, CYC: cyclophosphamide, HCQ: hydroxychloroquine, IVIG: intravenous immunoglobulin, MMF: mycophenolate mofetil, mPD: methylprednisolone, MTX: methotrexate, PDS: prednisolone, Y: yes, I: indeterminate.

하지 근력 grade 2였으며, CRP 2.38 mg/dL (정상치 0~0.5), AST/ALT 1,090/661 IU/L (정상치 0~40), CK 16,126 IU/L (정상치 20~270), LDH 2,282 IU/L (정상치 100~225), myoglobin 6,299 ng/mL (정상치 17.4~105.7)이었다. 항 Jo 1 항체 양성이었으며, 가슴 전산화 단층 촬영에서 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴이 의심되었다. 이에 피부근염의 폐 침범으로 진단하여 메틸프레드니솔론 1 mg/kg로 치료를 시작

하였으며, 이후 MTX를 추가하였다. 하지만 환자 근육 효소는 감소하는 반면 주관적인 증상 호전없이 MTX 불응성으로 판단하여 중단하고 AZA로 변경 하였으며, IVIG (400 mg/kg, 5일) 치료를 시작하였다. IVIG 다섯 주기 진행한 이후 근육 효소가 증가하여 RTX으로 치료 변경하였다. Rituximab 세 주기 치료 이후, 피부병변, 근력, 근육 효소및 가슴 전산화 단층 촬영 소견 완전히 호전되었고(Figure 1A,

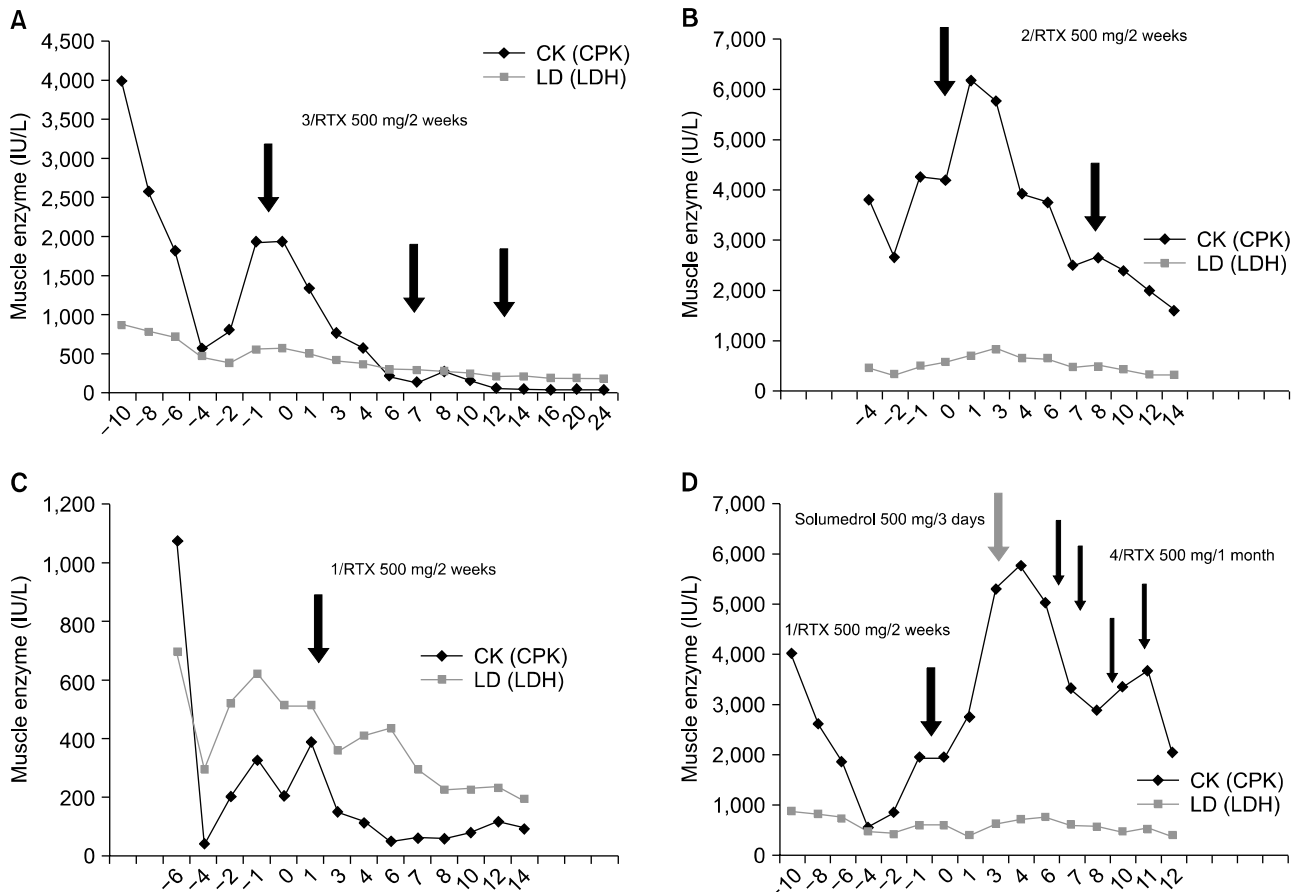


Figure 1. Serum levels of muscle enzyme (CPK, LDH) at baseline and during follow-up. (A) In patient 1, (B) In patient 2, (C) In patient 3, (D) In patient 4 (Arrow RTX infusion, total RTX cycle/dose/interval of two infusion).

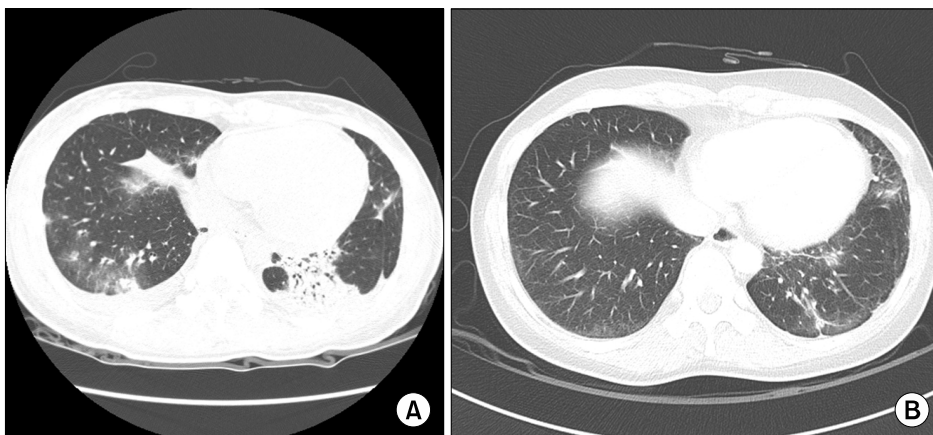


Figure 2. (A) Chest CT on initial presentation shows patchy consolidation on bilateral lower lung field considering BOOP reaction due to DM in Patient 1. (B) Improved lung lesion of CT scan after RTX treatment.

2), 정상으로 유지 되어 현재 완전 반응으로 약물 치료 없이 외래 추적 중이다(Table 1).

환자 2: 근위부 근력 약화를 주소로 시행한 검사상, 근육 효소 상승, 근전도 검사 및 근육 조직검사 양성 소견으로 다발성 근염이 진단되었다. 이후 프레드니솔론 (30 mg/일) 으로 치료 시작하였고, 프레드니솔론 2.5 mg/일의 용량까지 감량 하였으나, 감량하면서 근육 효소 점차 상승하여 AZA, MTX까지 추가하여 사용하였다. 이후 본원에 내원 하였으며, 당시 CRP 0.04 mg/dL, AST/ALT 133/98 IU/L, CK 3794 IU/L, LDH 467 IU/L 확인되었다. 양측 상하지 근력은 모두 grade 4로 측정되었다. 이에 IVIG 네 차례(1 g/kg, 2일) 투여 받았다. 하지만 근육 효소가 지속적으로 상승하고, 근력 약화가 다시 진행하였다. 또한 이전 근육 조직검사서 B 세포가 주로 관찰 되었던 점을 고려하여 (Figure 3), RTX를 투여하기로 하였다. 1차 투여와 함께 환자 주관적인 증상이 호전되며 근력 정상화와 함께 근육 효소가 감소되었고(Figure 1B), 이에 한차례 RTX 추가 투여 이후 현재 유지 요법으로 프레드니솔론(7.5 mg/일), MTX (17.5 mg/주) 사용 중이다(Table 1, Figure 1B).

환자 3: 피부 병변을 주소로 시행한 검사에서, 근육 효소 상승, 근전도 검사 양성 소견으로 피부근염 진단 하에 MTX (10 mg/주)로 치료 시작하였다. 이후 근력 약화와 고형식 삼킴곤란이 진행하여 본원 내원하였으며, 검진 시 양측 상하지 근력 모두 grade 3였으며, CRP 1.87 mg/dL, AST/ALT 130/60 IU/L, CK 1,078 IU/L, LDH 704 IU/L, aldolase 10.8 U/L (정상치 7.6 이하) 소견이었다. 가슴 전산화 단층 촬영에서 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴 의심되는 소견 관찰되었고, 외부 병원 검사상 항 핵 항체 및 항 Ro2 항체 양성으로 확인되었다. 근육 조직검사는 시행하지 않았다. 피부근염의 폐 침범으로 판단하여 메틸프레드니솔론 1 mg/kg로 사용 시작하였으며, CYC (1 g/일)으로 충격 요법

을 시행 하였다. 동시에 후두근 근전도에서도 염증성 근병증에 합당한 소견이 확인되면서 IVIG (400 mg/kg, 5일)를 사용하였다. 하지만 다섯 주기의 IVIG 및 스테로이드 치료에도 삼킴 곤란이 호전 없어, RTX 주사를 시행하였다. 이후 프레드니솔론을 감량하면서 AZA를 추가로 사용하다 백혈구 감소증으로 AZA은 중단하였고, MTX, HCQ 유지 중이다. 치료 이후 환자의 근력은 grade 5까지 회복되었고, 근육 효소 수치 역시 지속적으로 감소 중이다(Table 1, Figure 1C).

환자 4: 진행하는 근위부 근력 약화 및 고형식 삼킴곤란을 주소로 시행한 검사상, 근육 효소 상승, 근전도 검사 및 근육 조직 검사 양성 소견으로 다발성 근염이 진단되었다. 당시 양측 상하지 근력 모두 grade 3였으며, 검사에서, ESR 44 mm/hr (정상치 0~9), CRP 4.11 mg/dL, AST/ALT 276/375 IU/L, CK 9,129 IU/L, LDH 1,114 IU/L, myoglobin

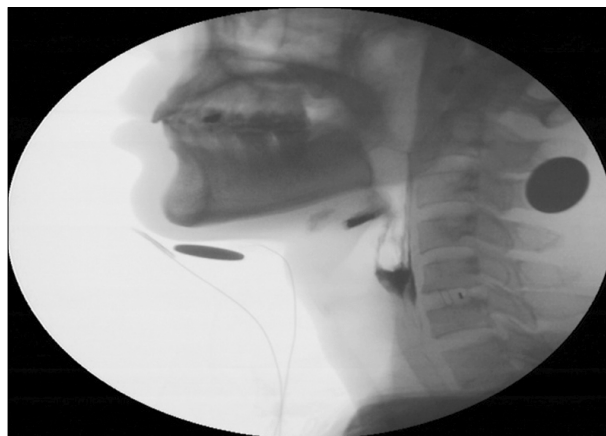


Figure 4. Video fluoroscopic swallowing study (VFSS) finding shows pyriform sinus residue and incomplete clearing in patient 4.

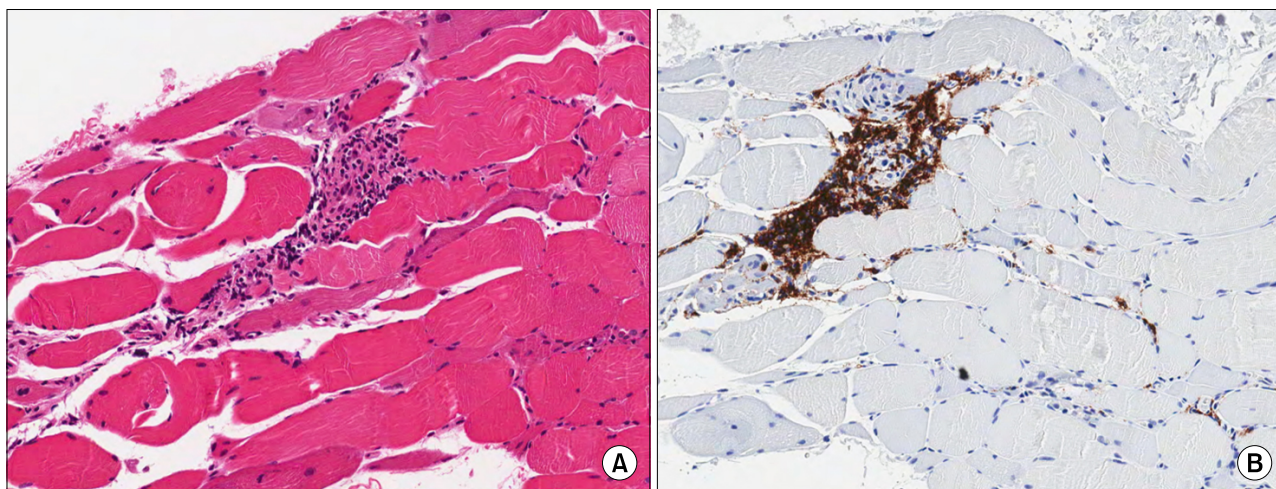


Figure 3. In patient 2, immunohistochemical studies performed on affected muscle biopsy. (A) Hematoxylin and eosin stain, magnification $\times 200$ (B) CD20 indicating B lymphocyte staining are positive in perivascular area $\times 200$.

2,264 ng/mL 소견이었다. 또한 비디오 투시하 연하곤란 검사에서 인두와 후두부 운동저하가 확인되었다(Figure 4). 이에 급격히 진행되는 다발성 근염의 인, 후두 침범으로 판단 하 메틸프레드니솔론 1 mg/kg로 사용 시작하였으며, CYC 충격요법을 3주 간격으로 네 차례 시행하였다. 이후에도 근육 효소가 정상화 되지 않아 IVIG (1 g/kg, 2일)를 일곱 차례 시행 받았다. 삼킴 곤란은 일시적인 호전을 보 이다가 IVIG 여섯 차례 주사 후 다시 악화되었고, CK 상승, 비디오 투시하 연하곤란 검사 악화 소견이 관찰되어 후두 및 인두 주위 근육 위주로 다발성 근염이 악화되는 것으로 판단하고 RTX 치료 시작하였다. 처음 일반적인 주 입 주기로 치료 시작하였으나 한 주기 이후에도 근육 효소의 감소가 없어 스테로이드 충격 요법 시행 받았다(Figure 1D). 이후 한달 간격으로 RTX 치료 스케줄을 변경하여 네 차례 추가로 진행하였다. 이후에 CK 3,658 IU/L, LDH 500 IU/L로 근육 효소 수치가 감소되었으며, 프레드니솔론 (7.5 mg/일), MTX (15 mg/주) 유지 중이다(Table 1).

결 과

1, 2, 3의 환자에서 환자 각각에 따른 여러 주기의 RTX 치료에 근육 효소 및 근력의 향상이 확인되었다. 혹은 최소한 기능이 유지 되었다. 하지만 환자 4는 2주기의 RTX 치료 이후 급격한 근육 효소 상승이 확인되었고 이에 스테로이드 충격 요법을 추가로 시행하고 RTX 치료 스케줄을 변경하여 유지하면서 근육 효소 감소하고 있으며, 근력이 호전되는 중이다. 측정된 항-CD 19 항체는 전반적으로 RTX 치료 이후 감소하였으나, 두 명의 환자에서는 치료 2~3개월 이후 다시 증가하는 소견을 보였다(환자 1, 2).

유해 작용

4명의 환자에서 RTX 투여 전에 전 치치가 이루어 졌으며, RTX에 의한 주입반응은 나타나지 않았다. 또한 RTX 투여 이후 환자 3, 4에서 대상 포진이 새로 발생 및 재발하였다.

고 찰

현재까지 RTX은 항 류마티스약제와 종양괴사인자억제제 사용에 반응이 없는 활동성 류마티스관절염과 몇몇 혈관염에서 사용만을 미국 식품 의약국 승인을 받았고, 최근 전신홍반루푸스 및 Castleman's disease 등의 류마티스 질환에서의 사용이 이익이 있음이 최근 여러 연구 등을 통하여 확인되어 off-label로 사용 중이다 (13). 추가로 염증성 근병증의 병태 생리상 B세포가 중요함을 보였고, 이에 B cell depletion therapy가 염증성 근병증의 임상 양상에 효과적임이 몇 개의 증례 및 증례군 보고에서 확인되었다 (6,8-10,14). 또한 2013년 2월 국립 보건원에서 후원한 전향적, 이중-맹검, 다기관 연구 RIM은 총 200명의 염증성 근병증 환자를 대상으로 하여(다발성 근염 76명/피부근염 76

명/연소성 피부근염 48명) 기저 및 8주 이후 RTX를 투여 받은 군을 각각 초기 및 후기 치료군으로 분류하여 분석하였고, 각 치료군 간의 통계적으로 의미 있는 치료 효과의 차이는 밝혀지 못하였으나, 83%의 환자에서 미리 정한 개선의 정의(definition of improvement, DOI)에 합당한 수준의 결과를 보였으며, RTX 사용이 유의한 steroid-sparing effect가 있음을 보였다 (11).

염증성 근병증의 병태생리는 명확하게 알려져 있지 않지만, 유전적으로 취약한 사람에게서 환경적 요인에 의해 시작되는 면역 매개 반응으로 생각된다 (15,16). 특히 근육 손상에 대하여 가장 널리 인정되는 기전은 보체 축적에 의한 소혈관 혈관병증(small-vessel vasculopathy)으로 이에 따라 침범된 근육 주변은 모세혈관 밀도가 낮고, 보상적으로 남은 모세혈관들이 비대되는 소견은 전형적인 근병증의 조직병리학 소견으로 확인할 수 있다 (10). 최근에는 T, B 세포의 면역 반응에 대한 역할에 초점을 맞춘 연구들이 진행되고 있으며, B세포는 CD4 양성 T세포의 도움을 받아 림프절의 림프소포에서 성숙되어 항체를 생산하는 형질 세포로 변한다 (15). 실제로 B세포의 피부근염에서의 역할은 명확하지 않지만, 근본적으로 세포벽의 보체 축적과 관련되어 있는 염증성 근병증의 병태 생리상, B세포의 항체 생성과 연관되어 있을 것으로 생각되며 이는 특정 자가 항체의 발현에 따라 B cell depletion therapy의 효과가 차이가 보였던 연구들에 의해서도 지지된다 (15,17,18).

본 연구에서도 환자 1, 3은 완전반응 이외 환자 2에서도 부분반응을 보였으며, 다만 환자 4에서는 2주기의 RTX 치료 이후 오히려 급격한 근육 효소 상승으로 스테로이드 충격 요법을 추가로 시행한 이후 진행한 RTX 추가 치료에 대하여는 안정된 상태를 유지 하였다. 이에 기본적으로 스테로이드, 면역 억제제 및 IVIG 등 기존의 치료에 반응이 없는 불응성 염증성 근병증 환자에서 RTX는 시도해 볼 수 있는 적절한 치료 옵션임을 보였다. 하지만 치료 반응에 어떤 요인들이 관여 하는지에 대하여는 공통적으로 생각해 볼 수 있는 요소들이 없어 이에 대하여는 추가적인 연구가 필요하다.

또한 환자 1, 3에서 폐 침범이 같이 있었으며 이는 RTX 치료로 호전 혹은 유지 됨을 확인하였고, 환자 3, 4에서 염증성 근병증의 인, 후두 침범으로 동반되었던 삼킴곤란 역시 임상 양상 및 비디오 투시하 연하곤란 검사상 진행하지 않음이 확인되어 심한 질병 발현 양상에서도 효과가 있음을 확인하였다.

Rituximab으로 치료받은 류마티스관절염 환자에서 치료 이후 B세포 특이 표면 단백질인 CD19를 이용해 측정된 B 세포는 거의 고갈됨을 보였으나, 이들의 50~70%에서만이 RTX 치료에 반응을 보였다 (19-21). 이에 본 연구에서도 항-CD 19 항체를 측정하였으나 전반적으로 RTX 치료 이후 감소하였으나, 치료 2~3개월 이후 다시 증가하는 소견을 보였으며, 또한 임상적으로 판단되는 치료 반응과

큰 관련성을 보이지 못하였다.

이러한 RTX의 효과에도 불구하고 실제로 임상에 적용하는데 중요한 문제가 부작용에 관한 것이다. 가장 흔한 것이 주입반응으로, 이는 RTX 주입 시 B세포가 파괴되면서 발생하는 시토키인에 의해 발생한다. 주로 주입 20분 이내 열, 오한 심한 경우 호흡곤란 등이 발생할 수 있으나 본 연구에서는 항 히스타민제, 스테로이드 등의 전 처치로 한 예도 발생하지 않았다 (22,23). 다음은 기회감염으로, 본 예에서도 2건의 대상 포진이 새로 발생하거나 재발하였다. 이들은 항 바이러스제를 추가로 복용하는 이외 RTX 중단 및 치료 용량 감량 등의 적응증은 되지 않았다.

결 론

저자들은 염증성 근병증의 새로운 치료법으로 각광 받는 RTX을 불응성 염증성 근병증 환자에게서 투여 하였으며, 그 결과 전체 환자에서 임상 양상 호전과 근육 효소 감소와 같은 질병의 호전을 보였다. 심각하게 우려할 만한 부작용은 나타나지 않았으나, 향후 RTX 치료의 효과 및 부작용, 용법 등에 대한 정립을 위하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 논문에서 사용된 근육 조직 특수 염색은 셀트리온(주)의 지원으로 시행되었습니다.

References

- Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc* 2013;88:83-105.
- Mahler EA, Blom M, Voermans NC, van Engelen BG, van Riel PL, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2206-13.
- Pipitone N, Salvarani C. Established and new treatments of the idiopathic inflammatory myopathies: dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:896-906.
- Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3107-11.
- Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2005;11:264-6.
- Rios Fernández R, Callejas Rubio JL, Sánchez Cano D, Sáez Moreno JA, 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;27:1009-16.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
- Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, Gherardi R, Quartier P, Faye A, et al. Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol* 2011;38:1436-40.
- Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;52:601-7.
- Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1328-34.
- Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314-24.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
- Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013;11:88.
- Majmudar S, Hall HA, Zimmermann B. Treatment of adult inflammatory myositis with rituximab: an emerging therapy for refractory patients. *J Clin Rheumatol* 2009;15:338-40.
- Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatr Dermatol* 2011;28:357-67.
- Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA* 2011;305:183-90.
- Sultan SM, Ng KP, Edwards JC, Isenberg DA, Cambridge G. Clinical outcome following B cell depletion therapy in eight patients with refractory idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:887-93.
- Whelan BR, Isenberg DA. Poor response of anti-SRP-positive idiopathic immune myositis to B-cell depletion. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:594-5.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A,

- Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
22. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5(Suppl 4):S12-6.
23. Chambers SA, Isenberg D. Anti-B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* 2005;14:210-4.