

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
U. Lange, Bad Nauheim

CrossMark

C. Fiehn¹ · L. Unger² · H. Schulze-Koops³ · F. Proft^{3,6} · J. C. Henes⁴ · A. Jacobi⁵ · T. Dörner⁶¹ Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Baden-Baden, Deutschland² Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Deutschland³ Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik IV, Klinikum der Universität München, München, Deutschland⁴ Zentrum für Interdisziplinäre Klinische Immunologie, Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA) und Innere Medizin II, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland⁵ Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik D, Universität Münster, Münster, Deutschland⁶ Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Rituximab zur Behandlung von Poly- und Dermatomyositis

Die Ergebnisse des GRAID-2-Registers

Rituximab (RIX) ist ein monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-Oberflächenmolekül CD20 und depletiert B-Lymphozyten aus dem peripheren Blut. RIX ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Granulomatose mit Polyangiitis, wird aber erfolgreich auch bei einer ganzen Anzahl von anderen schweren systemischen Autoimmunerkrankungen gegeben. In einer Vielzahl von Fallberichten wurde gezeigt, dass RIX effektiv in der Behandlung von Poly- und Dermatomyositis (PM/DM) ist. Die Wirksamkeit von RIX betrifft dabei nicht nur die Manifestation der Myositis, sondern auch andere Organbeteiligungen. Besonders häufig werden die Anti-Synthetase-Syndrome genannt, bei denen neben einer oft begleitenden Arthritis insbesondere schwere interstitielle Lungenbeteiligungen auftreten können [1–6]. Die Wirksamkeit von RIX wurde prospektiv in der RIM-Studie untersucht [7]. Wie auch schon in einer Vielzahl von Fallsammlungen, wurde auch in dieser kontrollierten Studie ein Ansprechen der Polymyositiden auf RIX von über 80 % gefunden. Das Design der Studie war jedoch so, dass kein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis gegenüber Placebo geführt werden konnte.

Das GRAID-2-Register (German Registry of Autoimmune Diseases) ist eine multizentrische, retrospektive, nichtin-

terventionelle Datenbank, welche die Anwendung von Biologika bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen in Deutschland dokumentiert. GRAID-2 ist die Fortsetzung des GRAID-1-Registers, welches die Anwendung nur von RIX bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen untersucht hat und 2011 publiziert wurde [8]. Die Patienten aus GRAID-2 sind mit denen von GRAID-1 nicht identisch. Das Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist die Analyse der Erfahrungen mit RIX bei PM/DM im GRAID-2-Register.

Methoden

Patienten mit PM/DM im GRAID-2-Register wurden ausgewertet. Der Dokumentationszeitraum war zwischen August 2006 und Dezember 2013. Der Fokus der Auswertung lag auf dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen, aber auch eine Einschätzung des Ansprechens wurde dokumentiert. Die Klassifikation in die entsprechende Diagnose wie auch die Einschätzung des Ansprechens inklusive der Frage, ob eine partielle oder komplette Remission erreicht wurde, erfolgte durch die behandelnden Ärzte. GRAID-2 ist ein Register, in dem eine Vielzahl unterschiedlicher Diagnosen dokumentiert wird. Diagnosespezifische Assessments,

wie z. B. DAS28 bei Arthritiden oder Muskelkraft bei Myositiden, werden daher nicht systematisch erfasst und stehen der Auswertung nicht zur Verfügung.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

23 Patienten mit PM/DM wurden identifiziert, davon hatten 22 RIX und 1 Tocilizumab erhalten. Die hier beschriebene Auswertung bezieht sich auf die 22 Patienten, welche RIX erhalten haben. Die aktiven Manifestationen und Patientencharakteristika sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Alle hatten multiple Vorthera-pien erhalten, diese waren im Einzelnen: Azathioprin ($n = 16$), Methotrexat ($n = 13$), Cyclophosphamid ($n = 10$), i. v.-Immunglobuline ($n = 7$), Ciclosporin A ($n = 4$) und Mycophenolat-Mofetil ($n = 4$). Die weiteren Patientencharakteristika, insbesondere die Organmanifestationen und das erfasste Antikörperprofil, sind in **Tab. 1** angegeben. RIX wurde bei allen Patienten in der Dosis von 2-mal 1 g i. v. im Abstand von 2 Wochen infundiert. Die Therapie mit RIX wurde im Mittel 494 Tage (± 641 SD) fortgeführt, und es wurden im Mittel $3,09 \pm 2,27$ (entspricht ca. 1,5 Zyklen à 2-mal 1 g) Infusionen gegeben. Das Maximum waren 10 Infusionen (5 Zyklen à 2-mal

Tab. 1 Patientencharakteristika der mit RIX behandelten Patienten

Gesamt	N = 22
Alter	57,5 ± 16,4
Geschlecht	19 weiblich, 3 männlich
Zeitraum seit Diagnosestellung (bei Therapiebeginn mit RIX)	3,5 ± 5,1
Häufigste Komorbiditäten	7-mal arterielle Hypertonie (31,8 %) 7-mal Osteoporose (31,8 %) 5-mal Depression (22,7 %)
Pulmonale Manifestationen	10-mal Lungenbeteiligung insgesamt (45,5 %) 9-mal interstitielle Lungenerkrankungen/Fibrose (40,9 %) 5-mal pulmonalarterielle Hypertonie (22,7 %) 1-mal akute Alveolitis (4,5 %) 1-mal Pleuraerguss (4,5 %)
Sonstige Manifestationen	18-mal Myositis (81,8 %) 9-mal Arthritis (40,9 %) 9-mal Haut (40,9 %) 5-mal Raynaud-Syndrom (22,7 %)
Mittlere Kreatinkinase im Plasma vor Therapie	1505 ± 2534 U/l
Antikörperprofil	9-mal Jo-1-Antikörper (40,9 %) 7-mal Anti-Ro52 (31,8 %) 1-mal SCL70 (4,5 %)

Tab. 2 Bewertung des Ansprechens

	Komplette Remission	Partielle Remission	Keine Veränderung	Progress
Muskel	14 von 18 (78 %)	2 von 18 (12 %)	1 von 18 (6 %)	1 von 18 (6 %)
Lunge	1 von 10 (10 %)	6 von 10 (60 %)	2 von 10 (20 %)	0 %
Gelenke	8 von 10 (80 %)	1 von 10 (10 %)	1 von 10 (10 %)	0 %

1 g). Zwischen dem ersten und zweiten Zyklus betrug der mediane zeitliche Abstand 9 Monate, danach wurden alle Zyklen 6-monatlich wiederholt. Alle Patienten bis auf einen (95,5 %) hatten Glukokortikoide zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Die mittlere Prednisonäquivalenzdosis zu Beginn der RIX-Therapie betrug 20,8 ± 24,1 mg/Tag. Die Beobachtungsdauer bei den Patienten mit PM/DM betrug insgesamt 30,3 Patiententjahre.

Sicherheitsdaten

Die Verträglichkeit der RIX-Therapie wurde von den behandelnden Ärzten bei 16 der 22 Patienten als sehr gut (72 %), bei 5 (23 %) als gut und bei 1 (5 %) als mäßig angegeben. Im Verlauf der Therapie kam es zu 2 unerwünschten Ereignissen, welche als schwerwiegend eingeschätzt wurden (9 %), diese waren ein Analabszess und ein Herpes zoster. Insgesamt wurden 27 unerwünschte

Ereignisse angegeben. Am häufigsten traten Infektionen auf, davon 7 der oberen Luftwege, 3 der Harnwege, 2-mal Herpes zoster und je 1-mal eine Pneumonie und ein Analabszess. Die Rate an Infektionen insgesamt betrug 49,45 und die der schweren Infektionen 6,59 pro 100 Patiententjahre. Die mittlere Zeit seit Diagnosestellung lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bei 3,5 ± 5,1 Jahren. 11 der 22 Patienten (50 %) hatten eine Krankheitsdauer seit Diagnosestellung von ≤2 Jahren. In dieser Gruppe mit kürzerer Krankheitsdauer waren nur 4 der 27 unerwünschten Ereignisse (15 %) dokumentiert (je 1 Analabszess, Herpes zoster, Harnwegsinfekt und 1 Pneumonie), während die anderen 19 unerwünschten Ereignisse (85 %) bei den 50 % der Patienten auftraten, welche eine längere Krankheitsdauer hatten. Diese Patienten waren also überproportional von Infektionen betroffen. Der Analabszess trat bei einem Patienten auf, welcher vorher Cyclophosphamid erhalten hatte.

Wirksamkeitshinweise

Aus den erfassten Daten ergaben sich Hinweise für eine sehr gute Wirksamkeit. Der mittlere CK-Wert im Plasma fiel von im Mittel 1505 ± 2534 U/l vor Therapiebeginn auf 39 ± 134 U/l (Norm <192 U/l) bei der letzten Visite. Die Myositis als dominierende Manifestation sprach daher in der Regel sehr gut an: 78 % der Patienten zeigten nach Einschätzung der behandelnden Ärzte ein komplettes Ansprechen (■ Tab. 2). Ähnlich gut war das Ansprechen der Manifestation der Arthritis mit einem kompletten Ansprechen bei 80 % der Patienten. Die in der Regel problematischste Organmanifestation ist die an der Lunge. 40,9 % der untersuchten Patienten hatten eine interstitielle Lungenerkrankung oder Fibrose (■ Tab. 1). Entsprechend der hohen Rate an bleibenden Veränderungen nach einer länger andauernden interstitiellen Lungenbeteiligung war nur bei einem von 10 Patienten eine komplette, wohl aber bei 6 der 10 Patienten eine partielle Remission dokumentiert (■ Tab. 2). Ein Progress trotz Therapie fand sich bei den Lungenmanifestationen nicht. Es ist zu beachten, dass die Einteilung in partielle und komplette Remissionen durch die behandelnden Ärzte erfolgte und nicht vorher festgelegten Definitionen folgte. Daten zur Lungenfunktion wie FVC oder DLCO waren in dem Register nicht dokumentiert. Auch ließen sich aus dem Register keine Daten zur Reduktion des Glukokortikoidbedarfs unter der Therapie entnehmen.

Diskussion

RIX hat in einer Vielzahl von Fallsammlungen gezeigt, dass es erfolgreich als Reservemedikament zur Behandlung der PM/DM eingesetzt werden kann. In dem hier vorgestellten GRAID-2-Register waren bei 22 von 23 Patienten RIX bei PM/DM gegeben worden. Obwohl die Verträglichkeit mit Ausnahme von 1 Patienten immer als gut oder sehr gut bewertet wurde, waren Infektionen unter dieser Therapie jedoch nicht selten, wenn auch in der Regel nicht schwerwiegend. Die große Mehrheit der Patienten aus dem erheblich vorbehandelten Kollektiv zeigte ein sehr gutes Ansprechen, bei den

C. Fiehn · L. Unger · H. Schulze-Koops · F. Proft · J. C. Henes · A. Jacobi · T. Dörner

Rituximab zur Behandlung von Poly- und Dermatomyositis. Die Ergebnisse des GRAID-2-Registers**Zusammenfassung**

Hintergrund. Für die Indikation der Poly- und Dermatomyositis existieren nur wenige erprobte Therapien und keine Zulassungen für Medikamente aus der Gruppe der Biologika.

Ziel der Arbeit. Das Ziel des GRAID-2-Registers war es, die Off-label-Gaben von Biologika in dieser Indikation in Deutschland zu untersuchen.

Methode und Patienten. Analyse der Daten des GRAID-2-Registers zur Indikation Poly- und Dermatomyositis.

Ergebnisse. Bei 22 der 23 Patienten in GRAID-2 wurde Rituximab (RIX), bei einem Tocilizumab als Off-label-Therapie gegeben. Die Gruppe der 22 RIX-Patienten wurde analysiert. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bestanden folgende aktive Manifestationen: Myositis ($n = 18$), Lungenbeteiligung (überwiegend interstitielle Lungenerkrankung) ($n = 10$), Arthritis ($n = 10$), Hautbeteiligung ($n =$

9) und Raynaud-Syndrom ($n = 5$). 9 der Patienten waren Jo-1-Antikörper positiv. Alle Patienten hatten multiple Vortherapien mit konventionellen Immunsuppressiva. RIX wurde als 2 Infusionen à 1 g im Abstand von 2 Wochen gegeben, im Mittel erhielten die Patienten $3,09 \pm 2,27$ Gaben (entspricht ca. 1,5 Zyklen à 2-mal 1 g, maximal 5 Zyklen). Die behandelnden Ärzte beurteilten die Verträglichkeit der RIX-Therapie bei 16 der 22 Patienten (72 %) als sehr gut, bei 5 (23 %) als gut und bei einem (5 %) als mäßig. 27 unerwünschte Ereignisse waren dokumentiert; am häufigsten Infektionen, davon 2 schwerwiegend (6,59 pro 100 Patientenjahre). 86 % der Patienten zeigten eine komplette Remission ihrer Myositis und 79 % der Arthritis. Der mittlere CK-Wert im Plasma fiel von 1505 ± 2534 U/l vor Therapiebeginn auf 39 ± 134 U/l bei der letzten

Visite. Bei den Lungenbeteiligungen zeigten nach Einschätzung der behandelnden Ärzte 1 von 10 komplette und 6 von 10 partielle Remissionen. Bei 2 von 10 blieb der Zustand stabil.

Diskussion. RIX ist das Biologikum, welches in der Indikation Poly- und Dermatomyositis in Deutschland am häufigsten gegeben wird. Dieses zeigt trotz einer stark vorbehandelten Gruppe insgesamt eine gute Verträglichkeit, die Patientenzahlen sind jedoch gering. Eine gute bis sehr gute therapeutische Wirksamkeit bei der großen Mehrzahl der Patienten scheint vorzuliegen.

Schlüsselwörter

Polymyositis · Dermatomyositis · Rituximab · Alveolitis · Infektionen

Rituximab for the treatment of poly- and dermatomyositis. Results from the GRAID-2 registry**Abstract**

Introduction. In the treatment of poly- and dermatomyositis, only a limited number of treatment modalities are established.

Objective. The goal of the GRAID-2 registry was to study off-label use of biologic drugs for this indication in Germany.

Patients and methods. Analysis of the data of the GRAID-2 registry for poly- and dermatomyositis.

Results. In 22 of the 23 patients in the GRAID-2 registry, rituximab (RIX) was administered, while 1 patient was given tocilizumab as off-label therapy. The 22 patients who received RIX treatment were analyzed. At the start of treatment, the following active manifestations were present: myositis ($n = 18$), lung involvement (mainly interstitial lung disease; $n = 10$), arthritis ($n = 10$), skin manifestation ($n = 9$), and Raynaud syndrome

($n = 5$). Nine of the patients were Jo-1-antibody positive. All patients had previous treatments with multiple conventional immunosuppressive drugs. Treatment with RIX was given as infusions of 1 g i. v., which were repeated after 2 weeks. Patients received a mean of 3.09 ± 2.27 infusions (equivalent to 1.5 cycles of 2×1 g, max. 5 cycles). Tolerability of RIX treatment was rated as very good in 16 of 22 patients (72%), good in 5 (23%), and moderate in 1 (5%). In all, 27 adverse events were documented, with the majority being infections, whereby 2 severe infections occurred (6.59 per 100 patient-years). Eighty six percent of the patients showed complete remission of their myositis and 79% of their arthritis. The mean value of creatinine kinase in plasma fell from 1505 ± 2534 U/l before the start of treatment to 39 ± 134 U/l at the last

visit. Regarding lung involvement, 1 of 10 of the patients showed complete and 6 of 10 partial remissions. In 2 of 10 patients, lung disease was stable during treatment.

Conclusion. RIX is the preferred off-label biologic drug for poly- and dermatomyositis in Germany. In spite of a strongly pretreated group of patients, the tolerability is acceptable, although the patient number in this investigation is small. Moreover, the results lead to the assumption that the majority of the patients had a good or even very good therapeutic response to RIX.

Keywords

Polymyositis · Dermatomyositis · Rituximab · Alveolitis · Infections

Manifestationen der Muskulatur und der Gelenke sogar meist eine komplette Remission. Die Sicherheitsdaten sind mit denen des GRAID-1-Registers, also des ersten nationalen Registers von 2011, vergleichbar [8]. In der damaligen Untersuchung hatten 26 Patienten eine PM/DM. Die Rate an schweren Infektionen in der Gruppe mit PM/DM lag in GRAID-1 bei

10 und die der Infektionen insgesamt bei 17 pro 100 Patientenjahre. Zwei intensiv vorbehandelte Patienten waren damals an einer Infektion gestorben. Eine prospektive randomisierte Studie hat die Wirksamkeit von Rituximab in einem kontrollierten Design untersucht: In der von Odis et al. 2013 publizierten RIM-Studie [7] wurde RIX randomisiert entweder sofort

oder erst mit Verzögerung von 8 Wochen gegeben. Der Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Erreichen eines Ansprechens der PM nach vorbestimmten Kriterien. Zwar wurde der primäre Endpunkt der Studie nicht erfüllt, 83 % der Patienten in beiden Gruppen erreichten jedoch das vorher definierte Kriterium für Verbesserung. In der RIM-Studie traten bei

19 der 202 Patienten (9 %) innerhalb der Studienphase schwere Infektionen auf.

Die hier vorgestellten Registerdaten von GRAID-2 zeigen, dass RIX trotz eines stark immunsupprimierten Kollektives eine insgesamt relativ sichere Option zur Behandlung von schweren Formen der PM/DM ist. Die Rate an schweren Infektionen ist ähnlich, tendenziell sogar etwas niedriger als im GRAID-1-Register [8]. Wenn auch die Wirksamkeitshinweise in Registern mit Vorsicht betrachtet werden sollten, so ergibt sich doch aus den hier vorgestellten Daten wie auch einer Vielzahl von Fallserien und der oben beschriebenen prospektiven RIM-Studie [8] das Bild einer vermutlich guten Wirksamkeit auf Muskel-, Lungen- und Gelenkbeteiligung der PM/DM durch eine Therapie mit RIX.

Betroffen von Infektionen sind häufiger Patienten, bei denen die Zeit seit Diagnosestellung schon mehr als 2 Jahre beträgt. Eine Langzeitimmunsuppression und v. a. relativ hohe Dosen von Glukokortikoiden über längere Zeit erhöhen das Risiko für schwere infektiöse Komplikationen. Die Herausforderung ist daher, prädiktive Faktoren zu finden welche Patienten definieren, die besonders gut auf eine Therapie mit RIX, nicht aber auf konventionelle Immunsuppression, ansprechen. In der oben zitierten kontrollierten Studie von Oddis et al. [7] zeigten sich als Prädiktoren für ein Ansprechen positive Mi-2- und Antisynthetaseantikörper sowie jugendliches Auftreten und eine niedrigere Rate an Schädigung der Muskulatur und der Lunge [9]. Wir haben in einer Kohorte von Patienten mit Jo-1-Antikörperpositivem Antisynthetasesyndrom ebenfalls nach Prädiktoren für ein Ansprechen gesucht [10]. Drei der Patienten sind auch im GRAID-2-Register dokumentiert. Als Prädiktor für ein schlechtes Ansprechen für konventionelle Immunsuppressiva zeigte sich der Nachweis von hochpositiven Anti-Ro-52-Antikörpern, wie sie bei 43 % der untersuchten 17 Patienten zu finden waren. Dies traf aber nicht für die Therapie mit RIX zu, welche sowohl bei den Anti-Ro-52-positiven wie den -negativen Patienten gleichermaßen hochwirksam war. Auch in GRAID-2 fanden sich 9 Patienten mit positiven

Jo-1-Antikörpern (40,9 %) und 7 mit positiven Anti-Ro52-Antikörpern (31,8 %). Alle diese Patienten hatten auf Rituximab angesprochen. Für eine statistische Analyse war jedoch die Anzahl der Patienten zu gering.

Zusammenfassend zeigte die Auswertung des GRAID-2-Registers, dass in Deutschland in der Off-label-Indikation bei PM/DM vorrangig das Biologikum RIX eingesetzt wird. Diese Therapie zeigt trotz der stark vorbehandelten Gruppe eine insgesamt akzeptable Sicherheit mit einer positiven Tendenz im Vergleich zu früheren Untersuchungen. Auch bei vorsichtiger Interpretation der Wirksamkeitsdaten gibt es Hinweise für eine gute bis sehr gute therapeutische Wirksamkeit bei der großen Mehrzahl der Patienten. Die Ergebnisse unterstützen daher aktuelle Empfehlungen wie z. B. aus einer aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Behandlung der Myositiden [11], dass Rituximab eine Rolle in der Behandlung von schweren Verlaufsformen der PM/DM zukommt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Fiehn

Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden,
Deutschland
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

Förderung. Charité Universitätsmedizin Berlin und Roche Deutschland sowie Chugai GmbH Frankfurt („unrestricted grant“).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Vortragshonorare und/oder Beratertätigkeit von Roche und Chugai bei allen Autoren.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF (2005) Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol* 32:1369–1370
2. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C (2006) Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 65:974–975

3. Sultan SM, Ng KP, Edwards JC, Isenberg DA, Cambridge G (2008) Clinical outcome following B cell depletion therapy in eight patients with refractory idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Rheumatol* 26:887–893
4. Sem M, Molberg Ø, Lund MB, Gran JT (2009) Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome – a retrospective case series. *Rheumatology* 48:968–971
5. Zappa MC, Trequatrini T, Mattioli F, Rivitti R, Vigliarolo R, Marcoccia A et al (2011) Rituximab treatment in a case of antisynthetase syndrome with severe interstitial lung disease and acute respiratory failure. *Multidiscip Respir Med* 6:183–188
6. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aalokken TM, Günther A, Walle-Hansen R et al (2015) Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 54:1420–1428
7. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE, RIM Study Group. (2013) Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheumatol* 65:314–324
8. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, Haas J, Unger L, Lovric S, Haubitz M, Fischer-Betz R, Chehab G, Rubbert-Roth A, Specker C, Weinerth J, Holle J, Müller-Ladner U, König R, Fiehn C, Burgwinkel P, Budde K, Sörensen H, Meurer M, Aringer M, Kieseier B, Erfurt-Berge C, Sticherling M, Veelken R, Ziemann U, Strutz F, von Wussow P, Meier FM, Hunzelmann N, Schmidt E, Bergner R, Schwarting A, Eming R, Hertl M, Stadler R, Schwarz-Eywill M, Wassenberg S, Fleck M, Metzler C, Zettl U, Westphal J, Heitmann S, Herzog AL, Wiendl H, Jakob W, Schmidt E, Freivogel K, Dörner T, GRAID investigators (2011) Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 13:R75
9. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, Miller FW, Rider LG, Harris-Love MO, Levesque MC, RIM Study Group. (2014) Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol* 66:740–749
10. Bauhammer J, Blank N, Max R, Lorenz HM, Wagner U, Krause D, Fiehn C (2016) Rituximab in the treatment of Jo1 antibody-associated Antisynthetase syndrome: anti-Ro52 Positivity as a marker for severity and treatment response. *J Rheumatol* 43:1566–1574
11. Sunderkötter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dörner T, Ganter H, Hohlfeld R, Melms A, Meizer N, Rösler K, Schmidt J, Sinnreich M, Walter MC, 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* 14:321–338