

# Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe – możliwości leczenia

## *Dermatomyositis and polymyositis – treatment options*

Krzysztof Gutkowski, Andrzej Pluta

Instytut Fizjoterapii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego, dyrektor Instytutu prof. URz dr hab. med. Andrzej Kwolek

**Słowa kluczowe:** zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, miopatie zapalne.

**Key words:** dermatomyositis, polymyositis, inflammatory myopathies.

### Streszczenie

Zapalenia skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*, DM) i wielomięśniowe (*polymyositis*, PM) są rzadkimi, idiopatycznymi zapalnymi miopatiami. W przypadkach o łagodnym przebiegu DM i PM mogą przejawiać się tylko nieznacznym osłabieniem siły mięśniowej, natomiast w przypadkach skrajnie ciężkich mogą prowadzić do zajęcia mięśni przetyku, oddechowych i mięśnia sercowego. U przeważającej większości chorych podstawę leczenia stanowią glikokortykosteroidy lub skojarzenie tych leków z metotreksatem i/lub azatiopryną. Do parametrów decydujących o rokowaniu i zakresie odpowiedzi na planowaną terapię należą: obecność autooprzeciwciał, czas trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia, wystąpienie zaburzeń połykania, stopień osłabienia siły mięśni oddechowych, zajęcie mięśnia sercowego oraz współistnienie choroby nowotworowej.

W pracy dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości leczenia chorych na DM i PM. Przedstawiono obowiązujące zalecenia oraz omówiono nowe możliwości terapeutyczne, będące alternatywą dla chorych niereagujących na standardową farmakoterapię.

### Summary

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are rare idiopathic inflammatory myopathies. The severity of DM and PM is highly variable ranging from mild muscle weakness in cases of benign course to oesophagus, respiratory muscle and cardiac involvement in cases of extremely severe course. Most patients are treated with glucocorticoids or combined therapy of glucocorticoids with methotrexate and/or azathioprine. The presence of antibodies, duration of the disease before treatment beginning, severity of respiratory muscle weakness, dysphagia, cardiac involvement and presence of malignant disease are some of the predictors of outcome and therapy response.

The aim of this paper is to present current knowledge about DM and PM treatment possibilities, treatment recommendations and novel therapies as an alternative option for patients who fail to respond to standard pharmacotherapy.

### Wstęp

Zapalenia skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*, DM) i wielomięśniowe (*polymyositis*, PM) są rzadkimi idiopatycznymi zapalnymi miopatiami, ze wskaźnikiem zapadalności wynoszącym ok. 1 na 100 tys. mieszkańców w populacji ogólnej [1, 2]. Kobiety chorują 2-krotnie częściej niż mężczyźni, a szczyt zapadalności wśród osób dorosłych przypada na 5. dekadę życia [3, 4].

Ze względu na rzadkie występowanie tych schorzeń oraz znaczne różnice rokownicze precyzyjna ocena skuteczności leczenia farmakologicznego DM i PM sprawia wiele trudności. W literaturze fachowej (MEDLINE) opublikowano wyniki zaledwie dwóch kontrolowanych *placebo* badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą z udziałem chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym lub wielomięśniowym [5, 6]. Pomimo tego faktu, postęp w stosowaniu nowych form leczenia jest możliwy, a opiera się głównie na dostępności

---

#### Adres do korespondencji:

dr med. Krzysztof Gutkowski, Instytut Fizjoterapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Warszawska 26a, 35-205 Rzeszów, tel. +48 17 872 19 20, e-mail: kgutski@intertele.pl

**Praca wpłynęła:** 28.04.2006 r.

standaryzowanych metod pozwalających w sposób niebudzący wątpliwości na dokonanie oceny aktywności procesu chorobowego i stopnia uszkodzenia zajętych tkanek.

Ciężkość przebiegu DM i PM może być skrajnie różna, tj. od nieznacznego osłabienia siły mięśniowej z dobrą odpowiedzią na glikokortykoterapię do postaci systematycznie postępujących, z zajęciem mięśni przetyku, oddechowych i mięśnia sercowego, źle reagujących na dostępne formy leczenia. Na uwagę zasługuje fakt, że u pewnego odsetka chorych mogą wystąpić samoistne remisje. Z opublikowanego w 1968 r. badania Winkelmana i wsp. [7], obejmującego populację 177 chorych na DM i PM, wynika, że samoistne wycofanie się objawów chorobowych (bez stosowania farmakoterapii) nastąpiło u 66 chorych (33%). Wydaje się, że wartości tej nie można ekstrapolować na warunki obecne, przede wszystkim z uwagi na bardziej liberalne kryteria diagnostyczne obowiązujące w latach 70. ubiegłego wieku. Dla porównania, wyniki retrospektywnej analizy obejmującej 45 chorych z idiopatycznymi zapalnymi miopatiami bez współistniejących jakichkolwiek schorzeń nowotworowych, opublikowane w 2002 r. przez Sultana i wsp. [8], dowodzą, że całkowitą remisję uzyskano u 15% pacjentów, ale poddanych leczeniu prednizolonem w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym.

W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości leczenia chorych na DM i PM. Przedstawiono obowiązujące zalecenia oraz omówiono nowe możliwości terapeutyczne będące alternatywą dla chorych niereagujących na standardową farmakoterapię.

## Wskaźniki rokownicze i odpowiedzi na leczenie

Z badań Joffe i wsp. [9] oraz Fafalak i wsp. [10] wynika, że takie parametry, jak rasa, płeć, wystąpienie zmian skórnych i wielkość stężeń kinazy kreatynowej w przypadku DM i PM nie stanowią wskaźników, na podstawie których możliwe byłoby przewidzenie rokowania i zakresu odpowiedzi na leczenie. Uważa się, że brak wartości predykcyjnej stężeń kinazy kreatynowej wynika ze specyfiki przebiegu tych schorzeń. Duże stężenia kinazy występujące na początku choroby ulegają systematycznemu obniżaniu się w miarę postępu stopnia uszkodzenia mięśni. Z opublikowanych w 2005 r. badań Trojanowa i wsp. wynika, że chorzy na PM znamienne gorzej reagują na farmakoterapię niż chorzy na DM [11].

Do parametrów, które stanowią wykładniki odpowiedzi na leczenie i które uznaje się za wskaźniki rokownicze, należą:

- czas trwania choroby przed postawieniem rozpoznania i wdrożeniem leczenia. Odpowiedź jest najlepsza,

jeśli leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 3–6 mies. od wystąpienia objawów chorobowych [9];

- zakres osłabienia siły mięśniowej. Rokowanie jest tym lepsze, im mniejsze jest osłabienie siły mięśniowej [12];
- zakres osłabienia siły mięśni oddechowych – patrz wyżej [13];
- zaburzenia połykania. Ich wystąpienie wiąże się z gorszą reakcją na leczenie i z gorszym rokowaniem [12];
- choroba nowotworowa. Współistnienie choroby nowotworowej pogarsza w znamienny sposób rokowanie [13];
- zajęcie mięśnia sercowego. Zajęcie serca przez proces chorobowy znacznie pogarsza rokowanie [13];
- zajęcie procesem zapalnym tkanki śródmiąższowej płuc – jak wyżej [12].

Do innych parametrów, na podstawie których można przewidywać stopień skuteczności odpowiedzi na planowane leczenie, należy obecność autoprzeciwciał. Uważa się, że chorzy na DM i PM, u których w surowicy krwi stwierdza się przeciwciała przeciwko syntetazie histydylo-transfer RNA (anty Jo-1), w przeważającej większości reagują na leczenie tylko częściowo, a choroba wykazuje znamienne tendencję do przechodzenia w postać przewlekłą. W tej populacji chorych obserwuje się znacznie częściej rozwój śródmiąższowej choroby płuc, która nieleczone intensywnie prowadzi do włóknienia tkanki płucnej i nieodwracalnej niewydolności oddechowej. Wskaźnik pozytywnych odpowiedzi na stosowaną terapię jest najwyższy u chorych z obecnymi w surowicy przeciwciałami przeciwko helikazie, biorącej udział w aktywacji procesu transkrypcji tzw. Mi-2, oraz u chorych bez przeciwciał anty Jo-1 w surowicy. W tej populacji pacjentów odsetek całkowitych remisji sięga 40% [14].

## Leczenie DM i PM o typowym przebiegu

We wszystkich przypadkach DM i PM o typowym przebiegu na początku choroby podstawę leczenia stanowią glikokortykosteroidy. Leki te, pomimo braku kontrolowanych i randomizowanych badań klinicznych, obejmujących reprezentatywne grupy chorych, które potwierdzałyby ich skuteczność w leczeniu chorych na DM i PM, są uznawane za podstawową grupę terapeutyków, od której rozpoczyna się leczenie. Panuje powszechny i ugruntowany pogląd, że glikokortykosteroidy korzystnie wpływają na wzmocnienie siły i poprawę funkcji mięśni [15]. Fafalak i wsp. [10] wykazali, że zastosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu DM i PM doprowadziło do normalizacji stężeń kinazy kreatynowej u 39% spośród 113 leczonych chorych, a u 25% nastąpił pełny powrót utraconej siły mięśniowej.

## Schemat leczenia

Glikokortykoterapię rozpoczyna się od wdrożenia prednizonu w dawce 0,5–1,5 mg/kg masy ciała na dobę. U chorych dobrze reagujących na leczenie normalizacja stężeń enzymów będących wykładnikami uszkodzenia mięśni następuje zwykle w ciągu 4–6 tyg. Poprawa siły mięśniowej występuje z pewnym opóźnieniem w stosunku do poprawy enzymatycznej i pojawia się zazwyczaj po 2–3 mies. od rozpoczęcia leczenia [16]. Po uzyskaniu pełnej poprawy po zastosowanym leczeniu zaleca się powolne obniżanie dawek prednizonu z jednoczesną kontrolą stężeń wykładników enzymatycznych aktywności choroby oraz objawów sugerujących ewentualny jej nawrót.

Nie istnieje jeden powszechnie zaakceptowany schemat obniżania dawek prednizonu. Większość ośrodków stosuje schematy własne. Na przykład w wielu ośrodkach amerykańskich dawki leku obniża się o 5 mg co tydzień. Po osiągnięciu dawki dobowej 20 mg dalsza redukcja odbywa się o 2,5 mg co 2 tyg., do dawki 10 mg/dobę. Po osiągnięciu tej dawki redukuje się ją o 1 mg co miesiąc, aż do całkowitego odstawienia leku [16]. W okresie redukcji dawkowania prednizonu chorych należy kontrolować nie tylko pod kątem nawrotu objawów chorobowych, ale także objawów wynikających z toksycznego działania wysokich dawek glikokortykosteroidów.

## Ocena skuteczności terapii

Oceny skuteczności stosowanej terapii należy dokonać po ok. 3 mies. od jej rozpoczęcia. Celem leczenia jest normalizacja stężeń enzymów mięśniowych oraz pełny powrót siły mięśniowej. U chorych, u których nie udaje się uzyskać pełnej odpowiedzi na leczenie prednizonem, oraz u chorych wymagających stosowania bardzo wysokich dawek tego leku w celu podtrzymania remisji, należy rozważyć rozszerzenie terapii o dodatkowe leki. Przed podjęciem takiej decyzji wskazane jest wykluczenie innych przyczyn, które mogą wpływać na utrzymywanie się nadmiernego osłabienia siły mięśniowej, takich jak dystrofia mięśniowa i niedoczynność gruczołu tarczowego.

W przypadku pacjentów, u których uzyskano normalizację stężeń enzymów mięśniowych, ale nie uzyskano poprawy w zakresie siły mięśni, należy rozważyć rozwój miopatii posteroïdowej [13]. Kontrolne badanie histopatologiczne wycinka mięśniowego lub badanie MRI (*magnetic resonance imaging*) osłabionych mięśni z reguły pozwalają na odróżnienie miopatii posteroïdowej od ewentualnego utrzymywania się zapalenia w przebiegu DM lub PM. Prostą metodą, za pomocą której w sposób empiryczny można wykluczyć istnienie miopatii polekowej, jest obniżenie dawki prednizonu i ocena siły mięśniowej.

## Azatiopryna i metotreksat

Dołączenie do schematu leczenia prednizonem azatiopryny lub metotreksatu nie zwiększa odsetka reakcji ani też nie skraca czasu, po którym obserwuje się pozytywną reakcję na steroidoterapię. Jednak z uwagi na mniejszą w porównaniu z glikokortykosteroidami toksyczność w przypadku długotrwałego leczenia oraz ze względu na znamienne skrócenie czasu potrzebnego do odstawienia prednizonu leki te są powszechnie stosowane. Jedynym jak dotąd opublikowanym badaniem z randomizacją, z użyciem podwójnie ślepej próby i kontrolowanym *placebo*, porównującym skuteczność leczenia samym prednizonem i w skojarzeniu prednizonu z azatiopryną było badanie Buncha i wsp. [5]. W tym badaniu 16 chorych na PM zostało podzielonych na 2 grupy. Grupa pierwsza otrzymywała 60 mg/dobę prednizonu plus *placebo*, natomiast grupa druga 60 mg/dobę prednizonu plus 2 mg/kg m.c. na dobę azatiopryny. Po upływie 3 mies. nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężeń kinazy kreatynowej i siły mięśniowej. Obserwacja obu grup przez 3 lata wykazała większą poprawę w zakresie wzrostu siły mięśniowej w grupie drugiej, jak również potrzebę stosowania znacznie niższych dawek prednizonu w celu podtrzymania remisji (1,6 mg/dobę w grupie drugiej vs 8,7 mg/dobę w grupie pierwszej).

Rozpoczęcie leczenia od podania azatiopryny lub metotreksatu łącznie z glikokortykosteroidami należy rozważyć w 2 grupach chorych. Grupę pierwszą stanowią pacjenci, u których obserwuje się wskaźniki rokownicze sugerujące złą reakcję na leczenie (dysfagia, znaczne osłabienie siły mięśniowej, czas trwania objawów chorobowych powyżej 3 mies. przed rozpoczęciem kuracji). Do grupy drugiej zalicza się chorych z wysokim ryzykiem rozwoju objawów niepożądanych steroidoterapii, wymagających szybkiego obniżania dawek glikokortykosteroidów.

W przypadkach DM i PM wykazujących oporność na glikokortykoterapię lub w przypadkach, w których dochodzi do rozwoju objawów niepożądanych, zmuszających do odstawienia steroidów, azatioprynę lub metotreksat stosuje się jako leki samodzielne. Po uzyskaniu remisji dawki glikokortykosteroidów stopniowo się obniża, aż do całkowitego odstawienia. U chorych, u których nastąpiła tylko częściowa poprawa po leczeniu azatiopryną lub metotreksatem, niezbędne jest utrzymywanie niewielkich dawek steroidów (najmniejszych, skutecznie kontrolujących przebieg choroby).

Obecnie brak jest badań, które definitywnie określałyby czas, przez jaki należy stosować leczenie immunosupresyjne w DM i PM. Uważa się, że u chorych, u których uzyskano całkowitą remisję objawów chorobowych, można podjąć próbę systematycznej redukcji dawki azatiopry-

ny lub metotreksatu w odstępach 3-miesięcznych, skojarzoną z monitorowaniem stanu klinicznego i enzymatycznych markerów aktywności choroby [15].

W związku z brakiem badań porównujących skuteczność zastosowania metotreksatu i azatiopryny u chorych na DM i PM leki te można stosować sekwencyjnie. W wypadku nieskuteczności lub rozwoju znacznie nasilonych objawów niepożądanych jednego z leków można – po jego odstawieniu – podjąć próbę leczenia drugim. Jednak przy wyborze leku należy mieć na względzie następujące informacje:

- metotreksat jest wygodniejszy w stosowaniu, ponieważ jest podawany raz w tygodniu,
- metotreksat nie powinien być stosowany u chorych z uszkodzeniem wątroby w wywiadzie i/lub nadużywających alkoholu,
- w przypadkach DM i PM występujących u chorych ze śródmiąższowymi schorzeniami płuc metotreksat jest przeciwwskazany z uwagi na możliwość pogorszenia funkcji oddechowej.

Azatioprynę dawkuje się od 1,5 do 3 mg/kg m.c. na dobę, monitorując ewentualne pojawienie się objawów niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem objawów supresji szpiku kostnego.

Dawka początkowa metotreksatu nie jest jednoznacznie określona. U chorych ze średnim nasileniem objawów rekomenduje się rozpoczęcie terapii od dawki 7,5 mg raz w tygodniu doustnie. Dawkę leku zwiększa się co 8–12 tyg. do dawki 25 mg/tydz. [17]. Jeżeli stan chorego wymaga podawania dawek większych niż 25 mg/tydz., to zaleca się ich podawanie parenteralnie. U chorych z ciężkimi objawami chorobowymi (dysfagia, znaczne osłabienie siły mięśniowej) leczenie rozpoczyna się od dawki 15 mg/tydz., a okresy pomiędzy zwiększaniem dawki powinny być krótsze. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg/tydz. Objawy niepożądane, takie jak zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, jelit i leukopenia, mogą wystąpić nawet przy niewielkich dawkach leku. W celu ich zminimalizowania rekomenduje się stosowanie kwasu foliowego lub folinowego.

### Przypadki odporne na terapię konwencjonalną

U chorych niewykazujących zadowalającej poprawy po leczeniu glikokortykosteroidami, azatiopryną lub metotreksatem należy rozważyć możliwość zastosowania innych preparatów.

#### Immunoglobuliny

Próby stosowania dożylnych infuzji immunoglobulin w leczeniu DM i PM sięgają 1987 r. [18]. Skuteczność tej formy leczenia udowodnili Dalakas i wsp. w badaniu kli-

nicznym z randomizacją, z użyciem podwójnie ślepej próby i kontrolowanym *placebo*, obejmującym 15 chorych na DM opornych na konwencjonalną terapię [6]. U 12 spośród 15 chorych objawy choroby sklasyfikowano jako ciężkie, a u 3 pozostałych jako średnio nasilone. Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy. W pierwszej grupie stosowano 25 mg/dobę prednizonu i *placebo*, natomiast w drugiej grupie taką samą dawkę steroidu i dożylne infuzje immunoglobulin w dawce 2 g/kg m.c. na dobę raz w miesiącu przez 3 kolejne miesiące. Pełny powrót funkcji i siły mięśniowej odnotowano u 9 spośród 12 najcięższych chorych z drugiej grupy. Odpowiedź częściową uzyskano w 2 przypadkach, natomiast 1 chory wykazał oporność na stosowane leczenie. Wśród chorych otrzymujących *placebo* w żadnym przypadku nie zaobserwowano istotnej poprawy stanu klinicznego, natomiast u 5 pacjentów odnotowano znamienne nasilenie objawów chorobowych.

Podobne rezultaty co do skuteczności leczenia za pomocą dożylnego podawania immunoglobulin chorym na PM uzyskali Cherin i wsp. [19]. Autorzy u 35 pacjentów, u których nie obserwowano istotnej poprawy po leczeniu konwencjonalnym, zastosowali dożylne wlewy immunoglobulin w dawce 1 g/kg m.c. na dobę 2 razy w miesiącu. Czas trwania leczenia wynosił 4–6 mies. U 12 chorych uzyskano pełną remisję choroby, a pacjenci nie wymagali żadnego leczenia przez 3 lata. U 6 kolejnych chorych obserwowano znamienne poprawę stanu klinicznego, jednak wymagali oni podawania immunoglobulin w późniejszym okresie. Nawrót choroby wystąpił u 4 chorych w ciągu 17 mies. obserwacji.

Z badań Marie i wsp. wynika, że leczenie dożylnymi infuzjami immunoglobulin może być skuteczne u chorych z zagrażającym życiu zajęciem przełyku [20].

#### Cyklosporyna

Qushmaq i wsp. [21] dokonali oceny skuteczności leczenia cyklosporyną 6 chorych, tj. 4 na DM i 2 na PM, wykazujących oporność na leczenie metotreksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem i/lub dożylnymi infuzjami immunoglobulin. Chorzy otrzymywali cyklosporynę w dawce 3,5 mg/kg m.c. na dobę. U wszystkich leczonych odnotowano znamienne zwiększenie siły mięśni obręczy barkowej, a u 4 wzrost siły mięśni obręczy biodrowej. Objawy toksyczności leku były nieznacznie nasilone i w żadnym przypadku nie zmuszały do przerwania terapii.

Grau i wsp. [22] także wykazali skuteczność cyklosporyny w leczeniu chorych na DM; 10 pacjentów z rozpoznaniem *de novo* DM lub z nawrotem choroby po odstawieniu leczenia otrzymywało cyklosporynę w dawce 5 mg/kg m.c. na dobę. Grupę kontrolną stanowili chorzy leczeni prednizonem i azatiopryną. Efekty terapii w grupie leczonej cyklosporyną były znacznie lepsze



w porównaniu z grupą kontrolną, ponadto 3 pacjentów z grupy kontrolnej, którzy wykazali oporność na skojarzoną terapię prednizonem i azatiopryną, wykazało pozytywną reakcję na leczenie cyklosporyną.

### Takrolimus

Oddis i wsp. [23] dowiedli skuteczności takrolimusu w leczeniu 8 chorych z opornym na konwencjonalną terapię PM. U 5 z nich miopatii towarzyszyły śródmiąższowe zmiany zapalne tkanki płucnej. Pacjenci otrzymywali takrolimus w dawce 0,075 mg/kg m.c. na dobę. W wyniku leczenia normalizację siły mięśniowej uzyskano u 7 chorych, a średnie stężenie kinazy kreatynowej uległo obniżeniu z wartości 3114 do 87 j.m./ml. U 3 chorych obserwowano także znamienne regresję zmian zapalnych w płucach i poprawę wydolności oddechowej. Podobnie korzystne wyniki stosowania takrolimusu u 13 chorych na PM i ze zmianami śródmiąższowymi w tkance płucnej uzyskali Wilkes i wsp. [24].

Powyższe badania dowodzą, że takrolimus może stanowić alternatywę leczenia dla chorych z zapalnymi miopatią, szczególnie w przypadkach opornych na konwencjonalną terapię oraz u chorych ze śródmiąższowymi zmianami zapalnymi w płucach.

### Związki alkilujące

Istnieją w literaturze doniesienia potwierdzające skuteczność stosowania cyklofosfamidu i chlorambucylu w leczeniu DM i PM [25, 26]. Jednak z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo indukowania przez te preparaty hematologicznych procesów onkogenezy, ich użyteczność terapeutyczna podlega znacznemu ograniczeniu. Obecnie uważa się, że zastosowanie tych leków powinno być ściśle ograniczone do przypadków opornych na leczenie prednizonem, azatiopryną, metotreksatem, cyklosporyną, takrolimusem i dożylnymi wlewami immunoglobulin. Pomimo rozbieżności opinii co do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia DM i PM cyklofosfamidem, stanowi on nadal lek z wyboru u chorych ze współistniejącą śródmiąższową chorobą płuc i nasilonymi objawami zapalenia naczyń.

### Związki blokujące działanie czynnika martwicy nowotworu

Co najmniej 3 opisy przypadków skutecznego leczenia DM i PM za pomocą związków blokujących działanie TNF, tj. etanerceptu – białka o wysokim powinowactwie do receptora TNF- $\alpha$  powodującego jego inaktywację, i infliksymabu – chimerycznego przeciwciała monoklonalnego klasy IgG1, hamującego aktywność TNF, dają podstawy, by sądzić, że ten typ terapii może okazać się

jednym z istotniejszych kierunków leczenia w najbliższej przyszłości [27–29]. Jednak dokładna ocena skuteczności i przydatności inhibitorów TNF w leczeniu DM i PM wymaga przeprowadzenia randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych.

Z badań Levine i wsp. [30], wynika, że inne przeciwciała monoklonalne – rituksymab – skierowane przeciwko antygenowi CD20, zlokalizowanemu na powierzchni limfocytów B, wykorzystywane głównie w leczeniu chłoniaków o wysokiej ekspresji tego antygenu, jest skuteczne w leczeniu DM. Autorzy podali 4 dawki rituksymabu w odstępach tygodniowych 7 chorym na DM, opornym na inne formy terapii. Po 12 tyg. od podania pierwszej dawki leku u wszystkich pacjentów odnotowano znamienne wzrost siły mięśniowej i istotną poprawę stanu klinicznego. Wydaje się, że te zachęcające wyniki stworzą podstawę do rozszerzenia badań nad zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na DM i PM w najbliższej przyszłości.

### Leczenie skojarzone

Potrzeba stworzenia alternatywnych sposobów leczenia chorym opornym na dostępne formy farmakoterapii skłania do poszukiwania nowych rozwiązań. Jednym z takich rozwiązań jest zastosowanie leczenia skojarzonego.

Villabla i wsp. [31] podjęli próbę oceny skuteczności i bezpieczeństwa tej formy terapii u 30 chorych z PM opornym na leczenie. Pacjenci zostali losowo podzieleni na dwie 15-osobowe grupy. W pierwszej grupie stosowano azatioprynę i metotreksat doustnie, natomiast w drugiej grupie metotreksat dożylnie i kwas folinowy. Po zakończeniu trwającego 6 mies. leczenia u 8 chorych z pierwszej grupy odnotowano znamienne poprawę w zakresie siły mięśniowej i obniżenia stężeń kinazy kreatynowej. Podobną poprawę stwierdzono tylko u 3 chorych z drugiej grupy. Badanie wykazało, że skojarzone leczenie metotreksatem i azatiopryną może stanowić alternatywę dla chorych opornych na inne formy terapii.

### Piśmiennictwo

1. Dalakas MC, Hohlfeld, R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
2. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989; 111: 143-57.
3. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: A review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985; 12: 1140-8.
4. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians:

- ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1885-93.
5. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 365-9.
  6. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
  7. Winkelmann RK, Mulder DW, Lambert EH, et al. Course of dermatomyositis-polymyositis: Comparison of untreated and cortisone-treated patients. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 545-56.
  8. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, et al. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology* 2002; 41: 22-6.
  9. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993; 94: 379-87.
  10. Fafalak RG, Peterson MGE, Kagen LJ. Strength in polymyositis and dermatomyositis: Best outcome in patients treated early. *J Rheumatol* 1994; 21: 643-8.
  11. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 231-49.
  12. Carpenter JR, Bunch TW, Engel AG, et al. Survival in polymyositis: Corticosteroids and risk factors. *J Rheumatol* 1977; 4: 207-14.
  13. Danko K, Panyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004; 83: 35-42.
  14. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991; 70: 360-74.
  15. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 824-9.
  16. Dalakas MC. Current treatment of the inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 595-601.
  17. Newman ED, Scott DW. The use of low-dose oral methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 99-105.
  18. Roifman CM, Schaffer FM, Wachsmuth SE, et al. Reversal of chronic myositis following intravenous immune serum globulin therapy. *JAMA* 1987; 258: 513-5.
  19. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 467-74.
  20. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2706-9.
  21. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol* 2000; 27: 2855-9.
  22. Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al. Cyclosporin A as a first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 381-2.
  23. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762-3.
  24. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2439-46.
  25. Bombardieri S, Hughes GR, Neri R, et al. Cyclophosphamide in severe polymyositis [letter]. *Lancet* 1989; 1: 1138-9.
  26. Sinoway PA, Callen JP. Chlorambucil. An effective corticosteroid-sparing agent for patients with recalcitrant dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 319-24.
  27. O'Callaghan AS, Costa XM, Laque RS, et al. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab (letter). *Rheumatology* 2004; 43: 1197-8.
  28. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003; 50: 10-5.
  29. Saadeh CK. Etanercept is effective in the treatment of polymyositis/dermatomyositis which is refractory to conventional therapy including steroids and other disease modifying agents. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S193.
  30. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 601-7.
  31. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 392-9.