

Terapia biológica en vasculitis primarias

PINA MURCIAT

Hospital de Torrevieja - Torrevieja - Alicante

Correspondencia: Dr. Trinitario Pina Murcia - Limón, 8 (ático) - 03300 Orihuela - Alicante

✉ alicantrino@hotmail.com

ARTERITIS DE LA TEMPORAL

Los corticoides (GC, prednisona 45-60 mg/día o su equivalente) continúan siendo el único tratamiento eficaz en la arteritis de la temporal (ACG).

Sin embargo la edad de los pacientes tratados, duración del tratamiento y altas dosis acumuladas de esteroides ocasionan una elevada morbilidad (osteoporosis, diabetes, HTA...etc.). Todo ello, unido a un subgrupo de pacientes que va a precisar tratamiento crónico para el control de su enfermedad, hace que la búsqueda de fármacos ahorradores de esteroides sea de importancia capital.

Un reciente meta-análisis de 161 pacientes individuales extraídos de tres ensayos clínicos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, en el que se evaluó el resultado de añadir dosis variables de metotrexate (MTX, de 7.5-15mg) al tratamiento inicial de pacientes con ACG, concluyó en una disminución del riesgo de recaída y de la dosis acumulada de esteroides, así como una mayor probabilidad de suspensión mantenida del tratamiento esteroideo¹.

En base al potencial patogénico de varias citoquinas (entre ellas el TNF) en el proceso inflamatorio y posterior destrucción de la pared arterial, así como por el hecho de que varios pacientes corticodependientes mejoraron, e incluso llegaron a suspender el tratamiento tras añadir Infliximab, se desarrolló un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 44 pacientes con ACG de reciente diagnóstico. Tras alcanzar la remisión con esteroides fueron randomizados en una relación 2:1 a recibir Infliximab (IFX) (5mg/kg en pauta de artritis reumatoide) o placebo. Se valo-

raba el porcentaje de pacientes que mantenía la remisión en la semana 22 (5ª infusión) y 54 (9ª infusión), así como la incidencia de efectos adversos, tiempo transcurrido hasta la primera recidiva, dosis acumulada de esteroides y marcadores analíticos. Al no apreciar beneficio terapéutico en la semana 22 se decidió parar el estudio concluyendo que infliximab añadido a la terapia estándar de ACG no aporta ningún beneficio. No obstante hay que reseñar que no se utilizó combinación con metotrexate así como que el estudio incluyó un escaso número de pacientes con un corto período de seguimiento².

Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Etanercept (ETN) en pacientes con ACG y complicaciones derivadas del uso de esteroides. El estudio incluyó a 17 pacientes con ACG confirmada por biopsia, con una evolución media de la enfermedad de 10 meses, una dosis media de esteroides en el momento de la inclusión de 15 mg y alguno de los siguientes efectos derivados del tratamiento esteroideo: osteoporosis, HTA o diabetes mellitus.

Se valoraba la capacidad para retirar el tratamiento esteroideo y controlar la actividad de la enfermedad a los 12 meses, así como la dosis acumulada de esteroides, el número de recidivas, aparición de nuevos efectos adversos o empeoramiento de los existentes y el número de recidivas en los tres meses siguientes al fin del período ciego inicial de 12 meses. Al final del estudio el 50% de los pacientes en el brazo de ETN frente al 22% en el brazo placebo consiguieron suspender los esteroides. De igual manera el grupo de ETN tuvo

un menor número de recidivas y recibió una menor dosis acumulada de esteroides. Ambos grupos no difirieron en el resto de parámetros analizados.

Sin embargo la pequeña muestra de pacientes incluida en el estudio no permitió alcanzar la significación estadística en ninguna de las diferencias apreciadas por lo que son necesarios estudios con muestras más amplias³.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Sabemos que la mayor parte de los pacientes con arteritis de Takayasu (TAK) presentan un curso clínico con recidivas y remisiones, precisando tratamiento crónico con esteroides y combinación con inmunosupresores.

En la literatura encontramos al menos 49 pacientes con TAK tratados con terapia anti-TNF; 38 recibieron IFX, 16 ETN y 1 Humira, todos ellos con resultados alentadores^{4,5,6,7,8,9,10}.

En una serie retrospectiva de 25 pacientes con TAK refractaria (imposibilidad para descender dosis de prednisona por debajo de 10 mg a pesar de añadir otros inmunosupresores) y seguimiento medio de 28 meses, el 60% lograron suspender el tratamiento esteroideo y el 28% descender su dosis por debajo de 10 mg. De igual manera el 50% de los que asociaban otro inmunosupresor lograron disminuir su dosis o suspenderlo. En total 15 pacientes alcanzaron la remisión completa libre de esteroides y la mantuvieron durante un período medio de 30 meses. De estos 25 pacientes 21 recibieron IFX, 9 ETN, y 5 recibieron ambos fármacos durante la evolución¹¹.

Son necesarios estudios que aporten mayor evidencia, pero los resultados preliminares sugieren que la terapia

anti-TNF puede ser útil para controlar la enfermedad y conseguir reducir la dosis de esteroides.

POLIARTERITIS NODOSA CLÁSICA

Únicamente disponemos en la literatura de casos clínicos aislados de pacientes tratados con terapia biológica, previamente refractarios al tratamiento convencional.

Desde 2005 han sido comunicados al menos 5 casos de pacientes tratados con anti-TNF. 4 con IFX (2 niños y dos adultos, uno de ellos con cuadro PAN like en el contexto de una espondiloartropatía inflamatoria) y 1 con ETN. Todos ellos respondieron favorablemente al tratamiento^{12, 13, 14, 15, 16}.

Han sido igualmente publicados desde 1995 varios casos de PAN, la mayor parte de ellos en su forma cutánea, tratados con inmuglobulinas endovenosas (Igev), con respuestas parciales o completas pero en general con recidiva tras la suspensión del tratamiento^{17, 18}.

En abril de 2008 se ha publicado el primer caso tratado con Rituximab (RTX) con mejoría del cuadro tras fallo previo a esteroides + ciclofosfamida (CFM), Igev, y plasmaféresis¹⁹.

A falta de estudios prospectivos controlados que permitan obtener conclusiones definitivas, estos datos sugieren que en casos refractarios, la terapia anti-TNF, las Igev, y Rituximab, pueden ser alternativas eficaces.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

El tratamiento inicial de pacientes con enfermedad de Kawasaki (KD) se realiza con Igev (2gr/Kg. en unidosis) y aspirina.

Entre un 10-15% de los casos no se controla y la fiebre persiste o reaparece antes de 48 horas. En estos casos un 50-70% responden a un segundo ciclo.

El papel de los bolos de esteroides (metilprednisolona 30mg/kg/día) en el tratamiento inicial de la enfermedad no ha demostrado beneficios, sin embargo sí constituyen una opción en los casos resistentes siendo una alternativa junto con la terapia anti-TNF²⁰.

Encontramos 21 casos tratados con

IFX en la literatura, de los cuales 18 respondieron favorablemente^{21, 22, 23, 24, 25}.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

En la actualidad la aproximación terapéutica de la granulomatosis de Wegener (GW) viene determinada en primer lugar por la diferenciación entre enfermedad limitada o severa. Una vez hecha esta diferenciación en el tratamiento podemos diferenciar tres fases:

- 1.- Inducción de remisión.
- 2.- Mantenimiento de la remisión.
- 3.- Tratamiento de la recidiva.

Sin tratamiento la mortalidad alcanza el 90% a los 2 años. El 90% de los pacientes responde a CFM alcanzando un 75% de ellos la remisión completa.

Entre un 30-50% de los respondedores recidivan posteriormente.

En las formas limitadas de la enfermedad hasta un 75% de los pacientes alcanzan la remisión con regímenes de tratamiento que no incluyen ciclofosfamida, en general MTX + GC.

En pacientes con enfermedad especialmente severa, o con contraindicación para la administración de CFM, han sido utilizadas otras alternativas;

Anti-TNF, Igev, depleción linfocítica B (RTX), depleción linfocítica T (Globulina antitimocítica) y depleción panlinfocítica (Campath 1H).

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó ETN para el mantenimiento de la remisión en 180 pacientes con GW. El estudio no encontró diferencias significativas entre ETN y el grupo control en porcentajes de mantenimiento de remisión, duración de la remisión ni actividad de la enfermedad. Con ETN aparecieron 6 neoplasias sólidas frente a ninguna en el grupo control²⁶.

ETN no parece ser útil para la inducción ni para el mantenimiento de la remisión en pacientes con GW. Además la combinación de anti-TNF con CFM puede aumentar el riesgo de cáncer por encima del observado con CFM sola.

En un estudio prospectivo de 32 pacientes (19 GW, 13 Poliangeitis microscópica (PAM)), se analizó la capacidad de IFX para inducir la remi-

sión en casos refractarios y en recidivas de la enfermedad. El 88% de los pacientes lograron la remisión²⁷. Resultados similares han sido obtenidos en otras series publicadas lo que convierte a IFX en una alternativa para la enfermedad refractaria^{28, 29, 30}. No obstante son necesarios estudios controlados para confirmar estos datos. En la actualidad no hay datos que apoyen su uso como inductor de remisión en el debut de la enfermedad.

El perfil de seguridad y tolerancia de las Igev la convierten en una alternativa en la enfermedad refractaria y en situaciones de infección o embarazo, en que la terapia convencional está contraindicada.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó la eficacia de un único ciclo de tratamiento con Igev (0.4 gr/kg/día por 5 días) en 34 pacientes con enfermedad persistente a pesar de tratamiento inmunosupresor (26 con C-ANCA y 8 con P-ANCA). Transcurridos 3 meses, 14 de los 17 pacientes que habían recibido Igev mantenían una respuesta terapéutica (definida como una reducción en el BVAS del 50%) frente a 6 de 17 en el grupo control. La diferencia fue estadísticamente significativa³¹.

Un estudio posterior, abierto, multicéntrico y prospectivo, analizó si los ciclos repetidos de tratamiento eran igualmente efectivos. Reclutó a 22 pacientes con recaída de la enfermedad (19GW, 3PAM) que recibieron ciclos de 0.5 gr/kg/día por 4 días cada mes durante 6 meses. Un 72% alcanzó la remisión completa y un 59% la mantenía a los 9 meses³². Estos estudios no incluyeron a pacientes con enfermedad renal grave.

Es necesario aclarar cuál sería la duración óptima del tratamiento, si serían capaces de ahorrar esteroides e inmunosupresores, si tienen algún papel en la inducción inicial de remisión, y si su puesto sería como terapia adyuvante o pueden constituir el pilar principal del tratamiento. Son por tanto necesarios más estudios controlados que aclaren estos aspectos. El precio es igualmente un factor a tener en cuenta.

Desde 2001 que se comunicó el primer caso de GW tratado con RTX encontramos en la literatura al menos 20 publicaciones entre comunicaciones de casos, series retrospectivas y estudios abiertos que nos aportan información acerca de la eficacia de RTX en la recidiva de vasculitis asociada a ANCA o en enfermedad refractaria^{33, 34, 35, 36}. En estos estudios se aprecia una respuesta dual al tratamiento, con una regresión dramática de los síntomas constitucionales y relacionados con vasculitis frente a una ausencia de respuesta o respuesta parcial de las manifestaciones granulomatosas como el pseudotumor orbitario. Como muy bien analiza en su artículo Aouba et al.³⁷ esta diferencia se encuentra en la naturaleza misma de la fisiopatología de la enfermedad y en el mecanismo de acción de RTX. Así sabemos que la histopatología de la GW se caracteriza por dos rasgos fundamentales; una vasculitis necrotizante que afecta a vasos de pequeño y a veces de mediano calibre, y una lesión granulomatosa de localización peri/extravascular o intramural. La lesión vasculítica sería fundamentalmente dependiente de linfocito B mientras que la lesión granulomatosa lo sería del linfocito T.

En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que compara la seguridad y eficacia de RTX frente a CFM como tratamiento de primera línea en la inducción de remisión de la enfermedad y que puede suponer el primer paso para convertir a RTX en tratamiento de 1ª elección en esta patología. Mientras tanto su uso queda limitado a aquellos casos con enfermedad refractaria o con contraindicaciones para el uso de la terapia convencional.

La globulina antitimocítica (GAT) es un agente inmunosupresor utilizado con éxito en los trasplantes de órgano sólido y hematológicos. Actúa produciendo una depleción de linfocitos T, incluyendo probablemente la depleción de linfocitos T autoreactivos, lo que podría justificar su uso en procesos autoinmunes³⁸.

En una serie de 15 pacientes con GW refractaria a tratamiento, 9 obtuvieron una respuesta parcial y 4 alcanzaron la remisión tras tratamiento con GAT³⁹.

Campath-1H (alemtuzumab) es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 desarrollado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. El antígeno CD-52 se encuentra en la superficie de linfocitos B, T, monocitos, macrófagos, células NK, y una subpoblación de granulocitos. Produce depleción panlinfocítica. Entre sus potenciales usos están las enfermedades autoinmunes, entre ellas las vasculitis.

Recientemente ha sido publicada una serie de 71 pacientes (63WG, 8PAM) con enfermedad muy grave que recibieron campath-1H. El 85% de los pacientes mejoraron, sin embargo se produjo una elevada tasa de recidivas así como de complicaciones, entre ellas infecciones y tumores⁴⁰.

A falta de estudios controlados, el papel de la depleción linfocítica T y panlinfocítica queda limitado a casos refractarios y graves de la enfermedad, debiendo ser probablemente considerados tras fallo a RTX o Igev.

ETN e IFX, las Igev, Rituximab e interferón-alfa (IFNa) han sido utilizados con buen resultado en pacientes con síndrome de Churg Strauss (SCS) resistente a GC y CFM o con imposibilidad para descender la dosis de GC^{41, 42, 43, 44, 45}.

Recientemente se ha publicado un estudio abierto que incluyó a 7 pacientes con SCS refractario a CFM o MTX que fueron tratados con IFNa. 5 alcanzaron remisión completa y 2 parcial permitiendo reducir la dosis de esteroides. Tras tratamiento prolongado en un paciente se detectó leucoencefalopatía por RMN⁴⁶.

Otros casos de leucoencefalopatía en pacientes con SCS y tratamiento prolongado con IFNa han sido publicados⁴⁷.

A falta de estudios controlados, el uso prolongado de IFNa en pacientes con SCS resulta controvertido.

CONCLUSIONES

Salvo en la enfermedad de Kawasaki, en la que las IgeV son el tratamiento de

elección, la información disponible en la actualidad no permite ubicar con claridad el papel de la terapia biológica en ninguna de las otras vasculitis primarias quedando por tanto relegado su uso a los casos refractarios a la terapia convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavallee MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug; 56(8):2789-97.
- 2.- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 May 1; 146(9):621-30.
- 3.- Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, Mola EM, Bonilla G. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis.* 2008 May; 67(5):625-30.
- 4.- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2296-304.
- 5.- Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, Baldini C, Sebastiani M, Lombardi M, Neglia D, Bombardieri S. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent?. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Aug; 44(8):1074-5.
- 6.- Tatò F, Rieger J, Hoffmann U. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human, monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab. *Int Angiol.* 2005 Sep; 24(3):304-7.
- 7.- Jolly M, Curran JJ. Infliximab-responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2005 Aug; 11(4):213-5.
- 8.- Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Huang M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med.* 2006; 45(5):313-6.
- 9.- Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papatheanasiou MA, Skopouli FN. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative?. *Clin Rheumatol.* 2007 Jun;26(6):984-7.
- 10.- Becker RW, Sohn RL, Poulik JM, Berger R. Takayasu's arteritis presenting as uveitis in a 5-year-old girl. *Ann Vasc Surg.* 2005 Mar;19(2):258-62. Review.
- 11.- Molloy ES, Langford CA, Clark TM,

- Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov; 67(11):1567-9.
- 12.- Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Successful response to infliximab in a patient with undifferentiated spondyloarthritis coexisting with polyarteritis nodosa-like cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Nov-Dec;21(6 Suppl 32):S138.
- 13.- Al-Bishri J, le Riche N, Pope JE. Refractory polyarteritis nodosa successfully treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2005 Jul;32(7):1371-3.
- 14.- de Kort SW, van Rossum MA, ten Cate R. Infliximab in a child with therapy-resistant systemic vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2006 Sep;25(5):769-71.
- 15.- Vega Gutierrez J, Rodriguez Prieto MA, Garcia Ruiz JM. Successful treatment of childhood cutaneous polyarteritis nodosa with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Apr;21(4):570-1.
- 16.- Feinstein J, Arroyo R. Successful treatment of childhood onset refractory polyarteritis nodosa with tumor necrosis factor alpha blockade. *J Clin Rheumatol.* 2005 Aug; 11(4):219-22.
- 17.- Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Intravenous immunoglobulins in polyarteritis nodosa restricted to the limbs: case reports and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;25(1 Suppl 44):S28-30.
- 18.- Asano Y, Ihn H, Maekawa T, Kadono T, Tamaki K. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2006 May; 25(3):396-8.
- 19.- Sonomoto K, Miyamura T, Watanabe H, Takahama S, Nakamura M, Ando H, Minami R, Yamamoto M, Saito T, Imayama S, Hosokawa C, Suematsu E. [A case of polyarteritis nodosa successfully treated by rituximab]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2008 Apr;31(2):119-23.
- 20.- Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP; Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007 Feb 15;356(7):663-75.
- 21.- Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004 Apr;31(4):808-10.
- 22.- Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wöhrley JD, Balfour I, Shen CA, Michel ED, Shulman ST, Melish ME. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2005 May; 146(5):662-7.
- 23.- Stenbøg EV, Windelborg B, Hørlyck A, Herlin T. The effect of TNF-alpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2006 Jul-Aug;35(4):318-21.
- 24.- Zulian F, Zanon G, Martini G, Mescoli G, Milanese O. Efficacy of infliximab in long-lasting refractory Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Jul-Aug;24(4):453.
- 25.- O'connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr (Phila).* 2007 May; 46(4):345-8.
- 26.- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):351-61.
- 27.- Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, Savage C, Pusey C, Jayne D. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):717-21.
- 28.- Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, Gause A. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Nov; 41(11):1303-7.
- 29.- Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, Savage C, Pusey C, Jayne D. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):717-21.
- 30.- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Oct; 41(10):1126-32.
- 31.- Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000 Jul; 93(7):433-9.
- 32.- Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, Sailler L, Delaunay C, Sadoun A, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan; 58(1):308-17.
- 33.- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan; 52(1):262-8.
- 34.- Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;25(1 Suppl 44):S23-7.
- 35.- Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nölle B, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):853-8. Epub 2005 Nov 3.
- 36.- Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 15;173(2):180-7.
- 37.- Aouba A, Pagnoux C, Bienvenu B, Mahr A, Guillevin L. Analysis of Wegener's granulomatosis responses to rituximab: current evidence and therapeutic prospects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Feb;34(1):65-73.
- 38.- Lytton SD, Denton CP, Nutzenberger AM. Treatment of autoimmune disease with rabbit anti-T lymphocyte globulin: clinical efficacy and potential mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep;1110:285-96.
- 39.- Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suárez LF, van der Woude FJ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004 Apr; 65(4):1440-8.
- 40.- Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis.* 2008 Sep; 67(9):1322-7.
- 41.- Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology.* 2002 Dec;206(5):496-501.
- 42.- Tiliakos A 4th, Shaia S, Hostoffer R, Kent L. The use of infliximab in a patient with steroid-dependent churg-strauss syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2004 Apr; 10(2):96-7.
- 43.- Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):557-9.
- 44.- Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug; 65(8):1116-7.
- 45.- Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A, Sakakibara H, Akiyama K. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int.* 2007 Jun;56(2):97-103. Epub 2007 May 1. Review.
- 46.- Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S35-40.
- 47.- Metzler C, Lamprecht P, Hellmich B, Reuter M, Arlt AC, Gross WL. Leucoencephalopathy after treatment of Churg-Strauss syndrome with interferon {alpha}. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug; 64(8):1242-3.