Therapie der Vaskulitiden

Teil 1[1]. Arteriitis temporalis, Polymyalgia rheumatica und Hepatitis C als Virus-assoziierte Kryoglobulin-induzierte Vaskulitis

Urs Steiner und Adriano Fontana
Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Tumor-Nekrose-Faktor-α(TNFα)-Antagonisten haben nicht nur die Therapie der rheumatoiden Arthritis und entzündlichen Magen-Darmerkrankung bereichert, sondern könnten künftig auch in der Behandlung von therapierefraktären oder schwersten Verläufen von Morbus-Behçet und Takayasu-Arteriitis Einzug erhalten.
- Anti-CD20-Antikörper haben Einzug in die Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen gehalten und werden neuerdings auch erfolgreich bei rheumatoider Arthritis, beim Sjögren-Syndrom, dem systemischen Lupus erythematodes und bei ANCA-positiven Vaskulitiden angewendet.
- Die Therapie der Arteriitis temporalis wird initial mit hohen Prednison-Dosen, die Polymyalgia rheumatica mit deutlich tieferen Steroiddosen behandelt. Falls unter Reduktion von Steroiden neue Krankheitsschübe auftreten, kann Methotrexat (MTX), obschon durch Studien nicht belegt, als steroidsparendes Medikament einmal wöchentlich verabreicht werden.
- Bei der mit Immunkomplexen-Kryoglobulinen einhergehenden Hepatitis C assoziierten Vaskulitis ist das Ziel, mittels PEG-Interferon-alpha-2b und Ribavirin das Virus zu eliminieren. Bei schwerer Glomerulonephritis oder lebensbedrohlicher Vaskulitis (Koronargefässe, Zentralnervensystem) ist man allerdings gezwungen, mittels Prednison und Cyclophosphamid zuerst die Vaskulitis zu kontrollieren.

Summary

Giant cell (temporal) arteritis, polymyalgia rheumatica and hepatitis-C-virus-associated vasculitis

- *TNFa blocking therapeutics have been successfully added to the management of rheumatoid arthritis and inflammatory bowel syndrome. It is becoming increasingly evident that they can also be used in hard-to-treat cases of Behçet's syndrome and Takayasu's arteritis.*
- *Anti-CD20 antibodies have gained entry into the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and have recently also been used with favourable effect in Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and ANCA-positive vasculitis.*
- *While the treatment of giant cell (temporal) arteritis starts with high doses of prednisone, much lower doses are required in polymyalgia rheumatica. Although undocumented by clinical studies, methotrexate administered subcutaneously once per week can be used if prednisone cannot be tapered down.*
- *In vasculitis associated with hepatitis C virus (HCV) infections, where it is caused by immune complexes-cryoglobulins, treatment should focus on elimination of the virus by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. In severe glomerulonephritis or life-threatening cases of vasculitis (coronary vessels or central nervous system), however, it is first necessary to control vasculitis by prednisone and cyclophosphamide.*

Die Vaskulitiden sind eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, in deren Mittelpunkt Entzündungen der Gefässe mit häufig fibrinoiden Nekrosen, Granulomen und möglicherweise Riesenzellen stehen. Diese manifestieren sich klinisch in Form einer Multiorganbeteiligung, die je nach betroffenem Gefäss, betroffenem Organ und Ausmass der systemischen Entzündungsreaktion (Fieber, Arthralgien, Myalgien) bei Patienten sehr unterschiedlich ausfallen können. Diagnostisch müssen die einer Vaskulitis zugrunde liegenden Infektionserreger (z.B. Hepatitis B und C, Zytomegalovirus, Parvoviren, Streptokokken, Varizellen-Zoster-Virus, Meningokokken und Pneumokokken) ausgeschlossen und muss nach Tumorleiden (z.B. Lymphome, Leukämie, Karzinome) und Vaskulitis hervorrufenden Medikamenten (v.a. D-Penicillamin, Thyreostatika, Interferone) gesucht werden. Nebst Anamnese, klinischen und bildgebenden Befunden können immunserologische Bestimmungen (v.a. ANCA, anti-nDNS, anti-CCP, Kryoglobulinämie [meist Rheumafaktor positiv]) und Biopsien (z.B. Biopsie der Purpura oder Ulzera der Haut, des Nervus suralis bei Mononeuritis multiplex, der Arteria temporalis bei Verdacht auf Arteriitis temporalis oder der Nieren bei Glomerulonephritis) wegweisend sein.

Während vor Einführung von immunsuppressiven Medikamenten die Mortalität im ersten Jahr, z.B. bei M. Wegener, 80% betrug, ist dieser Wert bei Patienten mit schwersten Vaskulitiden heute im ersten Jahr auf 20% bis 30% gesunken. Dies dank der Einführung von hochdosierten Glukokortikosteroiden (GC) und der Verabreichung von Cyclophosphamid (Endoxan), Methotrexat und Azathioprin (Imurek) sowie von monoklonalen Antikörpern gegen TNFα oder dessen Rezeptor sowie Antikörper gegen CD20 auf B-Lymphozyten. Polyklonale Immunglobulinpräparate, die von Blutspendern gewonnene IgG-Fraktion, sind bei systemischen Vaskulitiden insgesamt wenig wirksam, obschon sie bei verschiedenen «immunologischen Erkrankungen» wie idiopathischer

[1] Teil 2 wird zu einem späteren Zeitpunkt im «Forum» erscheinen.

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 876 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

thrombozytopenischer Purpura, beim Guillain-Barré-Syndrom oder bei Dermatomyositis hilfreich sind. Einzig in der Therapie des Kawasaki-Syndroms bei Säuglingen und Kleinkindern, einer Vaskulitis der mittelgrossen Gefässe und insbesondere der Koronararterien, sind intravenöse Immunglobuline erfolgreich.

Bevor auf die Therapie der Arteriitis temporalis und der ANCA-Vaskulitiden eingegangen wird, werden nun die monoklonalen Antikörper, die in der Vaskulitisbehandlung Einzug gehalten haben, besprochen.

TNFα wird bei durch Infektionserreger erfolgter Stimulation von Toll-Like-Rezeptoren (TLR) im Rahmen der Aktivierung der natürlichen Immunität vorwiegend durch aktivierte Makrophagen sezerniert und ist vor allem bei chronischen Entzündungen für die Bildung von Granulomen wichtig. TNFα stimuliert die Expression von HLA-Genen und Zytokinen, reguliert die Maturierung von dendritischen Zellen und bewirkt eine Aufregulation von endothelialen Adhäsionsmolekülen (z.B. E-Selektin, ICAM-1, VCAM-1). Zumal von TNF auch prokoagulatorische Effekte ausgehen und TNFα den Knorpel und die Endothelzellen schädigt, wurde dieses Zytokin zu einem attraktiven Therapieziel. Für die Hemmung von TNFα stehen drei unterschiedliche *TNF-Blocker* zur Verfügung: der rekombinante lösliche TNFα-Rezeptor, *Etanercept (Enbrel)*, der nur sekretiertes TNF binden und neutralisieren kann, sowie zwei monoklonale Antikörper, *Infliximab (Remicade),* ein chimärer IgG-Antikörper (humaner Fc-Anteil, kleinerer Maus-Fab-Anteil) und der vollständig humanisierte Antikörper *Adalimumab (Humira)*. Beide binden sowohl sezerniertes als auch membrangebundenes TNF. TNFα-Antagonisten werden erfolgreich in der Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis, Spondylitis ankylosans, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und der Psoriasis eingesetzt. Als schwerwiegendste Nebenwirkung von TNFα-Antagonisten gilt die Reaktivierung einer Tuberkulose.

Zahlreiche Fallberichte zeigen, dass TNFα-Blokker auch erfolgreich in der Behandlung von systemischen Vaskulitiden eingesetzt werden können. Leider gibt es aber nur wenige kontrollierte Studien. Der Nachweis von erhöhtem TNF sowie löslichem TNF-Rezeptor im peripheren Blut führte dazu, dass TNFα-Antagonisten bei Patienten mit aktivem *MORBUS BEHÇET* eingesetzt wurden. In mehreren Fallbeschreibungen konnte der positive Effekt von TNFα-Antagonisten bei Patienten mit therapierefraktärem, mukokutanem oder gastrointestinalem Befall, bei Uveitiden und ZNS-Beteiligung nachgewiesen werden. In einer Studie mit 40 männlichen Patienten mit vorwiegend mukokutanem Befall wurde Etanercept (2x25 mg s.c./Woche) während vier Wochen mit Plazebo verglichen. Die Anti-TNFα-Gruppe zeigte klinisch eine signifikante Verbesserung mit vollständiger Regredienz der oralen Ulcera bei 45%, verglichen mit 5% in der Plazebogruppe [1]. Ob TNFα-Blocker die Behandlung des Morbus Behçet bei therapierefraktären Uveitiden und bei schweren ZNS-Meningoencephalitiden bereichern wird, ist offen. Cyclosporin-A ist bei Uveitis und ausgeprägten mukokutanen Läsionen der Standardtherapie mit Colchizin (1 mg/Tag) überlegen, soll aber, wie in einer neuen Arbeit gezeigt wurde, zu mehr ZNS-Komplikationen führen. Letztere werden noch immer mit Methylprednison intravenös und Cyclophosphamid (Endoxan) behandelt und, wie bei Uveitis, ist diese Therapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Imurek.

Auch bei der *TAKAYASU-ARTERIITIS* liegt eine erste Studie über die Behandlung mit TNFα-Blocker vor. Die Takayasu-Arteriitis ist eine granulomatöse Vaskulitis der Aorta und der von ihr abgehenden Gefässe mit Entwicklung von segmentalen Stenosen, Gefässverschlüssen, Dilatationen und Aneurysmen. Die Koronar- und Pulmonalarterien können dabei ebenfalls betroffen sein. Bei fünfzehn Patienten mit schwer behandelbarer Takayasu-Arteriitis, bei denen GC und Immunsupressiva zu keiner Remission führten, wurden TNF-Blocker (acht Patienten Infliximab, sieben Patienten Etanercept, wovon drei im Verlauf auf Infliximab wechselten) eingesetzt. Bei vierzehn Patienten kam es innerhalb von zwei bis acht Wochen zu einem Therapieansprechen. Zehn von fünfzehn Patienten erreichten eine über 1–3,3 Jahre anhaltende Remission ohne gleichzeitige Therapie mit GC [2].

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der das von B-Lymphozyten exprimierte B-Zell-spezifische Oberflächenmolekül CD-20 erkennt. CD-20 ist auf Prä-B-Zellen bis hin zum Prä-Plasmazell-Stadium, nicht aber auf Plasmazellen vorhanden. Die Bindung von Rituximab führt innerhalb von Wochen zu einer B-Zell-Depletion im peripheren Blut. B-Zellen in Lymphknoten und im Knochenmark werden aber nur zum Teil eliminiert, lang lebende Plasmazellen gar nicht. Letzteres ist wohl die Erklärung dafür, dass wohl die Autoantikörper, nur wenig aber die Gesamt-IgM-, -IgG- und -IgA-Serumkonzentrationen abnehmen, womit die über Antikörper vermittelte Infektabwehr erfreulicherweise intakt bleibt. Die Wirkung von Rituximab ist bei der Rheumatoiden Arthritis gut belegt und auch beim Sjögren-Syndrom, beim systemischem Lupus erythematodes und bei ANCA-positiven Vaskulitiden beschrieben.

Und nun zu den ausgewählten Vaskulitiden:

Arteriitis temporalis und Polymyalgia rheumatica

Die Arteriitis temporalis (Giant Cell Arteriitis: GCA) ist eine Form von Vaskulitis, die mit Riesenzellen und Granulomen einhergeht, ältere Perso-

nen (über 50 Jahre) befällt und sich an grossen sowie mittelgrossen Gefässen erkennbar zeigt. Nebst den extrakranialen Ästen der Arteria carotis sind bei etwa 30% der Patienten auch die Aorta und der Truncus brachiocephalicus sowie distal davon die Arteria subclavia, Arteria radialis und Arteria ulnaris betroffen und zeigen Aneurismen, Stenosen oder Gefässdissektionen. Da – nebst den typischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio und Empfindlichkeit der Kopfhaut – ischämische Komplikationen des Nervus opticus mit Erblindung (bis 20%) sowie zerebrovaskuläre Insulte das Krankheitsbild komplizieren können, muss mit der Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden. Als Basis der Therapie gilt noch immer die Behandlung mit hoch dosiertem Prednison. Allgemein ist bei GCA eine initiale Prednison-Therapie mit 1 mg/kg pro Tag erfolgreich und lässt nach durchschnittlich 6,5 Monaten eine Prednison-Dosis von 7,5 mg/Tag und nach 7,5 Monaten eine solche von 5 mg/Tag zu. Bei zwei Dritteln der Patienten kann nach durchschnittlich 22 Monaten die Prednison-Therapie gestoppt werden; mehr als die Hälfte aller Patienten erleidet einen neuen Krankheitsschub [3]. In einer Studie mit 284 Patienten(inn)en wurde gezeigt, dass bei Polymyalgia rheumatica (PR) das Risiko von späteren Krankheitsschüben bei initial hohen Prednison-Dosen und schneller Reduktion der Dosis erhöht ist [4]. Bei der PR, die in 20% ohne GCA oder in 50% diese begleitend vorkommt und als Folge von Synovitiden mit Steifigkeit und Schmerz in Schulter- und Beckengürtel sowie Nacken einhergeht, führt niedrig dosiertes Prednison (10–20 mg pro Tag) in der Regel innerhalb weniger Tage zu einer deutlichen Besserung. Zur Prednison-Dosierung nach vier Wochen vergleichen Sie Tabelle 1.

In neueren Studien wurde versucht, bei GCA und PR neue Wege zu finden, um die unter Reduktion der Prednison-Dosis bei 31% (GCA) bzw. 55% (PR) auftretenden neuen Krankheitsschübe zu verhindern. Die meisten Rezidive treten im ersten Behandlungsjahr auf, und dies bei Dosen unter 7,5 mg pro Tag. In einer Studie von Chevalet et al. [5] mit 164 Patienten zeigte sich bei GCA kein Vorteil initial hoher, intravenös gegebener GC-Therapien (Methylprednison 1x240 mg i.v., gefolgt von Prednison 0,7 mg/kg p.os), was die kumulativ gegebene Prednison-Dosis, die im Krankheitsverlauf notwendig wurde, betrifft. Diese Studie bleibt nicht ohne Widersprüche: In einer doppelblind angelegten, plazebokontrollierten und randomisierten Studie von Mazlumzadeh et al. [6] erwies sich bei GCA die Induktionstherapie mit hohen GC-Dosen (Methylprednison 15 mg/kg an den Tagen 1–3) betreffend der Zahl von Langzeitremissionen nach Absetzen von Prednison und der Prednison-Dosen zum Zeitpunkt der 78. Woche als sehr effektvoll.

Da die Erkrankung ältere Patienten befällt, oft Komorbiditäten vorliegen und Langzeit-GC mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen, werden GC-sparende Medikamente gesucht. In der Studie von Juan A. Jover et al. [7] zeigte sich bei 42 Patienten mit neu diagnostizierter GCA, dass MTX (einmal pro Woche, 10 mg p.os), welches von Anbeginn an über 24 Monate verabreicht wurde, den Effekt von hoch dosiertem Prednison – Dosisreduktion ab dem zweiten Monat – betreffend Schubfrequenz im Vergleich zu Prednison alleine von 84% auf 45% zu reduzieren vermochte und die kumulative Prednison-Dosis signifikant tiefer zu liegen kam. Leider konnte eine von Gary Hoffman geleitete, über vier Jahre dauernde Multizenter-Studie [8], die 98 Patienten miteinschloss und in der MTX (0,15 mg/kg pro Woche p.os mit Steigerung auf 0,25 mg/kg oder 15 mg pro Woche) verabreicht wurde, die Befunde der obgenannten Studie nicht bestätigen. MTX vermochte das Risiko eines Therapieversagens nicht zu beeinflussen und die kumulative GC-Dosis – GC jeden zweiten Tag verabreicht – war nach Studienende im Vergleich zu Plazebo nicht geringer. Das Problem beider Studien liegt zum Teil daran, dass MTX lediglich p.os und zudem in relativ tiefer Dosierung gegeben wurde. Die Resorption von peroral verabreichtem MTX ist individuell sehr verschieden. Deshalb kann MTX als «steroidsparendes» Medikament einmal wöchentlich subkutan in Dosen von 15–25 mg pro Woche durchaus versucht werden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Behandlung der GCA und PM.

GCA*:	Prednison 1 mg/kg/Tag p.os über 4 Wochen**
	Reduktion der Prednison-Dosis ab 5. Woche. Ziel: 7,5–10 mg/Tag, erreicht innerhalb der ersten 6 Monate
	Therapiestopp: Versuch meist nach 2 Jahren möglich
GCA mit GC-Resistenz:	Aktivität bei Prednison-Dosen von ≥20 mg/Tag oder neuem Krankheitsschub nach Absetzen von GC
	Methotrexat*** 15 mg/1x pro Woche, subkutan mit Steigerung auf 20 bis max. 25 mg/Woche plus Prednison (vgl. oben)
GCA mit Beteiligung der Aorta und ihrer Äste, zerebrovaskulärer Ischämie oder Visusstörung:	Methylprednison (15 mg/kg Tage 1–3, intravenös), gefolgt von Prednison 1 mg/kg/Tag p. os und Methotrexat (vgl. oben)
PM (ohne GCA):	Prednison 10–20 mg/Tag p.os, Woche 1–4 **
	Reduktion der Prednison-Dosis in Schritten von 2,5 mg pro Monat, bis 10 mg Prednison erreicht, darauf: Reduktion der Prednison-Dosis in Schritten von 1–2,5 mg pro Monat

GCA: Arteriitis temporalis / Giant cell arteritis;
GC: Glukokortikosteroid;
PM: Polymyalgia rheumatica
* Die Vorbehandlung mit Prednison hat in den ersten vier Wochen keinen wesentlichen Einfluss auf das Resultat der Biopsie der A. temporalis.
** Unter Prednison: Kalzium- und Vitamin-D-Substitution empfohlen, bei Osteoporose sind Biphosphonate indiziert. Zur Vermeidung von zerebrovaskulären Insulten und ischämischen Läsionen des Nervus opticus wird im Akutstadium der Entzündung die zusätzliche Gabe von Aspirin 100 mg/Tag empfohlen (Lee et al., Arthritis & Rheumatism 54, 3306–3309, 2006).
*** Zusätzlich Folsäure (Folvite 5 mg, 12 Std. nach MTX p.os); Therapiebeginn bei Verdacht auf GCA baldmöglichst.

In zwei Studien wurde versucht, das Auftreten von neuen Krankheitsschüben durch Verabreichung von Infliximab zu verhindern. Leider war Infliximab in beiden Studien nicht erfolgreich. Die Studie von Hoffmann [9] zur Behandlung von 44 Patienten mit neu diagnostizierter GCA musste bereits nach 22 Wochen abgebrochen werden, weil nur 43% der mit Infliximab behandelten Patienten eine Remission zeigten, während dieser Wert bei plazebobehandelten Patienten 50% betrug. Einschränkend muss hier gesagt werden, dass die GC-Therapie bereits in der zweiten bis vierten Behandlungswoche von 40–60 mg pro Tag (Prednison-Äquivalente) auf die Hälfte reduziert wurde und ab der elften Woche nur noch 10–12,5 mg pro Tag betrug. Auch die Studie von Salvarani [10], die Patienten mit GCA und PR untersuchte, ergab keinen durchschlagenden Erfolg von Infliximab.

Insgesamt bleibt die Behandlung dieser doch nicht seltenen Erkrankungen – die alterskorrigierte Krankheitsinzidenz bei GCA liegt bei 200 bis 300 Individuen pro Million und Jahr und bei der PR zwischen 100 und 1000 Individuen pro Million und Jahr – nach wie vor ein Problem. Auf der Grundlage des Gesagten halten wir uns an das in Tabelle 1 nochmals zusammengestellte Therapieschema.

Hepatitis-C-Virus-assoziierte Kryoglobulin-induzierte Vaskulitis

Über Jahrzehnte galt die mit Purpura der Haut (leukozytoklastische Vaskulitis), Arthralgien/Arthritiden und mit in über 50% der Patienten zu beobachtender membranoproliferativer Glomerulonephritis und/oder Mononeuritis multiplex einhergehende essentielle Kryoglobulinämie als idiopathisch bedingt. Klinische Studien zeigten, dass die Patienten entweder an Vaskulitis, an Lymphomen oder aber an Leberzirrhose verstarben. In der Folge wurde nachgewiesen, dass in den Kryoglobulinkomplexen – die vor allem aus IgG-$IgM_{\kappa \text{ oder } \lambda}$ (Kryoglobulin Typ II mit monoklonaler Komponente) oder IgG-IgM (Kryoglobulin Typ III ohne monoklonale Komponente) bestehen, Rheumafaktor-Aktivität haben und mit Komplement-C3- und/oder C4-Verminderung im Serum einhergehen – Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie Anti-HCV-Antikörper beinhaltet sind. Mit anderen Worten: Die essentielle Kryoglobulinämie und damit das Purpura-Arthralgie-Nephritis-Syndrom sind in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten Folge einer chronischen HCV-Infektion, womit die Behandlung in der ersten Phase die Therapie der HCV-Infektion ist. Die antivirale Therapie, bestehend aus PEG-Interferon-alpha-2b (PEG-IFNα-2b) (1,5 µg/kg/WD s.c.) plus Ribavirin (800–1200 mg/Tag), führt bei 90% der Patienten zu einem sehr guten Ansprechen der klinischen Symptomatik und in 44 bis 77% auch zu einem nachhaltigen antiviralen Effekt. Bei einigen Patienten wird während der ersten Wochen nach Therapiebeginn über eine Verschlechterung der HCV-assoziierten Vaskulitis berichtet. Eindrucksvolle Besserungen betrafen vor allem die neurologischen, sensorischen oder sensomotorischen Störungen, die Hautvaskulitis und Arthralgien. Bei renaler Beteiligung wird das Ausmass der Proteinurie beeinflusst, weniger aber die Niereninsuffizienz. Über vergleichbar gute Resultate auf die Ulzera und Purpura der Haut, die Arthralgien und die Neuropathie (80% komplette Remission innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung) wurde mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern (375 mg/m^2 Rituximab einmal pro Woche während über vier Wochen) berichtet. Beunruhigend ist dabei aber, dass wohl die Anti-HCV-Antikörper nicht mehr nachweisbar sind, dafür aber die HCV-Virämie deutlich zunimmt, was langfristig betreffend Zirrhose- und Lymphomentwicklung sowie neuen Kryoglobulin-assoziierten Krankheitsschüben problematisch sein dürfte. Deshalb wird es künftig interessant sein, mehr über Studien zu erfahren, welche Anti-CD20-Antikörper mit PEG–IFNα-2b und Ribavirin kombinieren. Insgesamt ist empfehlenswert, initial eine antivirale Therapie mit PEG–IFNα-2b und Ribavirin einzuleiten, wobei diese bei erheblicher klinischer Symptomatik mit Prednison kombiniert werden kann. Bei lebensbedrohlicher Vaskulitis (Koronargefässe, ZNS) oder schwerer Glomerulonephritis ist nebst Prednison Endoxan (1,5 mg/kg) indiziert und die antivirale Therapie nach Beherrschung der Akutsituation zu starten. Bis neue Studien zur HCV-Viruslast unter Anti-CD20-Antikörper-Behandlung vorliegen, sind Anti-CD20-Antikörper nur bei Versagen des obgenannten Vorgehens anzuwenden.

Korrespondenz:
Prof. A. Fontana
Direktor
Klinik für Immunologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Häldeliweg 4
CH-8044 Zürich
adriano.fontana@usz.ch

Literatur (erweiterte Literaturliste bei den Autoren erhältlich)

1 Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of Etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 2005;32(1):98–105.
2 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;50(7):2296–304.
3 Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthr Rheum. 2003;49(5):703–8.
4 Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, Zinsmeister AR, Hunder GG, Gabriel SE. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. J Rheumatol. 2005;32(1):65–73.
5 Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis : a one year followup study of 164 patients. J Rheumatol. 2000;27(6):1484–91.
6 Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis & Rheumatism. 2006;54(10): 3310–8.
7 Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined Treatment of Giant-Cell Arteritis with Methotrexate and Prednisone, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Ann Intern Med. 2001;16;134(2):106–14.
8 Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteritis. Arthritis & Rheumatism. 2002;46(5):1309–18.
9 Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for Maintenance of Glucocorticosteroid-Induced Remission of Giant Cell Arteritis. Ann Intern Med. 2007 May;146(9):621–30.
10 Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, et al. Ann Intern Med. 2001;146(9):631–9.