



# **Teràpies biològiques i medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria en malalties sistèmiques**

**Document de consens**

**Societat Catalana de Reumatologia**

**Juny 2014**

## Índex

1. Introducció .....	2
2. Lupus eritematós sistèmic .....	4
3. Vasculitis sistèmiques .....	8
3.1. Vasculitis de vas petit associades a ANCA positius .....	8
3.2. Arteritis de cèl·lules gegants .....	10
3.3. Arteritis de Takayasu .....	11
3.4. Poliarteritis nodosa .....	12
3.5. Malaltia de Behçet .....	13
4. Esclerosi sistèmica .....	16
4.1. Teràpies biològiques .....	16
4.2. Medicaments Hospitalaris de Dispensació Ambulatòria .....	22
5. Miopaties inflamatòries idiopàtiques .....	29
6. Síndrome de Sjögren primària .....	35

## Introducció

Des de la Societat Catalana de Reumatologia es va impulsar la creació d'un document de consens sobre la teràpia biològica en les artritis cròniques, fruit d'aquesta iniciativa es disposa del document de consens de l'any 2010 i del 2013. En la mateixa línia, s'ha considerat idoni fer un document de consens sobre teràpies biològiques i medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria (MHDA) en un grup de malalties sistèmiques, com són el lupus eritematós sistèmic, les vasculitis sistèmiques, l'esclerosi sistèmica, les miopaties inflamatòries idiopàtiques i la síndrome de Sjögren primària.

Val a dir, que en els documents de consens previs sobre la teràpia biològica a les artritis cròniques es parla de fàrmacs amb indicació terapèutica per dites malalties articulars, cosa que no ocorre en la majoria de les malalties sistèmiques. Per aquest motiu té una enorme importància conèixer els requeriments per indicar medicaments d'ús especial, on s'inclouen els fàrmacs d'ús fora de fitxa tècnica. En aquest sentit, segons la llei estatal – Llei 29/2006 i Reial decret 1015/2009 – i autonòmica – Instrucció 05/2010 CatSalut – , és necessari que el malalt rebí una informació adequada en relació a la indicació del fàrmac, els possibles beneficis i riscos i les alternatives si existeixen, obtenir el consentiment informat del malalt, realitzar un informe clínic justificant l'ús del medicament i la conformitat per part de la direcció mèdica del centre sanitari.

És conegut que l'ús de fàrmacs fora de fitxa tècnica es relaciona amb un major nombre d'efectes adversos, com va estudiar la Dra. Loreto Carmeno i col·laboradors, per tant cal seleccionar de forma acurada el malalt a qui es planteja la indicació de la majoria de fàrmacs que es comenten en aquest consens.

El document actual, pretén orientar sobre els tractaments biològics i MHDA en un grup de malalties sistèmiques, aconsellar sobre la manera de valorar l'activitat i/o eficàcia dels

tractaments, recalcant que en la majoria dels fàrmacs que s'esmenten cal tenir en compte que són fàrmacs d'ús especial cosa que condiciona la seva prescripció.

En el ben entès que els tractaments biològics i MHDA comporten o poden suposar un gir en l'evolució de dites malalties sistèmiques, però que no estan exempts d'efectes secundaris, que cal seleccionar el malalt a qui s'indiquen dits fàrmacs i que comporten un elevat cost, justifica que des de la Societat Catalana de Reumatologia es generi un consens sobre l'ús d'aquest medicaments.

### **Grup de treball**

Lupus eritematós sistèmic

Alejandro Olivé Marqués. Hospital Germans Trias i Pujol.

Vasculitis sistèmiques

Francisco Javier Narváez García. Hospital de Bellvitge.

Esclerosi sistèmica

Ivan Castellví. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Mireia Moreno. Corporació Sanitària Parc Taulí.

Miopaties inflamatòries idiopàtiques

Teresa Clavaguera. Hospital de Palamós.

Síndrome de Sjögren primària

Hèctor Corominas. Hospital Moisès Broggi.

Coordinació

Vera Ortiz-Santamaria. Hospital de Granollers.

## Lupus eritematós sistèmic

El tractament del lupus eritematós sistèmic (LES) es basa en l'ús de glucocorticoides, àcid acetil salicílic, antiinflamatoris no esteroïdals, antipalúdics i immunosupressors.

El pronòstic de la malaltia ha millorat considerablement, tot i això hi ha malalts que no responen als tractaments convencionals esmentats. En els darrers anys, s'han desenvolupat els anomenats fàrmacs biològics que poden tenir un paper rellevant en el control i/o curació de les malalties reumàtiques, però cal tenir en compte el seu elevat cost i els seus potencials efectes secundaris.

## Mesures d'activitat de la malaltia

Es recomana avaluar l'activitat del LES cada 15 dies – 6 mesos en funció de les dades clíniques, de les proves analítiques i dels tractaments emprats.

- 1) S'aconsella la valoració global de l'activitat per part del metge (VGM) mitjançant un índex global numèric. Es pot emprar una escala visual analògica del 0 al 10, on 0 correspon a l'absència d'activitat i 10 a activitat greu de la malaltia.
- 2) Cal estimar de forma estandarditzada i objectiva - amb instruments validats - el grau d'activitat de la malaltia. Es recomana l'ús de l'índex SLEDAI.
- 3) El dany acumulat són aquelles lesions irreversibles i rellevants clínicament atribuïbles al LES i als tractaments emprats. Es recomana ponderar anualment el dany acumulat mitjançant un instrument validat com l'índex SLICC/ACR/DI.

Abans d'utilitzar qualsevol tractament biològic caldrà valorar l'eficàcia / efectes secundaris dels tractaments clàssics immunosupressors, així com tenir en compte les consideracions prèvies a l'inici dels tractaments biològics com són la infecció / malaltia tuberculosa, l'estat de vacunació del malalt i recomanacions de vacunació per la grip – pneumococ – hepatitis B, antecedents de procés neoplàsic, etc.

## Opcions terapèutiques

Les diferents opcions terapèutiques que s'esmenten a continuació estan fora de fitxa tècnica, a excepció del Belimumab en el tractament de determinats malalts amb LES.

### **Belimumab**

El Belimumab és un anticòs monoclonal humà soluble que inhibeix un estimulador del limfòcit B, el BlyS, també anomenat BAFF. Es tracta d'una citoquina clau per la supervivència del limfòcit B, i està molt expressada en el LES. L'estimulació dels limfòcits B produeix la formació d'anticossos, alguns d'ells causen inflamació / dany en els diferents òrgans on actuen.

El Belimumab és un fàrmac biològic amb indicació per fitxa tècnica en malalts amb LES.

- 1) Es recomana l'ús de Belimumab en malalts adults amb LES actiu que presenten anticossos positius i han estat resistents o han intolerat els tractaments convencionals.
- 2) Actualment, no es recomana en el tractament de complicacions greus del LES com l'afectació del sistema nerviós central ni les nefritis lúpiques, tot i que cal valorar cada cas en particular.
- 3) Caldrà valorar l'ús de Belimumab en malalts amb LES controlat amb tractament convencional que requereixen dosis elevades de glucocorticoides.

### **Rituximab**

El Rituximab es un anticòs monoclonal quimèric soluble dirigit contra el receptor de membrana CD20 que està present en la cèl·lula B.

- 1) El Rituximab s'indicarà en malalts amb LES amb activitat moderada o greu que presentin una resposta insuficient o resistència als tractaments convencionals amb glucocorticoides, immunosupressors i actualment Belimumab si s'escau segons el perfil clínic del malalt.
- 2) El Rituximab pot ser un fàrmac eficaç en el tractament de complicacions específiques, resistents al tractament convencional, com són les nefritis, les artritis, els trastorns neurològics i hematològics.

### **Antagonistes del factor de necrosi tumoral alfa**

Els antagonistes del factor de necrosi tumoral alfa (antagonistes del TNF o anti-TNF) s'han utilitzat àmpliament en el tractament de les malalties reumàtiques inflamatòries, com són l'artritis reumatoide, l'artritis psoriàsica i les espondilartropaties. Els nivells sèrics de TNF alfa estan augmentats en malalts amb LES i tenen correlació amb l'activitat de la malaltia.

- 1) Caldrà valorar l'ús d'antagonistes del TNF en malalts amb LES que presentin artritis resistent al tractament amb antipalúdics, glucocorticoides, immunosupressors i altres tractaments biològics com el Belimumab i el Rituximab.
- 2) Es podrà valorar en el cas de nefritis lúpica resistent als tractaments esmentats, tenint en compte l'administració en un període curt de temps.

### **Abatacept**

L'Abatacept és una proteïna de fusió formada pel domini extracel·lular del CTLA-4 humà unit a un fragment Fc de la IG1 humana. Inhibeix de forma selectiva la coestimulació limfocitària bloquejant la unió CD80/86 a CD28 sense produir disminució de les cèl·lules T.

- 1) No s'aconsella l'Abatacept en el tractament de les manifestacions renals ni extrarenals del LES. Tanmateix, es podria indicar en l'artritis dels malalts amb LES resistents a altres tractaments biològics o en aquells casos en que no hi hagi un altra opció de tractament.

### **Tocilizumab**

El Tocilizumab és un anticòs monoclonal humanitzat dirigit contra el receptor IL-6. En el LES existeix un augment de la IL-6 sèrica que es relaciona amb l'activitat clínica i amb la concentració d'anticossos anti-DNA.

- 1) Es pot considerar l'ús de Tocilizumab en malalts amb LES molt seleccionats resistents als tractaments convencionals i que no hagin respòs, no tolerin o estiguin contraindicats els tractaments biològics amb Belimumab i Rituximab.

## **Tractaments experimentals**

Aquests tractaments agrupen una sèrie de fàrmacs biològics en fase de desenvolupament que actuen en diferents dianes terapèutiques. Actualment, no s'indiquen pel tractament del LES donat que estan en fase d'experimentació. Entre aquests fàrmacs, es destaca l'Epratuzumab (anti CD22), l'Atacicept (bloquejant de cèl·lules B), bloquejants de senyals reguladores (anti CD40L) i tractaments anti citoquines (INF $\alpha$  i IL10).

## **Bibliografia**

Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete J y col. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2011; 7: 284–98.

Calvo-Alen J, Silva-Fernandez L, Úcar-Angulo E, Pego-Reinosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C y col. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 2013; 9: 281-96.

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.



## Vasculitis sistèmiques

En l'apartat de les vasculitis sistèmiques es comenten les vasculitis de vas petit associades a ANCA positius (VAA), les vasculitis de vas gran: arteritis de cèl·lules gegants i arteritis de Takayasu, la panarteritis nodosa i la malaltia de Behçet.

Les diferents opcions terapèutiques que s'esmenten a continuació estan fora de fitxa tècnica, a excepció del Rituximab en el tractament de les vasculitis de vas petit.

## Mesures d'activitat de la malaltia

Els malalts amb vasculitis sistèmiques requereixen d'un estret control clínic i analític, tant per l'activitat de la pròpia malaltia, com pels tractaments que s'hi indiquen.

Comptem amb índexs d'activitat que s'han emprat en alguns assaigs clínics, com per exemple el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), però arran de la seva dificultat d'aplicació i consum de temps, no s'utilitzen de forma habitual en la pràctica clínica.

## Vasculitis de vas petit associades a ANCA positius

### Rituximab

En les vasculitis de vas petit associades a ANCA positius (VAA), l'únic agent biològic que ha demostrat ser un tractament efectiu i segur, tant en casos de recent diagnòstic com en casos refractaris a tractament convencional amb ciclofosfamida (CFM), és el rituximab (RTX). De fet, RTX és una alternativa de no-inferioritat a la CFM com a teràpia d'inducció de la remissió en els casos de malaltia generalitzada (amb afectació d'òrgans vitals) o malaltia amb compromís renal greu. En l'última actualització de la fitxa tècnica de MabThera® (agost de 2013), l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ja inclou, dins de les indicacions terapèutiques, l'ús del producte, en combinació amb glucocorticoides, per a la inducció de la remissió en pacients adults que presenten granulomatosi amb poliangiïtis (malaltia de Wegener) o poliangiïtis microscòpica (PAM), activa i greu. Així mateix, RTX també ha

demonstrat ser potencialment eficaç en els casos refractaris al tractament convencional amb CFM, si bé aquesta indicació no queda expressament recollida a la fitxa tècnica.

L'eficàcia del RTX com a alternativa a la CFM en la inducció de la remissió en pacients amb VAA s'ha avaluat en dos assaigs clínics aleatoritzats multicèntrics: l'estudi RAVE i l'estudi RITUXVAS. La dosi recomanada de RTX és de 375 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, administrada un cop per setmana durant 4 setmanes (quatre infusions en total). A la fitxa tècnica de MabThera® es recomana profilaxi per infecció per *Pneumocystis jirovecii* en els pacients amb granulomatosi amb poliangiïtis o amb PAM durant i després del tractament amb RTX.

Tot i que es pot optar per retractar els pacients només quan hi ha recaigudes clínicament evidents, el 30-50 % dels pacients tenen alguna recaiguda en els primers dos anys posteriors al tractament, es pot plantejar retractar a intervals fixos de cada 6 mesos aconseguint un significatiu menor nombre de recaigudes.

#### *Conclusions*

- RTX és una alternativa de no-inferioritat a la CFM per a la inducció de la remissió en malalts adults que presenten granulomatosi amb poliangiïtis (malaltia de Wegener) o poliangiïtis microscòpica (PAM), activa i greu, de nou diagnòstic.
- No s'han demostrat diferències en la freqüència d'infeccions o citopènies entre les dues estratègies de tractament.
- En canvi, RTX ofereix un millor perfil de seguretat evitant les complicacions tardanes de la CFM (augment del risc de càncer de bufeta i neoplàsies hematològiques) i estaria especialment indicat en pacients joves que vulguin preservar la fertilitat.
- RTX és el tractament d'elecció per als pacients que presenten malaltia recidivant greu.

#### **Etanercept**

L'Etanercept és una proteïna de fusió dirigida contra el receptor soluble del TNF, forma part del grup dels antagonistes del TNF alfa.

A l'assaig clínic aleatoritzat (ACA) anomenat WGET (*Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial*) l'addició de l'anti-TNF $\alpha$  no va aportar cap avantatge addicional en comparació amb el tractament convencional (glucocorticoides més CFM o metotrexat) en el percentatge de remissions completes mantingudes. A més, en el seguiment posterior d'aquests pacients (mitjana de 43 mesos), es va observar que el grup tractat amb etanercept + CFM va presentar una incidència augmentada de tumors sòlids en comparació amb la població general.

### **Abatacept**

Recentment, en un assaig obert amb abatacept en una sèrie petita de pacients (N = 20) amb formes no greus de granulomatosi amb poliangiïtis, l'addició d'abatacept al tractament convencional (glucocorticoides i metotrexat, azatioprina o micofenolat) va aconseguir una elevada freqüència (80 %) de remissions completes (BVAS = 0), fet que va permetre la retirada dels glucocorticoides.

## **Vasculitis de vas gran**

### **Arteritis de cèl·lules gegants o arteritis de la temporal (malaltia de Horton)**

#### **Tractament d'inici**

En aquest escenari, s'ha plantejat l'ús de les teràpies biològiques com a fàrmacs estalviadors de glucocorticoides en malalts amb elevat risc de iatrogènia.

Hi ha 2 ACA multicèntrics que han demostrat que l'addició d'un anti-TNF (infliximab o adalimumab) no sembla aportar cap avantatge respecte al tractament convencional amb glucocorticoides. En el cas concret de l'infliximab el seu ús es va associar amb un major nombre de complicacions infeccioses greus.

En canvi, hi ha certa evidència (sèries de casos) que mostren l'efectivitat de tocilizumab. De moment es considera un tractament coadjuvant dels glucocorticoides, tot i que s'ha administrat en monoteràpia amb èxit en alguns pacients. Partint d'aquesta experiència preliminar, s'ha posat en marxa un ACA multicèntric (estudi GiACTA) per avaluar de forma

controlada la seva eficàcia en aquesta indicació, i per aclarir quina ha de ser la posologia i durada més apropiada del tractament.

### **Corticoresistència**

Sota aquesta denominació s'inclouen els malalts en els quals no s'aconsegueix inicialment una remissió completa dels símptomes amb les dosis habituals de glucocorticoides, o bé malalts que després de diversos mesos de tractament encara necessiten una dosi de manteniment moderada o alta.

Hi ha un ACA que demostra l'eficàcia d'etanercept en aquest context clínic, si bé es tracta d'un estudi amb una mostra petita, per la qual cosa els seus resultats han de ser corroborats. També hi ha sèries de casos que demostren l'eficàcia d'altres anti-TNF (infliximab i adalimumab) i de tocilizumab (sobretot en pacients amb marcada activitat inflamatòria i evidència d'afectació de grans vasos). L'estudi GiACTA avaluarà tant l'eficàcia de tocilizumab com a tractament coadjuvant dels glucocorticoides en casos de nou diagnòstic, com en casos corticoresistents.

### **Arteritis de Takayasu**

En aquesta malaltia, la indicació de la teràpia biològica es centra en els malalts refractaris al tractament convencional (glucocorticoides i com a mínim un immunosupressor).

Els tractaments biològics amb els quals hi ha més experiència publicada (dades de més de 120 malalts) són els anti-TNF. L'evidència correspon a estudis de cohorts i sèries de casos, i no s'ha dut a terme cap ACA. Dels diferents anti-TNF assajats, la major evidència correspon a l'infliximab (90 % dels casos). En el 71 % dels pacients, l'infliximab es va administrar a dosis  $\geq 5$  mg/kg per aconseguir la remissió. En cas de fracàs en un d'ells, l'ús d'un segon agent anti-TNF pot ser eficaç.

A més dels anti-TNF, cada vegada és més gran l'experiència acumulada amb tocilizumab (estudis observacionals i sèries de casos) i, en menor mesura, amb rituximab.

## Conclusions

- En casos d'arteritis de cèl·lules gegants de nou diagnòstic en què es necessiti un fàrmac estalviador de glucocorticoides (malalts amb risc elevat de iatrogènia), a més del metotrexat, l'únic fàrmac que ha demostrat eficàcia és el tocilizumab.

En casos de corticoreistència es pot emprar un antagonista del TNF, preferentment l'etanercept. Una altra alternativa menys validada és el tocilizumab, especialment en malalts amb afectació aòrtica i/o de grans vasos.

- Els anti-TNF $\alpha$  poden ser útils en el tractament de l'arteritis de Takayasu refractària al tractament convencional (glucocorticoides i com a mínim un immunosupressor), encara que fins al dia d'avui no hi ha cap ACA que avaluï la seva eficàcia. Fàrmac de primera elecció: infliximab a dosis de 5 mg/kg.

En cas de resposta insuficient es pot optar per un canvi a un segon anti-TNF o canviar de diana terapèutica (tocilizumab o rituximab).

## Poliarteritis nodosa

L'experiència amb teràpies biològiques en la poliarteritis nodosa (PAN) idiopàtica es limita a pocs casos amb malaltia moderada-greu no associada a VHB/VHC, habitualment refractària al tractament convencional (incloent glucocorticoides i com a mínim un immunosupressor, habitualment CFM). S'han assajat tant antagonistes del TNF com el rituximab, en tots dos fàrmacs nivell d'evidència Oxford 4.

### **Antagonistes del factor de necrosi tumoral alfa**

Amb els anti-TNF s'han publicat fins a l'actualitat dades d'almenys 21 pacients (molts dels quals eren nens). En la majoria dels casos (85 %) es va emprar infliximab a dosis de 5-6 mg/kg, en monoteràpia o en combinació amb un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia (incloent AZATIOPRINA, CFM, metotrexat o micofenolat). El tractament va ser eficaç en més del 80% dels casos, si bé un 16 % dels malalts va desenvolupar alguna infecció greu.

## **Rituximab**

L'experiència publicada amb rituximab és menor. En alguns d'aquests malalts, havia fracassat també l'infliximab. La posologia emprada va ser variable (1 g x 2 dosis o 375mg/m<sup>2</sup>/setmana x 3-4 dosis) i es va administrar en monoteràpia o en combinació amb fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia (CFM, azatioprina o micofenolat). El tractament també va ser eficaç en la majoria dels pacients (només va fracassar en 2 malalts), si bé va ser necessari administrar cicles repetits de tractament en la majoria dels casos per mantenir la remissió de la malaltia.

## **Malaltia de Behçet**

### **Antagonistes del factor de necrosi tumoral alfa**

En el tractament de la malaltia de Behçet, segons les darreres recomanacions de la Societat Europea de Reumatologia (EULAR), contempla l'ús dels anti-TNF alfa en quatre manifestacions clíniques:

- 1) Afectació ocular greu: uveïtis posterior recidivant, panuveïtis o vasculitis retinina que condicioni una pèrdua irreversible d'agudeses visual. S'aconsella específicament l'ús d'infliximab (o ciclosporina A) en combinació amb azatioprina i glucocorticoides (nivell d'evidència Oxford 1b/2b)
- 2) Afectació parenquimatososa del sistema nerviós central (nivell d'evidència Oxford 3)
- 3) Tractament de l'afectació intestinal (nivell d'evidència Oxford 3)
- 4) Afectació mucocutània greu i refractària (nivell d'evidència Oxford 1b).

L'experiència acumulada amb els anti-TNF en aquesta malaltia, inclou sèries de casos, estudis observacionals, i 2 ACA de qualitat acceptable: un que avalua l'eficàcia d'infliximab en pacients amb panuveïtis i un altre que avalua l'eficàcia d'etanercept en les manifestacions mucocutànies.

## Bibliografia

Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-27.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.

Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760-9.

Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.

Silva F, Seo P, Schroeder DR, Stone JH, Merkel PA, Hoffman GS, et al. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): long-term followup of a multicenter longitudinal cohort. *Arthritis Rheum* 2011;63:2495-503.

Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis* 2013 Dec 9. [Epub ahead of print].

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: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.

Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013 Jul 29. [Epub ahead of print]

Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:151-6.

Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res* 2012;64:1720-9.

Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008;67:625-30.

Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001;44:2933-5.

Kieffer P, Hirschberger O, Ciobanu E, Jaeger-Bizet F, Drabo A, Mostoufizadeh T, et al. Clinical and biological efficacy of tocilizumab in giant cell arteritis: report of three patients and literature review. *Rev Med Interne* 2014;35:56-9.

Mekinian A, Néel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al; Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Société Nationale Française de Médecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology* 2012;51:882-6.

Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11:678-84.

Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res* 2012;64:1079-83.

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;67:1567-9.

Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, Echeverri AF, Mejía M, Bonilla-Abadía F, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in colombian patients with takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20:125-9..

Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 2013;16:754-61.

Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O; Club Rhumatismes et Inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev* 2013;12:1143-9.

Salvarani C, Magnani L, Catanoso MG, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- $\alpha$  blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30 (1 Suppl 70):S90-3.

Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:75-9.

Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al; EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.

Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1528-34.

Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology* 2011;50:593-7.

Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105



## Esclerosi sistèmica

### Teràpies biològiques

L'ús de fàrmacs biològics en el tractament de l'esclerosi sistèmica (ES) es planteja davant el fracàs dels tractaments convencionals. La indicació de tractament biològic en l'ES es contempla sota l'ús de fàrmacs d'ús especial, atès que estan fora de fitxa tècnica. Les complicacions de l'ES en les que els fàrmacs biològic han mostrat resposta o estabilització són la malaltia intersticial pulmonar, l'afectació cutània difusa, l'artritis, la miopatia inflamatòria i la calcinosi.

En el cas d'ES associada a vasculitis de vas petit ANCA positius s'aconsella seguir les recomanacions exposades en l'apartat de les vasculitis de vas petit.

### Mesures de resposta

El seguiment dels malalts amb ES sota tractament biològic ha de ser estricte i proper, recomanant avaluar cada 15 dies - 6 mesos segons la complicació tractada i el fàrmac emprat.

La definició de falta de resposta o fracàs terapèutic no està ben definida en totes les complicacions de la malaltia i moltes vegades depèn exclusivament de l'opinió de l'expert. Es considera **falta de resposta en:**

- **Malaltia intersticial pulmonar:** caiguda  $> 0 =$  al 10% de la capacitat vital forçada esperada (%FVC) i/o una caiguda  $> 0 =$  al 15 % de la capacitat de difusió de monòxid de carboni (%DLCO) després de 4-6 mesos de tractament.
- **Artritis:** es considera la persistència d'activitat articular inflamatòria definida per criteris objectius on s'incloguin paràmetres clínics o analítics. L'índex més utilitzat és el DAS-28.
- **Miopatia inflamatòria:** les mateixes consideracions que s'apliquen a les miopaties inflamatòries idiopàtiques.

Basats en les recomanacions dels experts es considera fracàs terapèutic en:

- **Afectació cutània difusa:** empitjorament de l'afectació cutània mesurant el score cutani modificat de Rodnan (mRSS) mesurat sempre per un mateix expert i que aquest empitjorament sigui major a 4-6 punts i/o l'aparició de friccions tendinoses en regions

extensores i/o aparició de retraccions articulars entre 3-6 mesos després de començar el tractament.

- **Calcinosi:** no hi ha una definició de falta de resposta clara, però es podria considerar l'aparició de noves lesions o no resolució de les prèvies.

## Opcions terapèutiques

### Malaltia intersticial pulmonar

En l'ES amb malaltia intersticial pulmonar que presentin una capacitat vital forçada esperada inferior al 70% (FVC<70%) o afectació a la TAC toràcica d'alta resolució > 20%, el tractament recomanat és:

**Ciclofosfamida** en dosi entre 600 – 800 mg/m<sup>2</sup>/mensual en bolus endovenosos durant un mínim de 6 mesos. En cas de contraindicació, intolerància o efectes secundaris, considerar el tractament amb **micofenolat** (àcid micofenòlic o micofenolat de mofetil). Ambdós tractaments es poden acompanyar de dosis baixes de glucocorticoides (Prednisona < 15 mg o equivalents). No es recomanen dosis superiors de glucocorticoides atès el risc de crisi renal esclerodèrmica associada als glucocorticoides.

En aquells malalts en els que l'evolució no sigui favorable, **Rituximab** ha demostrat en sèries de casos, estudis cas-control y revisions retrospectives de casos, eficàcia i seguretat per estabilitzar la funció pulmonar. Es recomana administrar de manera concomitant amb micofenolat. S'han utilitzat els dos esquemes terapèutics: 1 g x 2 dosis als 0 i 15 dies o 375 mg/m<sup>2</sup>/setmana x 4 dosis. En una sèrie de casos publicada s'ha demostrat l'efectivitat de RTX en l'administració de nous cicles en aquells malalts que han respòs de manera adequada al tractament.

Si la resposta no és adequada i segons les característiques del malalt, cal considerar la valoració de **transplantament pulmonar**.

### Afectació cutània difusa

Els malalts amb ES que presentin afectació cutània difusa ràpidament progressiva a l'inici de la malaltia són candidats a tractament. Es pot considerar metotrexat, tot i que es pot associar a malaltia intersticial pulmonar, la ciclofosfamida i l'ús d'immunoglobulines endovenoses abans de plantejar teràpia biològica.

**Rituximab** ha demostrat eficàcia en algunes sèries de casos, motiu pel qual seria la primera opció en cas de fracàs al tractament convencional. En relació al tractament amb **antiTNF** dóna resultats contradictoris. Estudis realitzats amb infliximab no han demostrat milloria cutània, en canvi existeixen a la literatura dues petites sèries de casos de malalts tractats amb etanercept i resposta favorable. S'ha d'anar amb compte amb l'ús d'antiTNF en malalts amb ES donat que poden exacerbar l'afectació intersticial pulmonar. Actualment, s'estan realitzant dos assaigs clínics controlats, un amb rituximab i un altre amb **tocilizumab** per avaluar la resposta del fàrmac en l'afectació cutània. També s'ha realitzat un estudi amb **abatacept** ja finalitzat l'any 2011 i en fase d'anàlisi. No existeix evidència suficient que recomani l'ús d'altres tractaments biològics en l'afectació cutània difusa en el moment actual.

### Artritis

En cas de contraindicació i/o falta de resposta al tractament convencional (metotrexat, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalacina), s'han valorat diferents fàrmacs biològics que han demostrat ser efectius en el control de la inflamació articular en la ES: **rituximab**, **antiTNF alfa**, **abatacept** i **tocilizumab**. S'ha de tenir en compte que el metotrexat, la leflunomida i els anti TNF poden empitjorar l'afectació intersticial pulmonar.

### Miopatia inflamatòria

No existeixen estudis específics de tractament biològic en la miopatia inflamatòria associada a l'ES i tampoc hi ha recomanacions EULAR, únicament hi ha una sèrie de casos tractats amb abatacept sense demostrar millora significativa.

En cas de fracàs al tractament convencional es útil seguir el mateix algoritme terapèutic de les miopaties inflamatòries no associades a ES.

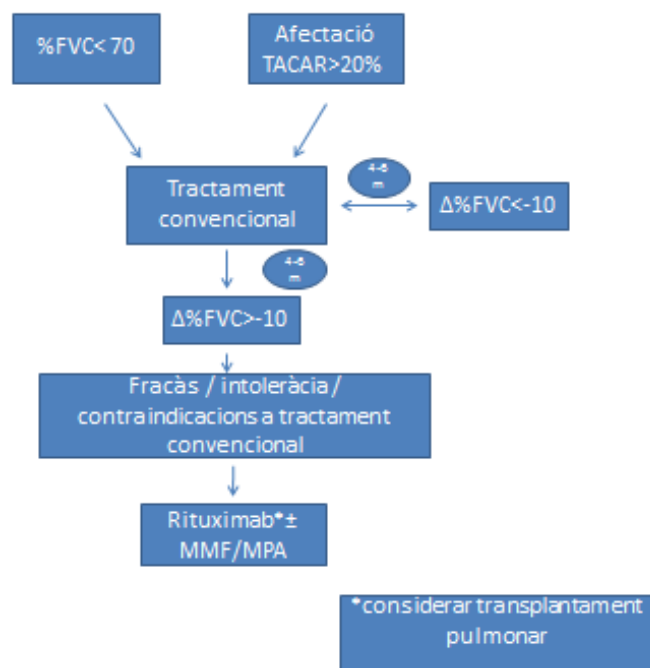
### Calcinosi

No existeix evidència sòlida de tractament convencional ni biològic contra la calcinosi en l'ES.

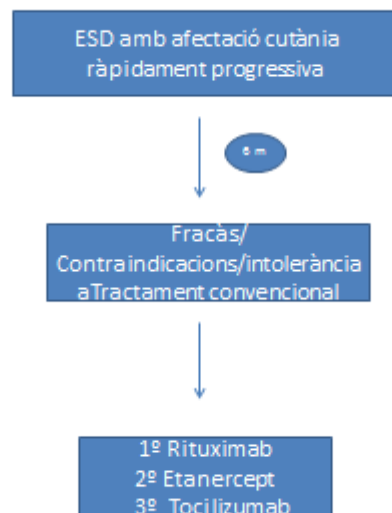
Hi ha casos publicats a la literatura de calcinosi greu refractària a diversos tractaments convencionals que han presentat bona resposta amb rituximab.

### Algoritmes d'aproximació terapèutica

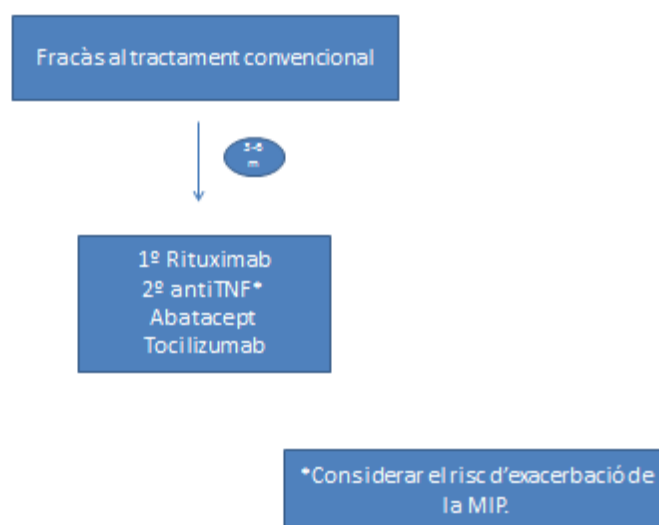
#### Malaltia intersticial pulmonar en l'ES



#### Afectació cutània difusa en l'ES



## Artritis associada a l'esclerosi sistèmica



## Bibliografia

Cappelli S, Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis? *Rheumatology (Oxford)* 2013; 31 [Epub ahead of print].

Daoussis D, Tsamandas AC, Liossis SN, Antonopoulos I, Karatza E, Yiannopoulos G, et al. B-cell depletion therapy in patients with diffuse systemic sclerosis associates with a significant decrease in PDGFR expression and activation in spindle-like cells in the skin. *Arthritis Res Ther* 2012;14: R145.

Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Paliogianni F, Sirinian C, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S17-22.

Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:822-9.

Daoussis D, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. B-cell depletion therapy in systemic sclerosis: experimental rationale and update on clinical evidence. *Int J Rheumatol* 2011;2011:214013. doi: 10.1155/2011/214013.

Daoussis D, Andonopoulos AP. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comment on the article by Yoo. *Rheumatol Int* 2011;31:841-2.

Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Korfiatis P, et al. Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:127-36.

Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271-80.

Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:256-64.

Bargagli E, Galeazzi M, Bellisai F, Volterrani L, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with systemic sclerosis associated with lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Respiration* 2008;75:346-9.

Shima Y, Hosen N, Hirano T, Arimitsu J, Nishida S, Hagihara K, et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014; 18 [Epub ahead of print].

Panopoulos ST, Sfikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:362-7.

Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:578-83.

Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2408-12.

Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al; EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group). Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1217-20.

Omar MA, Phumethum V, Johnson SR. Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S55-9.

Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol* 2011;38:289-96.

Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al; on behalf of the EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2014; 17 [Epub ahead of print].

de Paula DR, Klem FB, Lorencetti PG, Muller C, Azevedo VF. Rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis. *Clin Rheumatol* 2013;32:281-3.

Smith V, Piette Y, van Praet JT, Decuman S, Deschepper E, Elewaut D, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol* 2013;40:52-7.

Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011;10:248-55.

Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyas-Barak K, Amit-Vazina M, Caspi D, Elkayam O. Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:223-9.

## **Esclerosi sistèmica**

### **Medicaments Hospitalaris de Dispensació Ambulatòria**

Dins el grup dels medicaments hospitalaris de dispensació ambulatòria (MHDA), diferents dels fàrmacs biològics, es consideren els antagonistes dels receptors de l'endotelina duals (Bosentan), els antagonistes dels receptors de l'endotelina selectius que bloquegen el receptor A (Ambrisentan) i els inhibidors de la fosfodiesterasa-5 (Sildenafil i Tadalafil).

Les indicacions aprovades en l'esclerosi sistèmica (ES) són:

- La hipertensió arterial pulmonar: Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil i Tadalafil.
- La prevenció de les úlceres digitals: Bosentan.

Hi ha experiència suficient per a considerar-los com a fàrmacs d'ús especial, fora de fitxa tècnica, en les següents complicacions associades a la malaltia:

- Tractament del fenomen de Raynaud sever o complicat
- Tractament de les úlceres digitals actives refractàries a tractament convencional
- Tractament d'úlceres cutànies en malalts amb ES

## **Mesures de resposta**

### **Hipertensió arterial pulmonar**

Es considera falta de resposta al tractament de la HAP:

- L'empitjorament de la classe funcional segons la NHYA
- L'augment del nombre de descompensacions o ingressos per dit motiu (insuficiència cardíaca dreta)

### **Prevenició de les úlceres digitals**

No hi ha definició de falta de resposta en la prevenició d'úlceres digitals (UD). L'objectiu és prevenir la nova aparició d'UD, per tant una disminució de la freqüència d'episodis o del nombre d'UD es pot considerar una resposta terapèutica adequada.

En la resta d'escenaris clínics es pot considerar fracàs terapèutic el fet de no obtenir l'objectiu terapèutic:

- Tractament del fenomen de Raynaud sever o complicat: Disminuir l'aparició de crisis de Raynaud que permetin al malalt desenvolupar-se i utilitzar les mans en les seves activitats bàsiques de la vida diària.
- Tractament de les úlceres digitals actives refractàries a tractament convencional: Curació de les UD refractàries al tractament convencional.
- Tractament d'úlceres cutànies en malalts amb ES: Millora o curació de les úlceres cutànies.

### Opcions terapèutiques

#### Hipertensió arterial pulmonar

##### Consideracions

El diagnòstic de la HAP associada a ES (HAP – ES) únicament es pot realitzar mitjançant un estudi hemodinàmic del cor que ens indiqui les xifres de pressió mitja de l'arteria pulmonar (PAPm  $\geq$  25mmHg en repòs) i la pressió d'enclavament pulmonar/ pressió capil·lar pulmonar (PCP  $<$  15mmHg) mitjançant cateterisme cardíac. Aquest estudi s'ha de realitzar en unitats d'hemodinàmica cardíaca especialitzades. En el cas dels malalts amb ES no és necessari realitzar el test vasodilatador. No es recomana tractar la HAP estimada únicament per ecocardiograma, ressonància nuclear magnètica o diàmetre de l'artèria pulmonar per TAC. Confirmat el diagnòstic es recomana tractar els malalts amb classe funcional de la NYHA = 0 > de II, valorant iniciar el tractament en classe funcional I, tenint en compte el mal pronòstic de la HAP en l'ES. Cal individualitzar el tractament en cada cas i sempre s'ha de valorar el benefici per la supervivència del malalt. Requereixen d'un seguiment estret i multidisciplinar.



## **Estratègia terapèutica**

Malalts amb HAP – ES en classe funcional II de la NHYA s'aconsella monoteràpia amb un antagonista receptor de la endotelina (Bosentan o Ambrisentan) o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil o Tadalafil). La decisió d'usar un fàrmac concret vindrà definida pel perfil del malalt, les comorbilitats associades, la garantia de compliment del tractament i la seguretat del fàrmac MHDA. Atesa l'etiopatogènia de l'ES i de la HAP associada a ES s'hauria de considerar iniciar tractament amb un antagonista receptor de la endotelina (Bosentan o Ambrisentan), essent Bosentan el fàrmac amb més evidència en el moment actual. S'ha de tenir en compte que Bosentan està contraindicat en cas d'ús concomitant de ciclosporina A i no es recomana l'ús concomitant de fluconazol, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, voriconazol, glibenclàmida, rifampicina, lopinavir, warfarina i anticonceptius hormonals. En aquests casos es recomana començar tractament amb Ambrisentan.

Malalts amb HAP – ES en classe funcional III de la NHYA s'ha de valorar tractament combinat amb un antagonista receptor de l'endotelina més un inhibidor de la fosfodiesterasa, o combinar un fàrmac MHDA amb epoprostenol endovenós, o utilitzar un fàrmac indicat no MHDA (epoprostenol).

Malalts amb HAP – ES en classe funcional IV de la NHYA s'ha de considerar començar tractament amb epoprostenol endovenós.

En cas de fracàs terapèutic en monoteràpia s'ha de considerar realitzar tractament combinat amb un antagonista receptor de la endotelina i un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. També es pot valorar combinar ambdós tractaments amb epoprostenol. És recomanable la valoració per una unitat de transplantament.

### **Prevenció de les úlceres digitals**

Actualment l'únic fàrmac MHDA aprovat per la prevenció de les UD és el Bosentan. Bosentan és el tractament d'elecció per evitar l'aparició d'UD en malalts amb ES que prèviament han presentat UD.

No hi ha assaigs clínics controlats que demostrin prevenció d'UD amb altres fàrmacs MHDA. Donat els resultats publicats en algunes sèries de casos es pot considerar l'ús d'Ambrisentan en malalts en el quals Bosentan estigui contraindicat o apareguin efectes adversos a la seva administració.

### **Tractament del fenomen de Raynaud sever o complicat**

En malalts amb ES en els que la severitat i presència del fenomen de Raynaud pot condicionar amb certa seguretat l'aparició de complicacions (UD o isquèmia digital severa) o limita de forma greu la realització de les activitats bàsiques de la vida diària es pot considerar l'ús de fàrmacs MHDA, si ha fracassat la teràpia convencional (incloent prostanoïdes endovenosos). En estudis oberts i sèries de casos, en aquest malalts l'eficàcia sembla ser major en els inhibidors de la fosfodiesterasa-5 que amb els antagonistes receptors de la endotelina, tant en el número d'atacs com en la freqüència. No hi ha assaigs clínics al respecte.

### **Tractament de les úlceres digitals actives refractàries a tractament convencional**

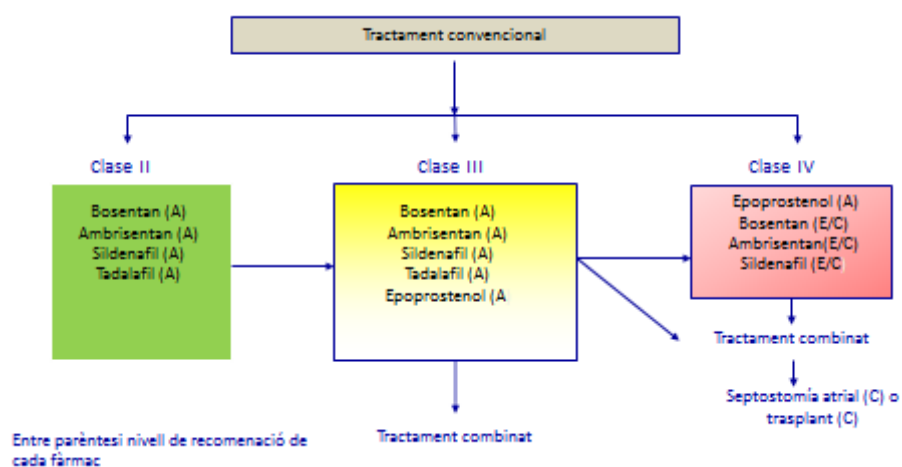
En cas de fracàs al tractament convencional, es pot considerar l'ús d'antagonistes dels receptors de l'endotelina o inhibidors de la fosfodiesterasa o la combinació de dos MHDA de diferents grups terapèutics per disminuir complicacions o temps de curació en UD.

### **Tractament d'úlceres cutànies en malalts amb ES**

En cas d'úlceres cutànies en malalts amb ES refractàries al tractament convencional hi ha experiència a la literatura de casos tractats amb Bosentan amb milloria, pel que es pot considerar aquest tractament en casos greus seleccionats.

## Algoritme d'aproximació terapèutica

### Hipertensió arterial pulmonar en l'ES



## Bibliografia

Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.

Romaniello A, Viola G, Salsano F, Rosato E. In systemic sclerosis patients, Bosentan is safe and effective for digital ulcer prevention and it seems to attenuate the development of pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:570-1.

Catarsi E, Doveri M, Tavoni A. Bosentan and sildenafil: successful treatment in a sclerodermic patient with refractory ulcers. *Reumatismo* 2013;65:79-81.

Naert A, De Haes P. Successful treatment with bosentan of lower extremity ulcers in a scleroderma patient. *Case Rep Med* 2013;2013:690591. doi: 10.1155/2013/690591.

Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1460-71.

Cozzi F, Pigatto E, Rizzo M, Favaro M, Zanatta E, Cardarelli S, et al. Low occurrence of digital ulcers in scleroderma patients treated with bosentan for pulmonary arterial hypertension: a retrospective case-control study. *Clin Rheumatol* 2013;32:679-83.

Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:303.

Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, Tamaki Z, Tomita M, Kawashima T, et al. Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2012;166:417-21.

Moinzadeh P, Hunzelmann N, Krieg T. Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulcerations in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e102-4.

Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, Di Pietra N, Bruni F, Pasqui AL, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:1185-94.

Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-8.

Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: iii19-24.

Richetta AG, Mattozzi C, Maiani E, D'Epiro S, Cimillio M, Carboni V, et al. Efficacy of Bosentan in treatment of refractory sclerodermic bone prominences skin ulcers. *Clin Ter*;159:317-9.

García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:464-6.

Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, Stingl G, Karlhofer F. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 3:iii45-8.

McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006;36:10-5.

Jain M, Varga J. Bosentan for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension, pulmonary fibrosis and digital ulcers. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1487-501.

Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336-40.

Parisi S, Peroni CL, Laganà A, Scarati M, Ambrogio F, Bruzzzone M, et al. Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1142-4.

Saggar R, Khanna D, Shapiro S, Furst DE, Maranian P, Clements P, et al. Brief report: effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2012;64:4072-7.

Catarsi E, Doveri M, Tavoni A. Bosentan and sildenafil: successful treatment in a sclerodermic patient with refractory ulcers. *Reumatismo* 2013;65:79-81.

Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1696-9.

Farsaie S, Khalili H, Karimzadeh I, Dashti-Khavidaki S. An old drug for a new application: potential benefits of sildenafil in wound healing. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15:483-98.

Kumar U, Sankalp G, Sreenivas V, Kaur S, Misra D. Prospective, open-label, uncontrolled pilot study to study safety and efficacy of sildenafil in systemic sclerosis-related pulmonary artery hypertension and cutaneous vascular complications. *Rheumatol Int* 2013;33:1047-52.

Moinzadeh P, Hunzelmann N, Krieg T. Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulcerations in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e102-4.

Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:490-500.

Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1475-8.

Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1387.

Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2420-8.

Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, Rothman JA, McCloskey DA, Wilson JE, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:2264-8.

Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000;118:1077-82.

Klings ES, Farber HW. IV epoprostenol for systemic sclerosis. *Chest* 2000;118:881-2.

McHugh NJ, Csuka M, Watson H, Belcher G, Amadi A, Ring EF, et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:43-7.

## Miopaties inflamatòries idiopàtiques

Les miopaties inflamatòries idiopàtiques (MII) són un grup de malalties sistèmiques que inclouen la Dermatomiositis (DM), la DM juvenil, la Polimiositis (PM), la Miositis Necrotitzant Immuno-mediada (IMNM) i la Miositis per Cossos d'Inclusió (MCI). Dades recents, suggereixen que el perfil d'anticossos dels malalts amb MII defineix un fenotips i podria predir la resposta al tractament i l'afectació extramuscular.

El tractament de les MII no està estandarditzat a causa de la baixa freqüència de la malaltia i per tant, a la falta d'estudis controlats. Tampoc hi ha consens generalitzats sobre pautes i estratègies de tractament.

En el moment actual, no hi ha cap teràpia biològica que tingui indicació en el tractament de les MII però, poden ser una opció de tractament en casos de fallida a les teràpies convencionals (metotrexat, azatioprina, ciclosporina, tracolimus, micofenolat, ciclofosfamida, hidroxicloroquina) o en casos de complicacions sistèmiques greus.

## Mesures d'avaluació

Si observem la falta de consens en la majoria d'aspectes de les MII en els diferents estudis entendrem que s'hagin format grups com IMACs o PRINTO en els nens, amb l'objectiu d'unificar criteris tant en mesures d'avaluació de la malaltia com de resposta al tractament de cara a seguir els mateixos criteris en els estudis d'investigació. De fet, a nivell d'OMERACT, no ha estat fins ara que s'ha creat un grup interessat en la recerca de les miopaties (Myositis SIG).

En aquest moment, IMACs-PRINTO proposen la següent definició de **millora clínica** dels pacients amb MII:

### Taula 1. Mesures d'activitat proposades per IMACs a les MII

Inclou la millora del 20% en almenys 3 ítems del conjunt bàsic de mesures, sense que s'observi un empitjorament > 25% en no menys de 2 ítems amb la condició que la força muscular valorada a partir del Manual Muscle Testing (MMT) no pot ser un ítem que empitjori.

El conjunt bàsic de mesures compren els següents 6 ítems:

- Manual Muscle Testing que valora la força muscular.
  - Escala visual analògica (EVA) de la valoració de l'activitat de la malaltia pel propi malalt o dels pares en els casos infantils.
  - EVA de la valoració de la malaltia pel metge responsable.
  - Health Assessment Questionnaire (HAQ) com índex de discapacitat (Childhood-HAQ per les formes infantils)
  - Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT) són EVA per avaluar de forma conjunta l'activitat sistèmica o extramuscular.
  - Enzims musculars (CK, aldolasa, AST i ALT, LDH)
- 

### **criteris de resposta al tractament**

El grup IMACs va proposar una guia de Consens Internacional que recomanen pel disseny d'assaigs clínics pels diferents tractaments de la MII. En aquesta guia defineixen:

1. Definició de millora: Taula 1.
2. Criteris preliminars d'empitjorament:
  - a. Empitjorament global de > 2cms en una EVA de 10 cms valorada pel metge, i de la força muscular del 20% o,
  - b. Empitjorament de > 2 cms en una EVA d'activitat extramuscular o,

- c. Empitjorament > 30% en qualsevol de 3 de les 6 mesures d'activitat establertes per IMACs
3. Resposta clínica complerta: Sis mesos sense evidència d'activitat mentre rep el nou fàrmac.
  4. Remissió complerta: Sis mesos sense evidència d'activitat sense cap tractament.

### Opcions terapèutiques

Els glucocorticoides són la pedra angular de la teràpia, però donat al curs crònic de la malaltia sovint és necessari afegir immunosupressors per millorar la eficàcia i per disminuir els efectes secundaris. El metotrexat i l'azatioprina son els més utilitzats. També s'han tractat amb ciclosporina, tacrolimus, micofenolat, ciclofosfamida, hidroxicloroquina o immunoglobulines intravenoses (IGIV). No hi ha estudis que avalin una estratègia més agressiva i precoç en els malalts amb factors de mal pronòstic, però hi ha certa evidència que en aquests casos pot ser beneficiós introduir immunosupressors en fases inicials de la malaltia.

S'han usat diversos fàrmacs biològics, que tenen indicació aprovada en altres malalties reumàtiques, pel tractament de les MII amb resultats variables. Hi ha sèries de casos on s'evidencia certa eficàcia, però també s'han descrit empitjoraments clínics, inclús miopaties induïdes. Basant-nos amb els principals estudis de cada fàrmac i amb les limitacions que s'han comentat podem resumir:

**Infliximab:** no es considera una opció en el tractament de les MII amb els treballs disponibles.

**Etanercept:** no s'acaba de concloure si pot permetre reduir la dosi de glucocorticoide, però cal tenir en compte que alguns malalts van exacerbar la malaltia cutània.

**Abatacept:** els seus resultats positius es limiten a casos aïllats.

**Tocilizumab:** no hi ha suficients dades per aconsellar aquesta teràpia.



**Anakinra:** estudis recents han evidenciat una resposta acceptable en malalts amb miositis refractàries, però falten més dades per aconsellar la seva utilització. En canvi, els resultats han estat descoratjadors a la Miositis per Cossos d'Inclusió.

**Rituximab:** aquest fàrmac disposa d'un estudi ben dissenyat i que utilitza mesures de desenllaç establertes (RIM study). El resultat de l'estudi no troba diferències entre el grup tractat i el grup control a la setmana 8 de tractament, però a la fi de l'estudi on tots els pacients havien rebut el fàrmac, un 83% compleixen criteris de millora. Per tant, es pot considerar una opció vàlida en casos de miositis refractàries.

Indicació: MII refractàries a glucocorticoides, immunosupressors i IGIV

Opcions de dosificació:

- 1 g x 2 dosis als 0 i 15 dies, repetir segons resposta clínica.
- 375 mg/m<sup>2</sup>/setmana x 4 dosis
- Segons BSA (Body Surface Area): BSA < 1,5 m<sup>2</sup> : 575 mg/m<sup>2</sup>; si BSA > 1,5 m<sup>2</sup>: 750 a 1 gr/m<sup>2</sup> (RYM study).

Formes clíniques assajades:

- Síndrome antisintetasa refractaris
- DM juvenils
- Miositis Jo-1
- DM amb afectació cutània resistent
- MII amb malaltia inflamatòria pulmonar

## Bibliografia

Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 83–105.

Alexanderson H, Del Grande M, Bingham CO 3rd, Orbai AM, Sarver C, Clegg-Smith K, et al. Patient-reported Outcomes and Adult Patients' Disease Experience in the Idiopathic Inflammatory Myopathies. Report from the OMERACT 11 Myositis Special Interest Group. *J Rheumatol* 2014; 41: 581-92.

Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11: S118-57.

Rider LG. Outcome Assessment in the adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Clin North A* 2002; 28: 935-977.

Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, Ruperto N, James-Newton L, Reed AM, et al. International Consensus on preliminary definitions of improvements in adult and juvenile myositis . *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2281-2290.

Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, et al; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2607-15.

Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, Rider LG, Pilkington C, Oliveira S, et al. The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1533-1541.

Selva-O'Callaghan A, Ramos Casals M, Grau Junyent JM. Terapia biológica en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática. *Med clin (Barc)* 2014;3 [Epub ahead of print].

Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 Suppl 2: i82–85.

Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol*; 2011; 13: 119–30.

Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB, et al. A high of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1670-7.

Amato AA, Tawil R, Kissel J, Barohn R, McDermott MP, Pandya S, et al. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 427-36.

Kerola AM, Kauppi MJ. Abatacept as a successful therapy for myositis-a case-based review. *Clin Rheumatol* 2014; 4 [Epub ahead of print].

Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1344-6.

Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, Alexanderson H, Pieper J, Amoudruz P, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:913-20.

Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314-24.

Unger L, Kampf S, Lütke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 4 [Epub ahead of print].

Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, Hachulla E, Sibilia J, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2283-9.

## Síndrome de Sjögren primària

Fins l'actualitat, no hi ha cap tractament que hagi demostrat ser eficaç per modificar el curs d'aquesta malaltia d'evolució lenta. Es considera que les cèl·lules B exerceixen un paper central en la patogènesi de la malaltia, però aquesta no es redueix a una simple producció d'autoanticossos. Diverses teràpies de cèl·lules B són investigades actualment per cercar una resposta terapèutica favorable. Figura 1.

El **Rituximab**, un anticòs monoclonal dirigit contra CD20, que produeix una depleció transitòria de cèl·lules B, ha mostrat millores parcials en els símptomes subjectius de sequetat, i objectius en cohorts petites de malalts. No obstant això, s'està a l'espera dels resultats de dos assaigs controlats en grans grups de malalts, abans de considerar el seu ús en malalts amb síndrome de Sjögren primària (SSP).

Altres estratègies terapèutiques estan essent dirigides cap a altres proteïnes de la superfície de les cèl·lules B (epratuzumab i anti-CD22) o cap a importants citoquines que regulen l'homeòstasi de cèl·lules B (per exemple el BAFF, la IL6 i la linfoxina-b). Encara que existeix una gran esperança pels resultats d'aquests assaigs amb teràpies específiques, un altre repte per als investigadors clínics és el desenvolupament d'eines fiables per avaluar l'activitat de la SSP i la seva resposta potencial a aquests tractaments.

Així doncs, l'evidència actual existent sobre l'eficàcia de les teràpies biològiques en la SSP és escassa.

Els **anti-TNF alfa** no han demostrat eficàcia en el tractament de la síndrome de Sjögren primària.

Existeixen dades rellevants de pràctica clínica habitual que mostren l'eficàcia de **Rituximab** en malalties sistèmiques refractàries, entre elles la SSP. Tots els 8 malalts tractat són dones amb afectació extraglandular amb variants de limfoma MALT, vasculitis per crioglobulinèmia,

manifestacions del sistema nerviós perifèric o parotidomegàlia i prèviament tractades sempre amb Hidroxicloroquina, i en alguns casos amb altres immunosupressors. La pauta emprada en tots els casos fou 375 mg/m<sup>2</sup>/setmana x 4 dosis.

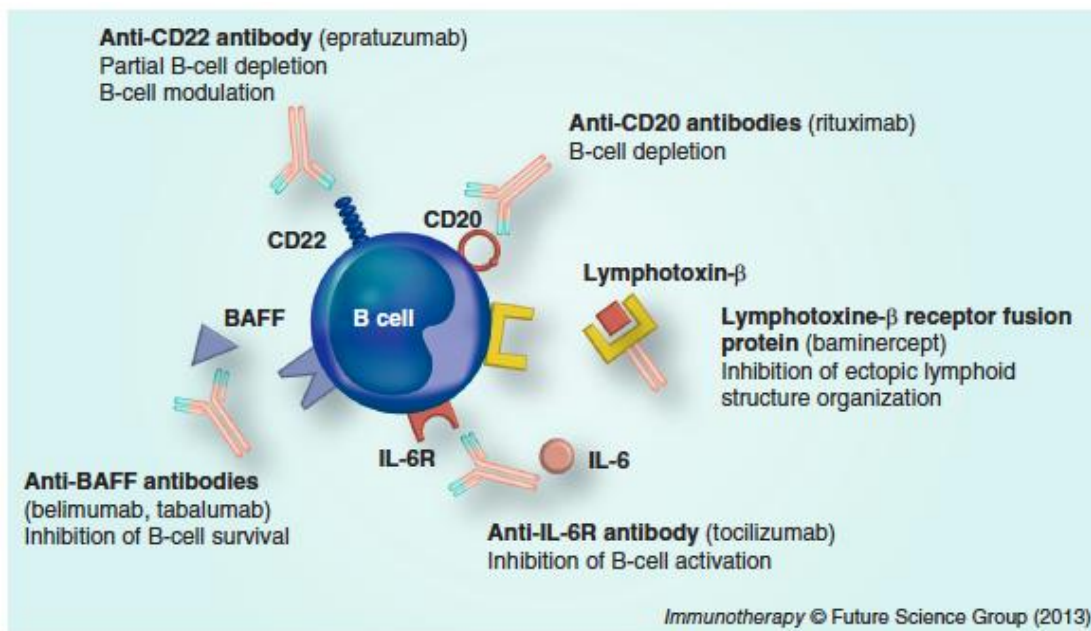
L'any 2006, es va realitzar un estudi fase I/II per avaluar **Epratuzumab** (anticòs anti-CD22 humanitzat) en la SSP. Varen tractar 60 pacients amb 4 infusions de 360 mg/m<sup>2</sup> d'epratuzumab cada dues setmanes durant 6 mesos de seguiment, obtenint-se dades rellevants que suggereixen que Epratuzumab podria esdevenir una alternativa en el tractament de la SSP amb important afectació extraglandular.

Existeixen algunes dades aïllades que mostren l'eficàcia de realitzar una teràpia seqüencial amb Belimumab seguit de Rituximab en la SSP associada a proliferació de cèl·lules B i sobreexpressió de BAAF. Aquestes dades d'eficàcia i seguretat sobre tractament seqüencial dirigit a BAAF i CD20 cal que sigui avaluat amb més detall.

Globalment, malgrat existir diferents estudis per avaluar les diferents teràpies contra diferents dianes terapèutiques, no existeixen a dia d'avui dades fiables i concloents. Citoquines recentment identificades, incloent la IL-7, la IL-22, la IL-34, i els factors angiogènics neuropilina-1 i VEGF han estat implicats en la immunopatogènesi de la malaltia, sense existir dades sobre eficàcia de tractaments relacionats amb aquestes. Taula 2.

L'ús d'agents biològics dirigits a actuar sobre la via cel·lular i molecular implicada en la patogènesi de la SSP representa una estratègia terapèutica prometedora. Els assaigs clínics dissenyats per l'eficàcia de les teràpies biològiques en SSP, han de ser obligatòriament molt selectius en els criteris d'inclusió per poder assegurar els efectes d'aquestes teràpies biològiques en la SSP.

Figura 1. Mecanisme molecular implicat en el disseny de les noves molècules potencials pel tractament de la Síndrome de Sjögren primària.



Taula 2. Dianes terapèutiques de cèl·lules B i tractaments en desenvolupament per la Síndrome de Sjögren primària.

<p><i>DIRIGIDES DIRECTAMENT CONTRA A CEL B</i></p> <p><b>ANTIGEN CD20</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RITUXIMAB (Anticòs monoclonal quimèric)</li> <li>• OCRELIZUMAB (Anticòs monoclonal humanitzat)</li> <li>• OFATUMUMAB (Anticòs monoclonal humà)</li> <li>• VELTUZUMAB (Anticòs monoclonal humanitzat)</li> <li>• SBI-087 (proteïna dissenyada)</li> </ul> <p><b>ANTIGEN CD22</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EPRATUZUMAB (Anticòs monoclonal humanitzat)</li> </ul> <p><i>DIRIGIDES INDIRECTAMENT CONTRA A CEL B</i></p> <p><b>BAFF</b></p>
--

- BELIMUMAB (Anticòs monoclonal humà dirigit contra BAAF)
- TABALUMAB (Anticòs monoclonal humà igg4. Neutralitza BAAF soluble i de membrana)

#### IL-6

- TOCILIZUMAB (Anticòs monoclonal humanitzat contra el receptor de IL-6)
- SIRUKUMAB, SILTUXIMAB, SARILUMAB (Anticòs humanitzats contra IL-6)

#### LIMFOTOXINA B

- BAMINERCEPT (Proteïna de fusió Ig-Fc contra el receptor de Limfotoxina  $\beta$ )

### Bibliografia

Cornec D, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Clodic C, Pers J. The future of B cell-targeted therapies in Sjögren's syndrome. *Immunotherapy* 2013; 5: 639–46.

Gottenberg J-E, Guillevin L, Lambotte O. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 913–20.

Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1026-31.

Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006, 8: R129.

De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, Picco L, Scott CA, Rupolo M, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 7 [Epub ahead of print].

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1389-96.

Ng WF, Bowman SJ. Biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 921-36.

Mavragani CP, Nezos A, Moutsopoulos HM. New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2013, 25:623–29.

Bowman S, Barone F et al. Biologic treatments in Sjögren's syndrome. *Presse Med* 2012; 41: e495–509.