

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03230212

# Diagnostik og behandling af kæmpecellearteritis

Sam Kalantar Hormoozi<sup>1\*</sup>, Christian Deign Bach<sup>1\*</sup>, Ingeborg Farver-Vestergaard<sup>1, 2</sup>, Anders Løkke Ottesen<sup>1, 2</sup> & Niels Lomborg<sup>1</sup>

1) Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus, 2) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V03230212

### HOVEDBUDSKABER

- UL-skanning af a. temporalis kan i vid udstrækning erstatte en biopsi.
- Vha. PET-CT kan man diagnosticere og udelukke storkarskæmpecellearteritis.
- Anti-IL-6-receptorbehandling kan effektivt nedsætte behovet for prednisolon.

Kæmpecellearteritis (KCA) er en vaskulitis, som er karakteriseret ved inflammation i de store og mellemstore kar, hvilket medfører forsnævring af de involverede kar og dermed en risiko for iskæmi i karrenes forsyningsområde. Ved involvering af a. temporalis benævnes tilstanden kranial kæmpecellearteritis (KCA), og ved involvering af aorta og dens forgreninger benævnes den storkars-KCA.

Der er et stort overlap mellem kranial KCA og storkars-KCA [1]. Ved kranial KCA er der risiko for apopleksi og blindhed [2], mens der ved storkars-KCA er risiko for aortaaneurisme, dissektion, hjertesvigt og pludselig død [3].

Incidensen i Danmark anslås til 19-25/100.000 hos personer > 50 år pr. år. KCA forekommer sjældent før 50-årsalderen, og middeldebutalderen er 73 år ved kranial KCA og 68 år ved storkars-KCA [4].

Der er i de senere år kommet betydelig ny viden inden for diagnostik og behandling af KCA. I denne artikel gennemgås de kliniske og radiologiske fund, patogenese, rationale for behandling, behandlingsmuligheder samt effekt og bivirkninger ved behandling med tocilizumab (TCZ) baseret på en grundig gennemgang af den eksisterende litteratur på området.

### SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

De hyppigste symptomer ved KCA er almensymptomer som feber, træthed og vægttab. Derudover er proksimale led- og muskelsmerter også hyppige. Hævede led forekommer dog sjældent. To tredjedele har hovedpine og skalpømhed, mens halvdelen har tyggesmerter. Hos 7% forekommer der synstab eller dobbeltsyn [5], hvilket er vigtigt at spørge ind til, da der er risiko for permanent synstab. Synstab forekommer dog sjældent efter iværksættelse af prednisolonbehandling [6]. Derudover ses sjældne symptomer som smerter i hals og tænder, sår og ansigtsødem [7].

Kliniske fund ved kranial KCA er ømhed, fortykkelse samt manglende puls i a. temporalis superficialis.

Sjældnere ses iskæmiske sår i hovedbunden og periorbitalt ødem.

De fleste tilfælde af synstab skyldes en anterior iskæmisk opticusneuropati. Ved oftalmoskopi vil papillen da være bleg, ødematøs og uskarpt afgrænset. Biokemisk forekommer tegn på inflammation med forhøjet CRP-niveau, sænkingsreaktion, fibrinogenniveau samt trombocytose og anæmi [7]. A. temporalis-biopsi er ikke så god en undersøgelse som tidligere antaget. Både den diagnostiske specificitet og sensitivitet er lav. Testen er falsk negativ i 44% af tilfældene. Histopatologisk ses et transmuralt inflammatorisk infiltrat bestående af lymfocytter, makrofager og i 75% af tilfældene kæmpeceller [8].

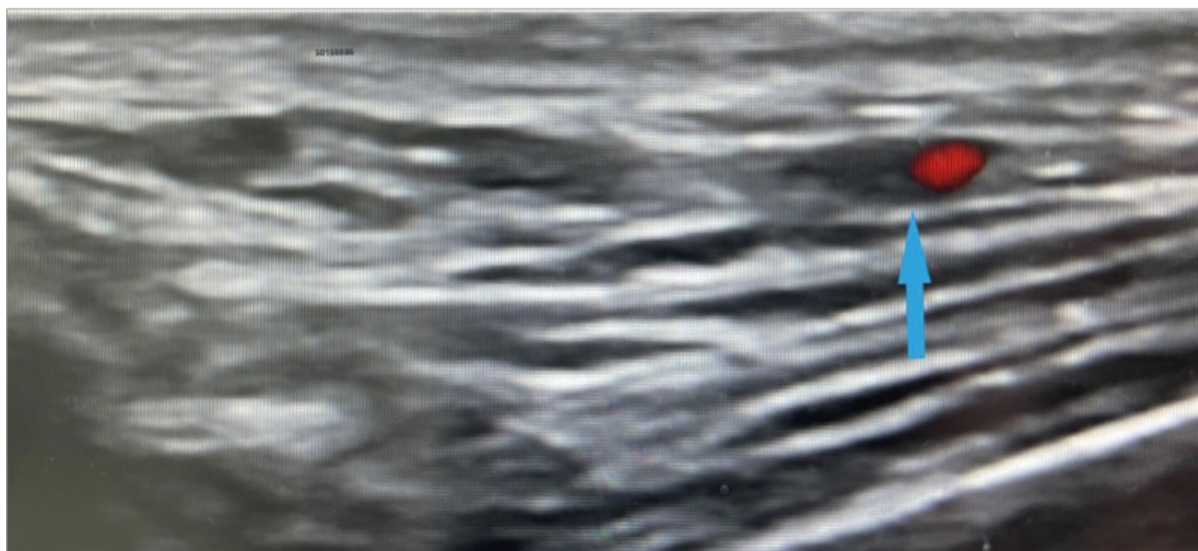
## BILLEDDIAGNOSTIK

Fremskridt inden for billeddiagnostik har forbedret mulighederne for at påvise KCA. Farve-Doppler-UL-skanning har en høj specificitet og er af den europæiske sammenslutning af reumatologer anbefalet som den første undersøgelse og kan hos en erfaren undersøger erstatte en a. temporalis-biopsi [9]. Ved fremstilling af karret i længde- eller tværsnit vil der kunne ses et hypoekkoisk område omkring karret (halotegn), som persisterer ved fuld kompression af karret (kompressionstegn) [10].

Forandringerne kan dog svinde ved påbegyndelse af behandling med glukokortikoid (GK). **Figur 1** viser a. temporalis i længdesnit, som er fuldt komprimeret, og hvor halotegnet persisterer i skiplæsioner. At der fortsat er Doppler-signal skyldes artefakt. Med UL-skanning af karotiderne samt af de aksillære og subklavikulære kar kan man påvise storkars-KCA, men pga. overliggende knoglestrukturer kan der ikke undersøges for aortitis.

---

**FIGUR 1** A. temporalis i længdesnit, fuldt komprimeret. Halotegnet persisterer i skiplæsioner. Blå pil: Skiplæsion med kompressionstegn og Doppler-artefakt.



---

Vha.  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukose (FDG)-PET-CT kan man påvise inflammation i karvæggen, som forefindes, når FDG-optaget er kraftigere eller lig med leverens optag. Undersøgelsen er desuden god til at udelukke KCA. Med PET-CT kan man visualisere alle kar, og desuden har en nyere metode med mindre snit forbedret muligheden for også at undersøge de kranieelle kar [11].

Vha. højopløselig MR-skanning med kontrast kan man påvise et ødem i karvæggen. Undersøgelsen har en høj sensitivitet og specificitet ved kranial KCA [12].

## ÆTIOLOGI OG PROGNOSE

Ætiologien til KCA er ukendt. Patogenesen er kompleks, og der indgår aktivering af både det innate og adaptive immunforsvar. IL-6 spiller en central rolle i det inflammatoriske respons ved KCA [13] og er tillige blevet påvist i arterievæggen [14]. Sygdommen er forbundet med en øget dødelighed primært inden for det første år efter diagnosen [15], hvilket til dels kan tilskrives GK-relaterede komplikationer [15].

## BEHANDLING

Behandlingsmålet og rationalet for behandling er at fjerne hovedpinen og muskelsmerterne samt forhindre synstap, normalisere de inflammatoriske markører og minimere risikoen for komplikationer.

Førstevalgsbehandlingen er prednisolon 40-60 mg dagligt, afhængigt af om der er synstap, og prednisolonbehandlingen aftrappes over 52 uger. Det er muligt at udtrappe prednisolon helt hos de fleste, men en mindre andel har brug for lavdosisprednisolon i flere år. Ved relaps øges dosis til den mindste dosis, som kan opretholde remission [6]. Ved højdosisprednisolonbehandling er der risiko for steroidrelaterede bivirkninger [16] herunder osteoporose, infektioner, diabetes, hypertension, hjerte-kar-sygdom, glaukom, dårlig sårheling, blå mærker, træthed, humørsvingninger, psykisk sygdom, mavesår og vægtøgning.

### Nyere behandlingsmulighed

En ny behandlingsmulighed er at kombinere prednisolonbehandlingen med TCZ, som det fremgår af den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Reumatologisk Selskab (DRS). Dette kan gøres allerede på diagnosetidspunktet ved risiko for prednisolonbivirkninger eller ved gentaget recidiv. Prednisolon aftrappes da over 30 uger i stedet for 52 uger.

TCZ er en IL-6-receptorhæmmer, og behandling med TCZ er undersøgt i flere nyere studier. Ved en grundig gennemgang af den eksisterende litteratur på området fandtes 11 studier, hvor man har undersøgt effekten af TCZ ved KCA. AF disse 11 var to RCT-studier af høj kvalitet [17, 18], og et var et prospektivt case-kontrol-studie [19]. Alle tre studier inkluderede en kontrolgruppe. Derudover findes der tre prospektive studier [20-22] og fem retrospektive studier [23-27]. Et studie bruger populationen fra et andet studie [21] som kontrolgruppe [28], mens de resterende studiers resultater er uden sammenligningsgrundlag. Studierne er alle sammenlignelige mht. demografi, alder og køn. Dog findes ikke studier, hvor man har undersøgt skandinaviske patienter.

Alle studierne viser, at TCZ i tillæg til prednisolon er en effektiv behandling til at opnå remission. I studierne med kontrolgrupper er dette statistisk signifikant. Alle studierne påviser også en tydelig prednisolonbesparende effekt, ligesom en positiv effekt på mængden af eller tiden til tilbagefald også er påvist i fire af studierne [17, 18, 24, 27]. De beskrevne effekter er dog defineret forskelligt i alle studierne.

I et studie undersøgte man desuden, om der var en effekt på livskvaliteten og fandt en signifikant bedring herpå [18].

I studierne tålte TCZ generelt godt, og de bivirkninger, som blev rapporteret i de kliniske studier, var generelt milde og førte kun til ophør af behandlingen i op til 6% af tilfældene. Bivirkningerne var ikke signifikant færre end ved behandling med prednisolon alene, og især infektioner var tilsvarende hyppige. Ved TCZ-behandling kan der derudover forekomme lokale reaktioner på indstiksstedet samt neutropeni og forhøjede levertal. Et overblik over studierne design, populationer, interventioner og resultater kan ses i **Tabel 1**.

TABEL 1 Oversigt over tidligere studier.

Reference	Design	Inklusionskriterier	Diagnose	n	Alder, middel (spændvidde), år	Kontrolgruppe (n)	Intervention (n)	Observationstid, uger	Behandlingseffekt
Stone et al, 2017, USA [18]	RCT	Debut/relaps af KCA Alder ≥ 50 år	Biopsi/MR-skanning/ CT/PET-CT	251	TCZ hver uge: 69,5 (± 8,5) TCZ hver 2. uge: 69,4 (± 8,2) Placebo 26 uger: 69,3 (± 8,1) Placebo 52 uger: 67,8 (± 7,7)	Placebo 26 uger (50) Placebo 52 uger (51)	TCZ hver uge s.c. (100) TCZ hver 2. uge s.c. (50)	52	Samlet GK-dosis++ AE og SAE+ Livskvalitet +
Villiger et al, 2016, Schweiz [17]	RCT	Debut/relaps af KCA Alder ≥ 50 år	Biopsi/MR-skanning	30	TCZ: 71,3 (± 8,9) Placebo: 68,8 (± 16,9)	Placebo 52 uger (10)	TCZ hver 4. uge i.v. (20)	52	Samlet GK-dosis++ Dosisreduktion++
Schonau et al, 2021, Tyskland/Italien [19]	Case-kontrol	Debut af KCA Alder > 50 år	PET-CT	88	67,1 (± 8,1)	GK-monoterapi (27)	MTX (42) TCZ s.c. (19)	61	Samlet GK-dosis++ Dosisreduktion++
Samson et al, 2018, Frankrig [21]	Prospektivt	Debut/relaps af KCA Alder > 50 år	ACR/biopsi/CT/PET-CT	20	72 (69-78)	-	TCZ hver 4. uge i.v.	52	Dosisreduktion+
Saito et al, 2020, Japan [20]	Prospektivt	Debut af KCA/TA	ACR	12	KCA: 74 (65-78) TA: 27 (24-64)	-	TCZ hver 2. uge s.c.	104	
Seitz et al, 2011, Schweiz [22]	Prospektivt	Debut af KCA/TA	Biopsi/MR-skanning	7	KCA: 70 TA: 33,5	-	TCZ hver 2. uge s.c.	17	Dosisreduktion+
Calderón-Goercke et al, 2019, Spanien [23]	Tværsnit	GK uden effekt/AE	ACR/biopsi/PET-CT/ MR-skanning/CT	134	73 (± 8,8)	-	TCZ hver 4. uge i.v./ hver uge s.c.	192	Dosisreduktion++
Unizony et al, 2021, USA [27]	Tværsnit	Debut/relaps af KCA	ACR	60	69,3 (± 9,4)	-	TCZ hver 4. uge i.v./ hver uge s.c.	31	Dosisreduktion++
Clément et al, 2021, Frankrig [24]	Tværsnit	Debut/relaps af KCA Alder > 50 år	ACR	43	76 (67-81)	-	TCZ hver 4. uge i.v./ hver uge s.c.	120	Samlet GK-dosis+ Dosisreduktion+
Regola et al, 2020, Italien [26]	Tværsnit	Debut/relaps af KCA Alder > 50 år	ACR/PET-CT	32	74 (59-81)	-	TCZ hver 4. uge i.v./ hver uge s.c.	240	Dosisreduktion+
Régent et al, 2016, Frankrig [25]	Tværsnit	Debut/relaps af KCA	ACR/PET-CT /UL-skanning	34	70,5 (± 8,2)	-	TCZ hver 4. uge i.v.	52	Dosisreduktion++

ACR = American College of Rheumatology 1990-kriterier for klassificering af KCA [29]; AE = adverse effects; GK = glukokortikoid; i.v. = intravenøst; KCA = kæmpecellearthritis; MTX = methotrexat; s.c. = subkutan; SAE = serious adverse effects; TA = Takayasu arteritis; TCZ = tocilizumab.  
+ ) numerisk effekt.  
++ ) signifikant effekt.

## KONKLUSION

UL-skanning, PET-CT og MR-skanning er nye gode diagnostiske værktøjer ved undersøgelse for KCA. Derudover er anti-IL-6-receptorbehandling som tillæg til prednisolon en nyere og effektiv behandling, som også har en stor steroidbesparende effekt. Bivirkningerne er generelt milde og er numerisk færre end ved behandling med prednisolon alene. Det drejer sig om især infektioner, der dog sjældent fører til behandlingsophør. Pga. eksklusionskriterierne er studierne formentlig ikke helt repræsentative for, til hvilke patienter TCZ kan bruges i den kliniske hverdag. Effekten af TCZ sætter ikke hurtigt nok ind til, at behandlingen kan bruges i monoterapi ved KCA [20]. Optimal behandlingsvarighed er ikke undersøgt tilstrækkeligt. TCZ har ydermere den ulempe, at CRP-niveauet normaliseres, således at det bl.a. bliver sværere at monitorere sygdomsaktiviteten, og at der i stedet må benyttes fibrinogen eller andre fasereaktanter. Endelig er behandlingen dyr og ressourceforbruget større end ved prednisolonbehandling alene. Derfor anbefales kombinationen heller ikke som førstelinjebehandling.

Ved mistanke til kranial KCA eller storkars-KCA bør en reumatologisk afdeling om muligt kontaktes mhp. afklaring af, om der skal påbegyndes prednisolonbehandling, eller om patienten skal ses akut. Især da man skal være opmærksom på, at de billeddiagnostiske fund aftager efter behandling med prednisolon, bør behandling afvente evt. UL-skanning og PET-CT. Oplever patienten synsforstyrrelser eller tyggeclaudicatio, skal højdosisprednisolonbehandling dog iværksættes prompte, og reumatologisk afdeling bør da kontaktes telefonisk mhp. undersøgelse inden for få dage.

Korrespondance *Niels Lomborg*. E-mail: [niels.lomborg@rsyd.dk](mailto:niels.lomborg@rsyd.dk)

\*) delt førsteforfatterskab

Antaget 28. september 2023

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 6. november 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V03230212

## SUMMARY

## Diagnosis and treatment of giant cell arteritis

Sam Kalantar Hormoozi, Christian Deign Bach, Ingeborg Farver-Vestergaard, Anders Løkke Ottesen & Niels Lomborg

Ugeskr Læger 2023;185:V03230212

Cranial and large vessel giant cell arteritis is a systemic vasculitis frequently found in Denmark. In recent years, considerable new knowledge has been gained in the field of diagnostics and treatment of giant cell arteritis. In this review, the clinical and radiological findings, treatment options and effect and side effects of treatment with tocilizumab are reviewed in a Danish context.

## REFERENCER

1. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):506-15.
2. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C et al. Evaluating the Incidence of arteritic ischemic optic neuropathy and other causes of vision loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1999-2003.
3. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ et al. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3522-31.
4. Therkildsen P, de Thurah A, Hansen IT et al. Giant cell arteritis: a nationwide, population-based cohort study on incidence, diagnostic imaging, and glucocorticoid treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):360-366.
5. Therkildsen P, de Thurah A, Faurschou M et al. A nationwide study of ocular manifestations leading to hospital contacts among patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;56:152071.
6. Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30.
7. Serling-Boyd N, Stone JH. Recent advances in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):201-7.
8. Cavazza A, Muratore F, Boiardi L et al. Inflamed temporal artery: histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(10):1360-70.
9. Bardi M, Diamantopoulos AP. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice summary. *Radiol Med*. 2019;124(10):965-72.
10. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfrikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:44.
11. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G et al. Diagnostic accuracy of positron emission tomography/computed tomography of the head, neck, and chest for giant cell arteritis: a prospective, double-blind, cross-sectional study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(8):1319-1328.
12. Bley TA, Wieben O, Uhl M et al. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(1):283-7.
13. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine*. 2008;44(2):207-20.
14. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):484-91.
15. Therkildsen P, Nielsen BD, de Thurah A et al. All-cause and cause-specific mortality in patients with giant cell arteritis: a nationwide, population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(3):1195-203.
16. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N et al. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): a nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):819-827.
17. Villiger PM, Adler S, Kuchen S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1921-7.

18. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-328.
19. Schonau V, Roth J, Tascilar K et al. Resolution of vascular inflammation in patients with new-onset giant cell arteritis: data from the RIGA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3851-3861.
20. Saito S, Okuyama A, Okada Y et al. Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: results of 104-week treatment of a prospective, single-centre, open study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1617-1621.
21. Samson M, Devilliers H, Ly KH et al. Tocilizumab as an add-on therapy to glucocorticoids during the first 3&months of treatment of Giant cell arteritis: a prospective study. *Eur J Intern Med*. 2018;57:96-104.
22. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13156.
23. Calderon-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V et al. Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):126-135.
24. Clément J, Duffau P, Constans J et al. Real-world risk of relapse of giant cell arteritis treated with tocilizumab: a retrospective analysis of 43 patients. *J Rheumatol*. 2021;48(9):1435-1441.
25. Régent A, Redeker S, Deroux A et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: a multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1547-52.
26. Regola F, Cerudelli E, Bosio G et al. Long-term treatment with tocilizumab in giant cell arteritis: efficacy and safety in a monocentric cohort of patients. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(2):rkaa017.
27. Unizony S, McCulley TJ, Spiera R et al. Clinical outcomes of patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in real-world clinical practice: decreased incidence of new visual manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):8.
28. Seror R, Baron G, Hachulla E et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2074-81.
29. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1122-8.