

Riktlinjer för utredning, behandling och uppföljning av jättecellsarterit (GCA), senast uppdaterade 2024

Arbetsgrupp på uppdrag av SRF: Ann Knight (sammanställande), Ola Börjesson, Karolina Larsson, och Carl Turesson. Aladdin Mohammad har deltagit i framtagande av dokumentet, men inte vid de senaste revideringarna.

Sammanfattning

- Diagnosen bör alltid bekräftas med en objektiv metod såsom biopsi av a temporalis och/eller bilddiagnostik, t. ex. ultraljud.
- Kortison är förstahandsbehandling vid GCA.
- Behandlingsstart får inte fördröjas, t. ex. i väntan på temporalartärbiopsi.
- Rekommenderad initial dos av prednisolon är 40-60 mg i 4 veckor, därefter successiv nedtrappning.
- Vid synpåverkan eller andra tecken till allvarligt kärlengagemang kan iv metylprednisolon (Solu-Medrol) 500-1000 mg x1xIII övervägas, följt av peroral behandling enligt ovan.
- Rationalen för behandling med tocilizumab vid GCA är framför allt dess steroidsparande effekt över tid. Tocilizumab rekommenderas som tillägg till prednisolon till patienter med återfall eller aktiv sjukdom under pågående kortisonbehandling, och som uppfyller i riktlinjerna angivna kriterier.
- Vid nydiagnostiserad GCA kan tocilizumab övervägas vid stor risk för framtida biverkningar av kortison och uttalade kliniska och laboratoriemässiga tecken till kärlinflammation.
- Behandlingen med tocilizumab bör om möjligt avslutas efter 1 år vid klinisk remission. Vid kvarstående inflammation efter 1 års behandling med tocilizumab får individuell bedömning göras av behandlande läkare. Vid återfall efter utsättning bör återinsättning övervägas.

Bakgrund

Vaskulitsjukdomen jättecellsarterit (giant cell arteritis, GCA) drabbar stora och medelstora artärer. Arteria temporalis är den vanligast engagerade artären, därav det tidigare namnet temporalisarierit.

GCA är mycket ovanlig före 50 års ålder och flertalet som insjuknar är mellan 71-80 år. Kvinnor drabbas 2-4 ggr oftare än män. Sjukdomen har högst incidens i Skandinavien (1). Vanliga symtom är nytillkommen huvudvärk, tuggclaudicatio, synpåverkan och ömhet över temporalartärer. Blindhet är den mest fruktade komplikationen av GCA (2). Ca 15% av patienterna har storkärls-engagemang, dvs. inflammation i aorta med avgångar (3), och neurologiska symtom med stroke drabbar ca 10% (4). Även symtom på polymyalgia reumatika (PMR), feber samt sjukdomskänsla är vanligt förekommande. Behandlingsriktlinjer för isolerad PMR omfattas inte av detta dokument.

Avsikten med dessa riktlinjer är att kortfattat sammanfatta aktuella principer för läkemedelsbehandling vid GCA baserat på den evidens som finns i litteraturen eller, i de fall sådan saknas, baserat på konsensus. För utvalda rekommendationer anges grad av evidens enligt GRADE som hög, måttlig, låg eller mycket låg evidensstyrka, där hög evidensstyrka är den högsta graden av evidens (se Appendix 1)

Riktlinjerna överensstämmer i stora drag med internationella rekommendationer, framför allt med den europeiska reumatologorganisationen EULARs rekommendationer för handläggning av storkärlsvaskulit (5) och den brittiska reumatologorganisationen BSRs riktlinje för diagnos och behandling av GCA (6).

Diagnostik

Diagnostiken av GCA baseras på anamnes och kliniska fynd understödda av laboratorieparametrar indikerande inflammation samt en positiv biopsi från a temporalis och/eller ultraljudsfynd överensstämmande med vaskulit. American College of Rheumatology (ACR) klassifikationskriterier från 1990 (7) har använts för klassifikation huvudsakligen i forskningssammanhang, och är inte diagnoskriterier, men kan vara ett stöd vid diagnostik. Reviderade klassifikationskriterier har inkluderat nyare diagnostiska möjligheter t. ex. inom bilddiagnostik (8). Detta synsätt har återspeglats i senare års kliniska prövningar av behandling mot GCA.

Tabell I. ACRs klassifikationskriterier för jättecelsarterit från 1990

Ålder vid sjukdomsdebut > 50 år
Nyttillkommen huvudvärk eller ny typ av lokaliserad smärta i huvudet
Palpationsömheter eller minskad puls över Temporalartären.
SR > 50 mm/h
Positiv artärbiopsi (granulomatös arterit med mononukleära celler, jätteceller).

ACR och EULAR har gemensamt publicerat nya klassifikationskriterier för GCA (9). Dessa bygger på ett datadrivet och validerat poängsystem där olika symptom, tecken och utredningsfynd viktats. Gemensamt för de nya varianterna av kriterier är att objektiv verifiering med biopsi eller bilddiagnostik antingen är obligat (8) eller har så höga vikter att de i de flesta fall blir avgörande för klassificeringen (9). ACR/EULAR kriterierna har även klinisk vaskulitdiagnos och ålder över 50 år som obligata krav för GCA-klassifikation (9).

Tabell II. ACR/EULARs klassifikationskriterier för jättecellsarterit från 2022

Kriterierna tillämpas på patienter		
<ul style="list-style-type: none"> - med en kliniskt diagnostiserad vaskulit i stora eller medelstora kärl - för vilka andra tillstånd som kan likna vaskulit uteslutits 		
Obligat krav	Ålder \geq 50 år	
Kliniska kriterier	Morgonstelhet i axlar/nacke	2 poäng
	Plötsligt synbortfall	3 poäng
	Tugg- eller tungklaudikatio	2 poäng
	Ny tinninghuvudvärk	2 poäng
	Skalpömhet	2 poäng
	Onormala kliniska fynd vid undersökning av temporalartärerna	2 poäng
Kriterier från blodprover, bilddiagnostik eller biopsi	SR \geq 50 mm eller CRP \geq 10 mg/l	3 poäng
	Positiv temporalartärbiopsi eller typisk halo vid ultraljud av temporalartären	5 poäng
	Bilateralt engagemang av axillarartären	2 poäng
	Ökat upptag i hela aorta vid FDG-PET undersökning	2 poäng

Total poängssumma \geq 6 poäng krävs för att klassificeras som jättecellsarterit

Utredning kraniell GCA

För utredning av kraniell GCA (tidigare temporalarterit) finns nu ett accepterat nationellt vårdförlopp (VF-GCA). Här betonas vikten av initial kontakt med reumatolog för planering av utredning och behandling samt att verifikation av diagnos ska ske med biopsi av a temporalis och/eller ultraljud av a temporalis och a axillaris.

Bilddiagnostik vid GCA

Kraniell GCA

Ultraljud med doppler är ett komplement till temporalisbiopsi och kan vid övertygande klinisk bild och inflammatoriska lab-prover t.o.m ersätta biopsi (10, 11). Ultraljud av både temporalartärer och axillar-artärer rekommenderas, även om undersökning av axillära artärer bara ökar sensitiviteten något (12). Ödem i kärlväggen (halofenomen) är den typiska ultraljudsbilden vid GCA (13, 14). Falskt positiva halotecken kan uppkomma vid andra former av vaskulit, vid infektiösa tillstånd samt hos patienter med svår ateroskleros (15). Fördelarna med ultraljud är att metoden är icke-invasiv och lättillgänglig, nackdelen att den kräver kompetens och erfarenhet hos utövaren för att vara tillförlitlig.

Magnetresonans tomografi (MRT) av temporalis-artär är ytterligare en bra metod och vid jämförelse med ultraljud har man funnit likvärdig sensitivitet (69% respektive 67%) och specificitet (båda 91%) (13). MRT ger möjlighet att samtidigt kartlägga strukturella förändringar såsom väggförtjockning och luminal stenosis/okklusion. Vid säkra fynd vid MRT kan man i vissa situationer avstå från biopsi (16). Växande erfarenhet finns nu gällande både MRT och PET-CT (baserat på teknikutveckling) som diagnostiskt verktyg vid frågeställning kraniell GCA (16). Tillgänglighet och kostnad påverkar i nuläget användandets rimlighet i relation till ultraljud, optimalt utförs undersökning inom 72 timmar efter start glukokortikoider (gäller alla bilddiagnostiska modaliteter).

Extra-kraniell GCA

PET-CT är framför allt av värde vid diagnostik av storkärlsvaskulit och för differentialdiagnostik avseende malignitet och andra inflammatoriska tillstånd (17). MRT är en annan säker och ofta mer lättillgänglig metod för att diagnosticera aortit. Hittills har MRT och PET-CT visat jämförbar

sensitivitet. Ny teknik där man kombinerar MRT och PET kan ge ytterligare information och är mycket lovande för framtiden. Ultraljud fungerar sämre för undersökning av de stora kärlen och är en mindre tillförlitlig metod vid storkärls-GCA (18).

Bilddiagnostisk undersökning av stora kärl i den diagnostiska fasen kan vara av värde för att kartlägga storkärlsengagemang (19) och bör övervägas vid kliniska fynd talande för storkärlsengagemang tex allmänsymptom som feber och viktnedgång, eller mycket höga inflammationsparametrar samt hos patienter där man misstänker jättecellsarterit men utan patologiska fynd vid undersökning av temporalartärer.

Uppföljning av GCA

Effekt av behandling bör i första hand baseras på klinisk utvärdering; anamnes och klinisk bedömning av eventuella GCA symptom, kombinerat med SR, CRP och blodstatus. Remission definieras som avsaknad av symptom och tecken på GCA förenad med normala laboratorieprover. Recidiv definieras som återkomst av kliniska symptom och inflammatorisk aktivitet i prover. Vid behandling med tocilizumab kan inte CRP användas som effektmått, utan den kliniska utvärderingen, eventuellt kompletterande bilddiagnostik (se nedan) samt i viss mån andra laboratorieavvikelse tydande på inflammation får vägleda, men även SR, Hb och TPK kan påverkas av tocilizumab. Det finns visst stöd för att analys av inflammatoriska biomarkörer som är helt eller delvis oberoende av IL-6, såsom S100-familjen av proteiner, pentraxin-3 och osteopontin, skulle kunna vara av värde i denna situation, men det saknas i nuläget etablerade cirkulerande biomarkörer för monitorering av inflammation under tocilizumabbehandling (18).

De rekommenderade kontrollproverna under tocilizumab-behandling av GCA är de samma som vid behandling av RA (avseende säkerhetsaspekter, se SRFs rekommendationer, <http://svenskreumatologi.se/srfs-riktlinjer/> – särskilt *Rekommendation för provtagning och kontroller vid antireumatisk behandling*).

Rutinmässig användning av bilddiagnostik (UL; MRT; CT och PET) för uppföljning och bedömning av sjukdomsaktivitet efter insatt behandling kan inte generellt rekommenderas, utan bör begränsas till situationer där det är indicerat utifrån den kliniska bilden, t. ex. vid klinisk misstanke om recidiv, och tidigare bilddiagnostiska fynd eller svårbedömda laboratorieparametrar (t.ex. under pågående IL-6 hämning, se ovan) (19, 20). Känd aortavidgning och annan kärlskada orsakad av GCA bör följas, t ex med CT angiografi (16).

Behandling av GCA

Glukokortikoider

Behandling av GCA består i första hand av glukokortikoider, vanligen prednisolon. Tidig insättning av effektiv dos av glukokortikoider kan ha en skyddande effekt mot utveckling av komorbiditeter, framför allt synpåverkan (21). Det finns inga studier avseende den ideala effektiva dosen av glukokortikoider och alla data vi idag har baseras på tidigare erfarenhet och publicerade behandlingsrekommendationer, i sin tur baserade på expertåsikter och på dessa grundade consensusuttalanden och rekommendationer (22, 23). Den enda randomiserade studien kring dosering och nedtrappning av glukokortikoider är GiACTA studien, som studerade användning av IL-6 blockeraren tocilizumab vid GCA (24). Det finns ännu ingen långtidsuppföljning av GiACTA som tillåter definitiva slutsatser om optimal dosering.

Kortisonets biverkningar är väl kända t. ex. osteoporos och allvarliga infektioner (25, 26). Balansgången mellan kortisonets biverkningar och risken att underbehandla vaskuliten är svår. I de

fall synförlust redan inträffat är denna dock i regel permanent. Det är aldrig försvarbart att underlåta insättandet av kortison i väntan på temporalartärbiopsi eller ultraljud/MRT.

Perorala glukokortikoider:

Vid okomplicerad GCA (utan tuggklaudikatio eller synpåverkan) ges initial dos motsvarande 40-60 mg prednisolon dagligen.

Det finns inget schema för nedtrappning av glukokortikoider som passar alla patienter och alla kliniska scenarier. Baserat på publicerade data och egna erfarenheter är följande *förslag* på lämpliga doser av glukokortikoider vid behandling av GCA. Vi vill dock betona att en individuell bedömning ska göras beroende på patientens ålder, befintliga komorbiditeter samt t ex förekomst av synstörning, extra-kraniellt kärlengagemang osv.

Förslag kortisonnedtrappning p.o. behandling

Före varje dossänkning kontrolleras patientens SR och CRP och återkomst av symtom efterfrågas.

- Startdos 40-60 mg prednisolon/dag i cirka 4 veckor (till normalisering av SR och CRP och förbättring av klinisk bild)
- därefter sänkning av dos med 10 mg varannan vecka till 20 mg per dag
- därefter sänkningar med 2,5 mg med 2-4 veckors mellanrum till 10 mg per dag
- Om inga tecken på recidiv inträffar, kan man därefter reducera med 1 mg var eller varannan månad

Den rekommenderade dagliga dosen av prednisolon vid ett år efter diagnosen är ≤ 5 mg.

Vid återkommande sjukdomssymtom, ska dosen av prednisolon ökas till senast effektiva dos.

Intravenösa glukokortikoider

Det finns en mindre randomiserad studie med gynnsam effekt vid användning av intravenösa glukokortikoider (27). Studien som baserades på 27 individer visade att intravenös metylprednisolon i dosen 15 mg/kg i tre dagar initialt, ledde till att fler patienter i denna grupp erhöll ihållande remission (efter utsättning av prednisolon) vid vecka 78. Dessutom var kumulativ mediandos av prednisolon signifikant lägre hos iv gruppen (7860 respektive 5636 mg).

Vid allvarliga ischemiska manifestationer fram för allt pågående eller hotande synpåverkan (exempelvis dubbelseende, amaurosis fugax, dimsyn, synförlust) rekommenderas insättning av metylprednisolon iv pulsbehandling 500-1000 mg/dag i tre dagar i följd. Optimal dos finns inte studerat men i retrospektiv genomgång avseende effekt på synpåverkan är 1000 mg/dag den mest använda dosen (28). 1000 mg kan därför rekommenderas i första hand, men avsteg görs beroende på klinisk situation/risk för akuta kortisonbiverkningar. Efter iv behandling rekommenderas per orala glukokortikoider i doser enligt ovan.

Om klar indikation för intravenös glukokortikoider föreligger enligt ovan skall den ges snarast möjligt men om en sådan möjlighet dröjer beroende på tillgång till resurser såsom vårdplats eller personal, rekommenderas att man ger peroral behandling i väntan på intravenös.

Tocilizumab vid GCA - evidens

Tocilizumab - en humaniserad monoklonal antikropp som binder till IL-6 receptorn- registrerades 2009 för behandling av reumatoid artrit. Tocilizumab är sedan september 2017 godkänt för behandling av GCA. Indikationstexten innefattar inte några begränsningar av indikationen vid behandling av GCA. Den rekommenderade dosen är 162 mg subkutant en gång per vecka i kombination med uttrappande dos av glukokortikoider.

Effekten av behandling med tocilizumab har utvärderats i två randomiserade, placebokontrollerade studier, båda med 52 veckors uppföljning.

I en mindre fas II-studie jämfördes effekten av tocilizumab 8 mg/kg intravenöst var 4:e vecka med placebo hos patienter som behandlades med prednisolon i nedtrappning från 1 mg/kg till 0.1 mg/kg efter 12 veckor, därefter med 1 mg per månad (29). I behandlingsgruppen (20 patienter) uppnådde 85 % persisterande remission under 1 år, jämfört med 20 % i placebogruppen (10 patienter).

I en fas III-studie som innefattade sammanlagt 251 patienter med GCA som verifierats genom temporalartärbiopsi eller bildiagnostik av stora kärl (med MRT, CT eller CT-angio) jämfördes effekten av tocilizumab 162 mg subkutant varje eller varannan vecka med placebo (24, 30). Prednisolon gavs enligt ett nedtrappningsschema under 26 veckor (båda tocilizumab-armarna och en placeboarm) eller 52 veckor (en placeboarm). All studiepersonal var blindad för CRP, men den säkerhetsansvarige utvärderaren var informerad om SR. Andelen med persisterande remission från 12 veckor efter behandlingsstart fram till 1-årsuppföljningen var 56 % (tocilizumab varje vecka) respektive 53 % (tocilizumab varannan vecka) i behandlingsarmarna, och 14 % (prednisolon uttrappningsschema under 26 veckor) respektive 18 % (prednisolon uttrappningsschema under 52 veckor) (24).

Det fanns även signifikanta skillnader i kumulativ prednisolondos till tocilizumabs fördel i båda studierna (24, 29), och en större förbättring i patientrapporterade utfallsmått (hälsorelaterad livskvalitet mätt med SF-36, och patientens globala skattning av sjukdomsaktiviteten) hos dem som behandlats med tocilizumab i fas III-studien (24).

Studierna av tocilizumab vid GCA inkluderade såväl patienter med nydiagnostiserad sjukdom som patienter med återfall (24, 29). Alla patienter hade aktiv sjukdom vid randomiseringen. I en analys begränsad till patienter med återfall observerades signifikanta skillnader jämfört med placebo enbart i gruppen som behandlades med tocilizumab varje vecka (24). För nydiagnostiserade patienter fanns ingen motsvarande skillnad mellan doserna vid uppföljning upp till 1 år. Allvarliga händelser förekom i lägre utsträckning hos patienterna som behandlades med tocilizumab (14 % respektive 15 %) jämfört med placebo (22 % respektive 25 %) i fas III-studien (24) och inte heller vid långtidsuppföljning var allvarliga händelser överrepresenterade (31).

Sammanfattningsvis ger behandling med tocilizumab samtidigt med prednisolon (initialdos prednisolon vid tocilizumab-start i GiACTA studien var 20–60 mg) en högre sannolikhet att uppnå persisterande remission (måttlig evidensstyrka) och en lägre kumulativ prednisolondos (måttlig evidensstyrka). Det finns begränsade data om säkerhet vid behandling med tocilizumab vid GCA. Tillgängliga data från kliniska prövningar tyder inte på någon ökad risk för allvarliga händelser.

Det finns viss klinisk erfarenhet, men mycket begränsat med publicerade data om behandling med tocilizumab av patienter med jättecellsartrit som diagnostiserats på basen av ultraljudsundersökning av kraniala kärl utan samtidig biopsi eller annan bildiagnostik av större kärl (32), och inga kontrollerade studier av en sådan patientpopulation.

Det finns begränsat med publicerade data för kombinationsbehandling med metotrexat och tocilizumab vid GCA. I en observationsstudie från Spanien noterades likartad förbättring vid

tocilizumab i monoterapi och i kombination med andra DMARDs (huvudsakligen metotrexat), men fler i långtidsremission efter 1 år vid kombinationsbehandling (33).

Tocilizumab vid GCA - långtidsuppföljning

Långtidsuppföljning av fas III studien GiACTA i upp till 3 år har rapporterats (31, 34). Mindre än hälften av patienterna kunde bibehålla remission under 2 år efter utsättning av all behandling (31). Återinsättning av tocilizumab vid recidiv gav i flertalet fall ny behandlingsrespons (34). Det kvarstod en betydande skillnad i kumulativ kortisondos, med lägre doser hos dem som behandlats initialt med tocilizumab, framför allt bland dem som erhållit tocilizumab en gång per vecka (34). Risken för återfall under 3-årsperioden var signifikant lägre jämfört med placebo hos dem som behandlats med tocilizumab varje vecka, men inte i gruppen som fått tocilizumab varannan vecka (34).

Vid långtidsuppföljning av patienter som behandlats med tocilizumab intravenöst i den placebokontrollerade studien fann man att recidiv förekom hos 8/17 patienter som avslutat behandlingen efter 1 år när de var i remission (35). Patienterna som recidiverade var yngre och hade kvarvarande kärlinflammation påvisat med MR (35).

Tocilizumab vid GCA - rekommendation

Behandling av GCA med tocilizumab ska hanteras av specialist i reumatologi.

Tocilizumab rekommenderas som tillägg till behandling med prednisolon hos patienter som uppfyller samtliga nedanstående kriterier:

- Jättecellsartrit som någon gång verifierats med temporalartärbiopsi eller med bilddiagnostisk undersökning av stora kärl (MRT, CT eller CT-angio)
- Klinisk försämring under glukokortikoidbehandling eller återfall efter avslutad behandling med glukokortikoider
- Kliniskt aktiv jättecellsartrit
- Aktuell förhöjning av CRP och SR
- Tydliga bieffekter av given glukokortikoidbehandling, eller stor risk för sådana bieffekter vid framtida behandling med glukokortikoider

Vid nydiagnosticerad jättecellsartrit kan tocilizumab övervägas som tillägg till behandling med glukokortikoider hos patienter med tydlig klinisk bild, laboratoriemässig inflammation och stor risk för bieffekter vid framtida behandling med glukokortikoider (ex svårinställd diabetes, manifest osteoporos, psykisk sjukdom med försämring vid tidigare behandling med kortison eller svår instabil hjärtsjukdom).

Vid samtidig behandling med tocilizumab bör glukokortikoidbehandlingen trappas ned till prednisolon 15 mg dagligen vid vecka 8. Därefter bör man ha som målsättning att trappa ut behandlingen med glukokortikoider helt inom 26 veckor efter behandlingsstart, till exempel enligt det schema som användes i GiACTA-studien (Tabell III).

Behandling med tocilizumab bör avslutas efter 1 år hos patienter som uppnått persisterande remission. Patienterna bör följas upp hos specialist i åtminstone 6 månader efter avslutad behandling.

Successiv nedtrappning före utsättning av tocilizumab har prövats och beskrivits i observationsstudie, men det är oklart hur det påverkar utfallet (36).

Vid återfall bör återinsättning med tocilizumab övervägas, och även då ges tillsammans med kortikosteroider, där initial steroiddos avgörs av patientens kliniska bild.

För att möjliggöra uppföljning av effekt och säkerhet hos patienter som behandlas med tocilizumab i klinisk praxis bör/ska alla patienter som startar tocilizumab med indikationen jättecellsartrit registreras och följas upp i Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ).

Tabell III Schema för Prednisolon-uttrappning i GiACTA-studien (24).

(Initial Prednisolondos enligt beslut av behandlande läkare)

Vecka	Prednisolondos/dag (mg)
1-7	Nedtrappning från startdos mellan 20–60 mg till 20 mg efter 7 veckor
8	15
9	12.5
10	12.5
11	10
12	9
13	8
14	7
15	6
16	6
17	5
18	5
19	4
20	4
21	3
22	3
23	2
24	2
25	1
26	1
27	0

Andra DMARDs vid GCA

Metotrexat (MTX) har i flera mindre RCT visat viss kortisonsparande effekt; inkluderade patienter fick MTX vid förstagsångsinsjukandet i dosen 7,5–15 mg och krävde på sikt en lägre ackumulerad dos glukokortikoider jämfört med gruppen utan MTX. I en metaanalys (37) av dessa studier fann man en moderat kortisonsparande effekt och en lägre risk för återfall (låg evidensstyrka). I en nyare fall-kontrollstudie medförde tillägg av MTX till kortisonterapi en signifikant lägre risk för recidiv hos de MTX behandlade patienterna jfr med kontrollerna, möjligen med störst nytta hos patienter med bekräftad recidivbenägenhet (38).

Det bör poängteras att patienter med terapirefraktär eller recidiverande sjukdom inte studerats på ett randomiserat sätt.

Tillägg av MTX i behandling av GCA kan övervägas vid sena återfall utan påtaglig inflammatorisk aktivitet, eller med påtagliga steroidbiverkningar, där patienten inte uppfyller indikationerna för tocilizumab behandling.

TNF-hämmare har studerats (infliximab, adalimumab och etanercept) men sammantaget inte visat någon övertygande effekt (39). Dessa läkemedel rekommenderas inte vid GCA.

Cyklofosfamid givet intravenöst i doser 500 mg/m² kroppsyta, alternativt 500 mg varannan vecka x 6 har vid glukokortikoidberoende och refraktär GCA rapporterats ha en signifikant steroidsparande effekt (40) och drygt 50 % -ig nivå av remissionsinduktion – användandet begränsas dock av biverkningar. Cyklofosfamid bör övervägas vid intracerebralt engagemang av storkärlssjukdom.

Azatioprin gav blygsam glukokortikoid-sparande effekt i dosen 150 mg/dag vid 52 veckor enligt RCT (med ett litet antal studerande patienter) (41) och är därför sällan använt vid GCA.

Abatacept - ett humant fusionsprotein som modifierar ko-stimulering vid antigen-presentation och därmed hämmar T-cellsaktivering. Flera experimentella studier pekar på att aktiverade T celler spelar roll i patogenesen vid GCA, och aktiverade T celler har återfunnits i artärbiopsier från GCA patienter. Abatacept har testats i en fas II studie med 49 patienter med antingen nydebuterad eller recidiverande GCA, där abatacept gavs i kombination med kortison (42). Återfallsfri överlevnad var signifikant bättre och återfallsfrekvensen lägre i abataceptgruppen. Andelen allvarliga biverkningar var densamma i bägge grupperna (42). Sammanfattningsvis tyckes tillägg av abatacept till kortisonbehandling ge lägre risk för återfall (låg evidensstyrka). Behandling med abatacept kan övervägas vid allvarlig biverkan av tocilizumab eller när kontraindikation för tocilizumab föreligger.

Sekukinumab – ett centralt patofysiologiskt fynd vid GCA är förekomsten av IL-17 producerande Th1- och Th17-celler i inflammerade kärl. IL-17A blockering skulle därmed kunna vara en terapeutisk möjlighet för behandling av GCA. Detta har undersökts i en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad fas II studie, som dock hittills endast har presenterats i abstraktform. Resultaten var preliminärt positiva och en fas III studie pågår.

Flera andra biologiska eller målinriktade syntetiska DMARD-preparat har uppvisat preliminära positiva resultat som gör att de utvärderas ytterligare.

Adjuvant behandling vid GCA

Då behandling med glukokortikoider riskerar att orsaka eller försämra **osteoporos** rekommenderas förebyggande behandling med calcium + D-vitamin till alla och i regel bisfosfonat eller annan anti-resorptiv terapi utifrån övriga riskfaktorer. **Blodtryck och blodsocker** bör monitoreras under behandling med glukokortikoider, speciellt under behandlingens inledande fas.

Trombocythämmare (ASA) eller antikoagulantia ska inte användas rutinmässigt vid GCA. I tidigare riktlinjer rekommenderades ASA under de initiala 3 månaderna, baserat på två retrospektiva observationsstudier (43, 44) som redovisade lägre frekvens synstörningar hos patienter som behandlades med ASA. Nu finns två nyare kohortstudier och en meta-analys (45-47) som inte konfirmerar en skyddande effekt på synen av ASA. Med beaktande av riskerna med denna terapi (t.ex. GI-blödning) avråds nu från dessa terapier om de inte är indicerade av andra skäl (ex ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom).

Appendix 1 – evidensgradering

Kvalitetsgradering av evidens enligt GRADE

www.gradeworkinggroup.org

Evidensstyrka	Studiedesign	Sänk gradering om	Höj gradering om
Hög (++++)	RCT	<i>Studiekvalitet:</i>	Starka samband och inga sannolika ”confounders”
Måttlig (+++)		Allvarliga begränsningar (- 1)	(+1)
		Mycket allvarliga begränsningar (- 2)	Mycket starka samband, inga allvarliga hot mot validiteten (+2)
Låg (++)	Observationsstudie	Påtaglig heterogenitet (-1)	
Mycket låg (+)		<i>Överförbarhet</i>	Påtagligt dos-respons-samband (+1)
		Viss osäkerhet (- 1)	
		Påtaglig osäkerhet (-2)	
		Osäkra data (-1)	
		Hög sannolikhet för publikationsbias (-1)	

Referenser

1. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1040-8.
2. Font C, Cid MC, Coll-Vinent B, Lopez-Soto A, Grau JM. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36(2):251-4.
3. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. 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. Caselli RJ, Hunder GG. Neurologic complications of giant cell (temporal) arteritis. *Semin Neurol.* 1994;14(4):349-53.
5. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30.
6. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):487-94.
7. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-8.
8. Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):506-15.
9. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1647-53.
10. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess.* 2016;20(90):1-238.
11. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(5):1011-20.
12. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, Soldal DM, Bie R, Myklebust G. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(1):113-9.
13. Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K, Hetzel A, et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2574-8.
14. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1336-42.

15. Neshar G, Shemesh D, Mates M, Sonnenblick M, Abramowitz HB. The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1224-6.
16. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Mackie SL, Bley TA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023.
17. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(14):e622.
18. Versari A, Pipitone N, Casali M, Jamar F, Pazzola G. Use of imaging techniques in large vessel vasculitis and related conditions. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;62(1):34-9.
19. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheum*. 2021;73(8):1349-65.
20. Quinn KA, Dashora H, Novakovich E, Ahlman MA, Grayson PC. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor tocilizumab effect on vascular inflammation in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4384-9.
21. Ezeonyeji AN, Borg FA, Dasgupta B. Delays in recognition and management of giant cell arteritis: results from a retrospective audit. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):259-62.
22. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, Andre M, Benhamou Y, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne*. 2016;37(3):154-65.
23. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, Alexander L, Barraclough K, Bourke B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1594-7.
24. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-28.
25. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, Tomasson G, Merkel PA. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol*. 2017;44(1):84-90.
26. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum*. 2003;49(5):703-8.
27. 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 Rheum*. 2006;54(10):3310-8.
28. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(9):1061-4.
29. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, 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.
30. Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R, et al. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:912562.

31. Stone JH, Han J, Aringer M, Blockmans D, Cid MC, Dasgupta B, et al. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):E328-E36.
32. Sebastian A, Kayani A, Prieto-Pena D, Tomelleri A, Whitlock M, Mo J, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis: a single centre NHS experience using imaging (ultrasound and PET-CT) as a diagnostic and monitoring tool. *RMD Open.* 2020;6(3).
33. Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, Villa I, Moriano C, Romero-Yuste S, et al. Tocilizumab in refractory giant cell arteritis. Monotherapy versus combined therapy with conventional immunosuppressive drugs. Observational multicenter study of 134 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2021;51(2):387-94.
34. Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford).* 2021.
35. Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Villiger PM. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1639-43.
36. Calderón-Goercke M, Loricera J, Moriano C, Castañeda S, Narváez J, Aldasoro V, et al. Optimisation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. A multicentre real-life study of 471 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(4):829-36.
37. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2789-97.
38. Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ. Efficacy of Methotrexate in Real-world Management of Giant Cell Arteritis: A Case-control Study. *J Rheumatol.* 2019;46(5):501-8.
39. Samson M, Audia S, Janikashvili N, Bonnotte B. Is TNF-alpha really involved in giant cell arteritis pathogenesis? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):e1.
40. de Boysson H, Boutemy J, Creveuil C, Ollivier Y, Letellier P, Pagnoux C, et al. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):105-12.
41. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45(2):136-8.
42. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):837-45.
43. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1332-7.
44. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3306-9.
45. Narvaez J, Bernad B, Gomez-Vaquero C, Garcia-Gomez C, Roig-Vilaseca D, Juanola X, et al. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S57-62.
46. Berger CT, Wolbers M, Meyer P, Daikeler T, Hess C. High incidence of severe ischaemic complications in patients with giant cell arteritis irrespective of

- platelet count and size, and platelet inhibition. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):258-61.
47. Martinez-Taboada VM, Lopez-Hoyos M, Narvaez J, Munoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):788-94.