

Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ, MD, PhD
(Λονδίνο)

Τους τελευταίους μήνες εμφανίσθηκαν δυο δημοσιεύσεις που, μετά από στασιμότητα πολλών ετών μπορεί να αλλάξουν το τοπίο στη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Το πρώτο αφορά στην προσθήκη ασπιρίνης στη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας, με σκοπό την πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων. Το δεύτερο αφορά στη θεραπεία εφόδου με ενδοφλέβια ώση μεθυλ-πρεδνιζολόνης με σκοπό την ταχύτερη θεραπεία με λιγότερη συνολική δόση γλυκοκορτικοστεροειδών.

Πρέπει οι ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα να λαμβάνουν αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή;

Είναι γνωστό ότι η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να έχει σοβαρές ισχαιμικές επιπλοκές, όπως αιφνίδια απώλεια όρασης και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να συμβούν στην αρχή της νόσου, αλλά μπορεί να συμβούν και στη διάρκεια παρακολούθησης, όταν γίνεται μείωση της θεραπείας με πρεδνιζόνη¹. Έτσι, είναι χρήσιμες δυο αναδρομικές μελέτες που έδειξαν ότι καρδιοπροστατευτική ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο ισχαιμικών συμβαμάτων^{1,2}. Παρά τη χρήση πρεδνιζόνης, εγκεφαλικά ισχαιμικά συμβάματα έγιναν σε 14 από 166 ασθενείς¹. Ωστόσο, τα ισχαιμικά συμβάματα έγιναν στο 3% των ασθενών υπό ασπιρίνη, αλλά στο 13% των ασθενών που δεν έπαιρναν ασπιρίνη ($p=0,02$). Ίσως η διαφορά αυτή μεταξύ των ασθενών υπό ασπιρίνη και εκείνων χωρίς ασπιρίνη να ήταν μεγαλύτερη αφού οι ασθενείς που ήταν υπό ασπιρίνη είχαν πιο πολλούς εγκεφαλο-αγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Παρόμοια μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα που έπαιρναν αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή ή αντιπηκτική αγωγή ανακοινώθηκε πρόσφατα². Το γεγονός ότι λιγότερα ισχαιμικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έπαιρναν αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή, παρά τους αυξημένους παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς αυτούς, αποτελεί ισχυρό επιχειρήματα για την προσθήκη αντι-αιμοπεταλιακής αγωγής στη θεραπεία

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας/
Ρευματολογίας, Ιατρικό Τμήμα
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Διευθυντής Σύνταξης

ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Ωστόσο πρέπει να αναφερθούν και ορισμένοι περιορισμοί: (α) Η προσθήκη ασπιρίνης στη θεραπεία με πρεδνιζόνη των κατά κύριο λόγο ηλικιωμένων ασθενών ενέχει το κίνδυνο αιμορραγίας. Ωστόσο αυξημένο ποσοστό αιμορραγικών συμβαμάτων δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ασπιρίνη². Ο αριθμός όμως των ασθενών της μελέτης είναι μικρός και δεν μπορεί να βγάλει κάποιος οριστικά συμπεράσματα. (β) Οι μελέτες αυτές είναι αναδρομικές, και όπως κάθε αναδρομική μελέτη έχει μειονεκτήματα στη συλλογή πληροφοριών.

Συμπερασματικά, πιστεύουμε ότι, εάν δεν υπάρχει αντένδειξη, πρέπει να προστίθεται ασπιρίνη 80 mg/ημέρα στη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Πρέπει οι ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα να παίρνουν θεραπεία εφόδου με ενδοφλέβια ώση μεθυλ-πρεδνιζολόνης;

Για πολλά έτη η κλασική θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας είναι πρεδνιζολόνη από το στόμα σε δόση 1 mg/Kg ΒΣ. Ενδοφλέβια ώση μεθυλ-πρεδνιζολόνης χορηγείται σε έναρξη της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας με αιφνίδια απώλεια της όρασης. Τώρα μια πρόσφατη διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη³ συγκρίνει ενδοφλέβια ώση εφόδου μεθυλ-πρεδνιζολόνης με κλασική θεραπεία. Το θεωρητικό υπόβαθρο για την προσέγγιση αυτή είναι ότι ενώ οι γενικοί δείκτες φλεγμονής επανέρχονται γρήγορα, η φλεγμονή στην αρτηρία παραμένει για αρκετές εβδομάδες (και άγνωστο για πόσο) μετά την έναρξη της κλασικής θεραπείας. Αυτό έχει κινδύνους σοβαρών ισχαιμικών επεισοδίων. Η θεραπεία εφόδου με ενδοφλέβια ώση μεθυλ-πρεδνιζολόνης για 3 συνεχόμενες ημέρες είχε ως αποτέλεσμα λιγότεροι ασθενείς να παίρνουν πρεδνιζολόνη <5 mg/ημ. την 36^η εβδομάδα σε σχέση με τους ασθενείς με κλασική θεραπεία. Η εκτίμηση την 78^η εβδομάδα έδειξε ότι ο αριθμός των υποτροπών ήταν μικρότερος στην ομάδα της θεραπείας εφόδου σε σχέση με την ομάδα με την κλασική θεραπεία (21 σε 14 ασθενείς σε σχέση με 37 σε 13 ασθενείς). Ως υποτροπή ορίζεται αύξηση δείκτη φλεγμονής (ΤΚΕ ή CRP)

με ή χωρίς κλινικά συμπτώματα. Η συνολική δόση πρεδνιζολόνης ήταν επίσης λιγότερη στην ομάδα με τη θεραπεία εφόδου σε σχέση με τους ασθενείς με κλασική θεραπεία. Οι παρενέργειες ήταν ίδιες στις δυο ομάδες ασθενών. Από τη μελέτη αυτή³ φαίνεται ελκυστική η θεραπεία εφόδου με ενδοφλέβια ώση μεθυλ-πρεδνιζολόνης. Ωστόσο πρέπει να θυμίσουμε ότι δεν είναι χωρίς παρενέργειες. Ασυνήθεις παρενέργειες της ενδοφλέβιας ώσης μεθυλ-πρεδνιζολόνης είναι θανατηφόρος καρδιακή αρρυθμία λόγω υποκαλιαιμίας, οξεία ψύχωση, και πιθανώς ισχαιμική οστεονέκρωση. Στη μελέτη³ δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες, αλλά βέβαια ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός. Αξίζει λοιπόν να γίνει πολυκεντρική μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών.

Συμπερασματικά, και στηριζόμενοι σε θεωρητική βάση ζυγίζοντας όφελος-πιθανή παρενέργεια, πιστεύουμε ότι η θεραπεία εφόδου με μεθυλ-πρεδνιζολόνη 500 mg/ημ επί 3 συνεχείς ημέρες αποτελεί μια δικαιολογημένη θεραπευτική προσέγγιση στη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Ένα άλλο μειονέκτημα, η νοσοκομειακή νοσηλεία που απαιτείται για την ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλ-πρεδνιζολόνης μπορεί να μετριασθεί με τη χρησιμοποίηση Μονάδων Ημερήσιας Νοσηλείας.

Έχει το infliximab θέση στη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας;

Το infliximab (Remicade) δε φαίνεται να έχει θέση στη θεραπεία της κροταφικής αρτηρίτιδας. Σε μια μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη, το infliximab ως θεραπεία συντήρησης στη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα δεν είχε αποτέλεσμα³. Παρομοίως σε μια μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη, η προσθήκη του infliximab στην πρεδνιζόνη δε φαίνεται να έχει αποτέλεσμα στη θεραπεία της ρευματικής πολυμυαλγίας⁴.

ABSTRACT

New developments in the treatment of giant cell arteritis

Lazaros I. Sakkas, MD, PhD (London)

Editor

Recent studies may change the therapeutic field

of giant cell arteritis (GCA). In two retrospective studies, cardioprotective doses of aspirin reduced the incidence of ischaemic events in patients with GCA. Another small randomized, double blind study showed that induction treatment of GCA with IV pulse of methyl-prednisolone allowed more rapid tapering glucocorticosteroids and better rate of remission after discontinuation of glucocorticosteroid treatment. Infliximab appeared to be of no benefit as maintenance treatment of GCA in a small randomized trial. Similarly, the addition of infliximab appeared to be of no benefit in the treatment of polymyalgia rheumatica in a small randomized trial.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(2):125-129

Key words: *giant cell arteritis, methyl-prednisolone, infliximab.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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;50:1332-37.
2. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3306-9.
3. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffin L, Young BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticosteroids. A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3310-18.
4. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, Gerli R, Catanoso MG, Bolardi L, Cantini F, Klersy C, Hunder GG. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:631-39.
5. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, Gerli R, Catanoso MG, Bolardi L, Cantini F, Klersy C, Hunder GG. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:631-39.

1. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell

ΘΕΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ-ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ

Οι ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μπορεί να ωφελούνται από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. **Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis**
Arthritis Rheum 2006; 54:3306-9

OBJECTIVE: Vision loss and cerebrovascular accidents often complicate giant cell arteritis (GCA). The authors sought to determine whether antiplatelet or anticoagulant therapy reduces ischemic complications in patients with GCA.

METHODS: A retrospective chart review for patients with GCA was conducted. Included patients fulfilled modified 1990 American College of Rheumatology criteria for GCA. Collected in-

formation included demographic data, dates of antiplatelet or anticoagulant use, vision loss or stroke, and presence of bleeding complications and cerebrovascular risk factors.

RESULTS: A total of 143 patients were included with a mean follow-up period of 4 years. The cohort included 109 women (76%) and 34 men (24%) with a mean age of 71.8 years. A total of 104 patients (73%) had a biopsy-proven diagnosis. Eighty-six patients (60.1%) had received long-term anti-platelet or anticoagulant therapy, including 18 (12.6%) who started therapy after an ischemic event. Anti-platelet agents or anticoagulants were not used in 57 patients (39.9%). Overall, 11 of 68 patients (16.2%) had an ischemic event while receiving anti-platelet or anticoagulant therapy, compared with 36 of 75 patients (48.0%) not receiving such

therapy ($P < 0.0005$). Univariate analysis failed to show a statistical difference between groups in regard to cerebrovascular risk factors, age, sex, or biopsy-proven diagnosis. Bleeding complications occurred in 2 patients receiving aspirin, 1 patient receiving warfarin, and 5 patients who receiving prednisone alone.

CONCLUSION: Anti-platelet or anticoagulant therapy may reduce the risk of ischemic events in patients with GCA. An increased incidence of bleeding complications was not observed.

Η θεραπεία εφόδου με ενδοφλέβια ώση μεθυλπρεδνιζολόνης στη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα φαίνεται να μειώνει τις υποτροπές

Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffin L, Young BR, Weyand CM, Goronzy JJ.

Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticosteroids

Arthritis Rheum 2006; 54:3310-18

OBJECTIVE: Glucocorticoid (GC) therapy for giant cell arteritis (GCA) is effective but requires prolonged administration, resulting in adverse side effects. The goal of the current study was to test the hypothesis that induction treatment with high-dose pulse intravenous (IV) methylprednisolone permits a shorter course of therapy.

METHODS: Twenty-seven patients with biopsy-proven GCA were enrolled in a randomized, double-blind, placebo-controlled study to receive IV methylprednisolone (15 mg/kg of ideal body weight/day) or IV saline for 3 consecutive days. All patients were started on 40 mg/day prednisone and followed the same tapering schedule as long as disease activity was controlled. The numbers of patients with disease in remission after 36, 52, and 78 weeks of treatment and taking ≤ 5 mg/day prednisone were compared. Cumulative prednisone dose, number of relapses, and development of adverse GC effects were assessed.

RESULTS: Ten of the 14 IV GC-treated patients, but only 2 of 13 control patients, were taking ≤ 5 mg/day prednisone at 36 weeks ($P = 0.003$). This

difference was maintained. There was a higher number of sustained remissions after discontinuation of treatment in the IV GC-treated group and a lower median daily dose of prednisone at 78 weeks ($P = 0.0004$). The median cumulative dose of oral prednisone, excluding the IV GC dose, was 5.636 mg in the IV GC-treated group compared with 7.860 mg in the IV saline-treated group ($P = 0.001$). Adverse effects were similar in both groups.

CONCLUSION: Initial treatment of GCA with IV GC pulses allowed for more rapid tapering of oral GCs and had long-term benefits, with a higher frequency of patients experiencing sustained remission of their disease after discontinuation of treatment.

To Infliximab (Remicade) ως θεραπεία συντήρησης στη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα ή ως θεραπεία της ρευματικής πολυμυαλγίας δε φαίνεται να έχει αποτέλεσμα

Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, Gerli R, Catanoso MG, Bolardi L, Cantini F, Klersy C, Hunder GG.

Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica. A randomized trial.

Ann Intern Med 2007; 146:631-39

BACKGROUND: A reliable alternative to steroids for treating polymyalgia rheumatica has not yet been identified. Although infliximab has been used occasionally in steroid-resistant cases, its efficacy has not been demonstrated in a controlled study.

OBJECTIVE: To compare the efficacy of prednisone plus infliximab with that of prednisone plus placebo in patients with newly diagnosed polymyalgia rheumatica. **DESIGN:** Randomized, placebo-controlled trial. Seven rheumatology clinics in Italy. Fifty one patients with newly diagnosed polymyalgia rheumatica. Patients with associated giant cell arteritis and those who had been previously treated with steroids or biological or immunosuppressive agents were excluded. Initial therapy with oral prednisone tapered from 15 mg/d to 0 mg/d over 16 weeks

according to a standard protocol, plus infusions of placebo or infliximab, 3 mg/kg of body weight, at weeks 0, 2, 6, 14, and 22. The primary efficacy end point was the proportion of patients without relapse or recurrence through week 52. Secondary outcomes were the proportion of patients no longer taking prednisone, the number of relapses and recurrences, the duration of prednisone therapy, and the cumulative prednisone dose.

RESULTS: Four patients (3 in the infliximab group and 1 in the placebo group) did not complete the trial. The proportion of patients who were free of relapse and recurrence at 52 weeks did not differ between groups (6 of 20 patients [30%] in the infliximab group vs. 10 of 27 patients [37%] in the placebo group; adjusted risk difference, -3 percentage points [95% CI, -31 to 24 percentage points]; $P = 0.80$). In a sensitivity analysis that included drop-outs, the best-case scenario yielded a difference of 5 percentage points (CI, -21 to 31 percentage points) between the groups. The secondary outcomes at weeks 22 and 52 did not differ between the groups. The study had a small sample and a short follow-up. A low dosage of infliximab was used, and the prednisone dosage was rapidly tapered.

CONCLUSIONS: Although too small to be definitive, the trial provides evidence that adding infliximab to prednisone for treating newly diagnosed polymyalgia rheumatica is of no benefit and may be harmful. If there is benefit, it is unlikely to be large.

Χρήση του Infliximab στη διατήρηση της ύφεσης της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας επαγόμενης από γλυκοκορτικοστεροειδή

Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU.

Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis.

Ann Intern Med 2007; 146:621-30

BACKGROUND: Tumor necrosis factor-alpha is present in arteries in giant cell arteritis.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of infliximab,

an anti-tumor necrosis factor-alpha agent, in giant cell arteritis.

METHODS: Randomized, controlled trial, multicentric in 22 sites in the USA, UK, Belgium, Italy, and Spain. Forty four patients with newly diagnosed giant cell arteritis that was in glucocorticosteroid-induced remission. Participants were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive infliximab (5 mg/kg of body weight) or placebo. Sixteen patients were assigned to glucocorticosteroid plus placebo, and 28 patients to glucocorticosteroid plus infliximab. End points were measured through week 22, when an interim analysis resulted in early stopping of the planned 54-week trial. Primary end points were the number of patients who remained free of relapse through week 22 and adverse events. Secondary end points were time to first relapse, biomarkers, cumulative glucocorticosteroid dose, and the number of patients who remained relapse-free while the glucocorticosteroid dosage was tapered to 10 mg/d.

RESULTS: Infliximab therapy did not increase the proportion of patients without relapse at week 22 compared with placebo (43% vs. 50%, respectively; difference, -7 percentage points [95% CI, -38 to 23 percentage points]; $P = 0.65$), nor did it increase the proportion of patients whose glucocorticosteroid dosages were tapered to 10 mg/d without relapse (61% vs. 75%, respectively; difference, -14 percentage points [CI, -42 to 14 percentage points]; $P = 0.31$). The incidence of infection was 71% with infliximab and 56% with placebo (difference, 15 percentage points [CI, -14 to 45 percentage points]). However, the sample was too small to rule out modest effects of infliximab and included only patients with a new diagnosis. Only one dose of infliximab was evaluated, and the study was terminated early.

CONCLUSIONS: This trial was too small to draw definitive conclusions, but it provides evidence that using infliximab as maintenance therapy in patients in glucocorticoid-induced remission of newly diagnosed giant cell arteritis is of no benefit and may be harmful. If infliximab has benefit, it is unlikely to be great.