

Novější pohledy na léčbu obrovskobuněčné arteritidy

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Klinická konference 31.3.2023



Terapie GCA

- Glukokortikoidy jako indukční léčba
- Iniciální dávka, forma aplikace (p.o, i.v.)
- Detrakční schémata – délka podávání
- Úloha tzv. glukokortikoidy šetřících léků
- Léčba vzplanutí

Terapie GCA glukokortikoidy

- Iničiální dávka 40 - 60 mg denně



Remise

- Terapie vysokými dávkami 3 - 4 týdny
- Redukce každé 2 týdny o 10 mg na 20 mg
- Další dedukce 2,5 mg každé 2 - 4 týdny do 10 mg
- Dále redukce 1 mg každý měsíc
- Celková léčba 1 – 2 roky

Remise při léčbě GCA

- Absence příznaků
- Normalizace CRP a FW
 - CRP < 5 mg/l
 - FW < 20 mm u mužů < 25 mm u žen
 - Hb > 11 g/dl
- Protrhovaná remise – 6 následujících měsíců

Epidemiologie a prediktory relapsu

- 30 studií, 2 595 pac.

Frekvence relapsů:

1 rok 32 % (95% CI, 22-43%)

2 roky 44 % (95% CI 31-59%)

5 let 47 % (95% CI 27-67%)

2 relapsy 30 %, 3 relapsy 17 %

Prediktory relapsu: délka podávání GK, ženské pohlaví (OR 1,43), poškození velkých tepen (OR 2,04)

Závěr: GCA je relabující, remitující nemoc. Včasné nasazení GK šetřících léků.

Terapie GCA glukokortikoidy

- Nežádoucí účinky léčby GK u 80 % pacientů (závislost na kumulativní dávce)
- Calcium 1000 - 1500 mg, vitamín D 800 IU denně jako prevence OP
- Doporučení BSR pro léčbu bisfosfonáty pro všechny pacienty s GCA

Kortikoidy šetřící léky u GCA

- MTX²
- tocilizumab – studie GiACTA¹
- mavrilumab (inhibitor GM-CSF)²
- ustekinumab (inhibitor IL 12/23)
- baricitinib (inhibitor JAK 1,2)³
- abatacept (inhibitor aktivace T lymfocytů)⁴

MTX v léčbě GCA

- MTX 15 mg týdně
- Snižuje riziko relapsu o 35 %, druhého relapsu o 51 %
- Snižuje kumulativní dávku GK
- Účinnost ale nastupuje až po 24 – 36 týdnech¹
- MTX neredukuje riziko NÚ po glukokortikoidech

Tocilizumab v léčbě GCA – studie GRACTA

- RCT, 1 rok, fáze III.
- Pacienti – diagnóza – biopsie nebo zobrazovací metoda (angiografie, CT, MRI angiografie nebo PET)
- Nově diagnostikovaná nebo relaps GCA
- Skupiny – 1. TOC 162 mg s.c. týdně + prednison 26 týdnů s detrakcí
 - 2. TOC 162 mg s.c. po 14 dnech + prednison 26 týdnů s detrakcí
 - 3. placebo s.c. týdně + prednison 26 týdnů s detrakcí
 - 4. placebo s.c. týdně + prednison 52 týdnů s detrakcí

Tocilizumab v léčbě GCA – studie GRACTA

- **Primární cíl**
 - Procento pacientů, kteří mají trvalou remisi (drug free) v týdnu 52, u kterých byl prednison vysazen v týdnu 26
- **Sekundární cíle**
 - Procento pacientů, kteří mají trvalou remisi, kterým byl vysazen prednison po 52 týdnech
 - Kumulativní dávka prednisonu po 52 týdnech
 - Incidence prvního flaru po vysazení prednisonu
 - Kvalita života v týdnu 52 (SF 36)
 - Pacientovo globální hodnocení
 - Bezpečnost

Tocilizumab v léčbě GCA – studie GRACTA

- **Primární cíl**

- Trvalá remise, TOC týdně 56 %, TOC ob týden 53 %, placebo + detrakce 26 týden 14 %, placebo + detrakce GK 52 týden 18 % ($p < 0,001$)

- **Sekundární cíle**

- Flare 23 %, 26 %, 68 % a 49 %

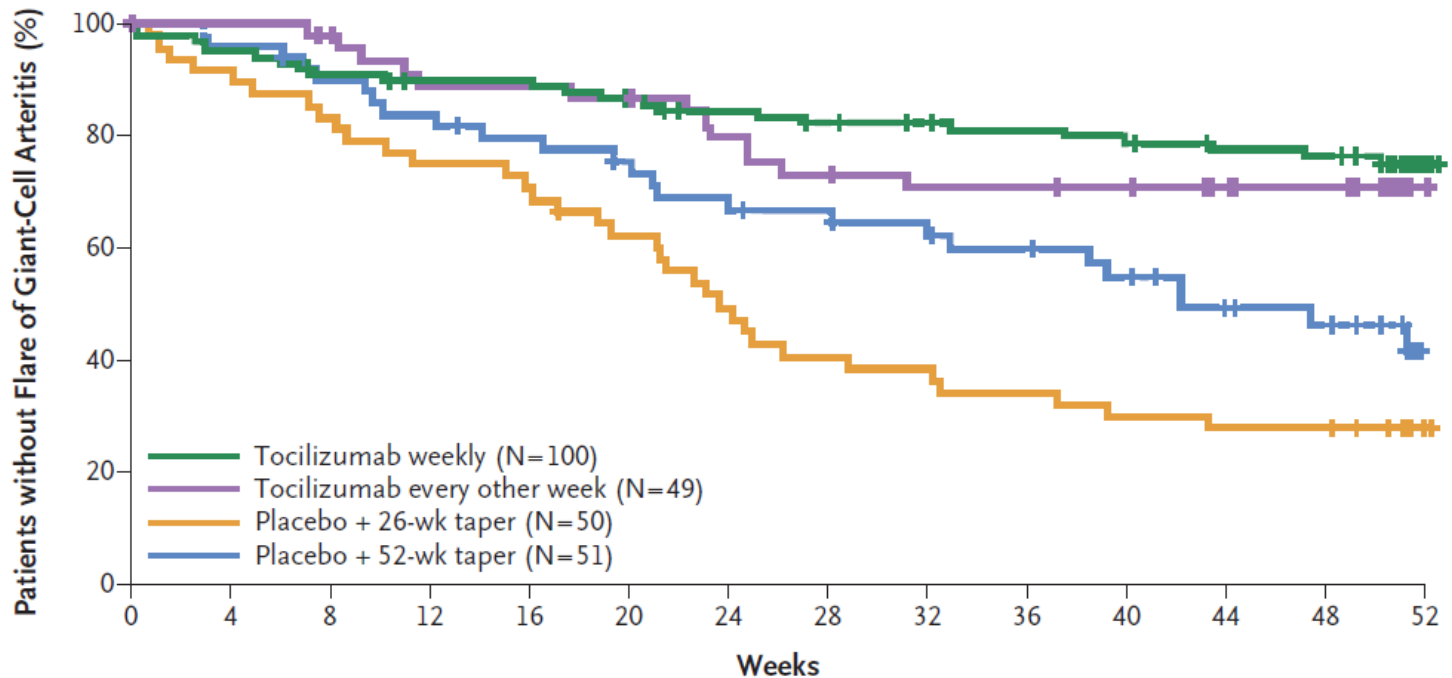
- Riziko flare TOC týdně s.c., týden 52 HR 0,23, tocilizimub ob týden HR 0,28

- Kumulativní dávka prednisonu 1862 mg, 1862 mg, 3 296 mg, 3 818 mg ($p < 0,001$)

Dlouhodobé výsledky studie GIACTA

- 3 roky sledování, otevřený design
- Pacienti randomizovaní původně do režimů s TOC měli stále nižší kumulativní dávku prednisonu
- Ztráta visu se nevyskytla v žádné skupině
- Subanalýza pacientů – nový začátek vs relaps (na začátku studie)
- Benefit pro TCZ týdně oproti TCZ ob týden u skupiny s novým začátkem i u skupiny s relabující formou (remise 49 %, 44 % vs 28 %, 31 %)
- **Závěr – iniciální TCZ týdně může být výhodnější než TCZ á dva týdny a než prednison v monoterapii pro všechny pacienty**

Tocilizumab v léčbě GCA – studie GIACTA



No. at Risk

Tocilizumab weekly	100	93	88	85	85	81	77	74	71	69	67	64	63	5
Tocilizumab every other week	49	47	45	40	40	39	35	32	30	30	29	26	24	2
Placebo + 26-wk taper	50	44	40	36	34	29	23	19	18	16	14	13	13	3
Placebo + 52-wk taper	51	48	44	41	38	35	32	30	28	25	22	17	15	0

Kdy nasadit tocilizumab? Iniciálně nebo až po nedostatečném efektu glukokortikoidů?

- **EULAR** - doporučení pro iniciální kombinaci GC+ TCZ u pacientů:
 1. nový začátek GCA a vysoké riziko NÚ léčby glukokortikoidy, riziko relapsu
 2. refrakterní a relabující nemoc
- **ACR** – podmíněné u všech pacientů s nově diagnostikovanou GCA

Optimalizace terapie GCA tocilizumabem

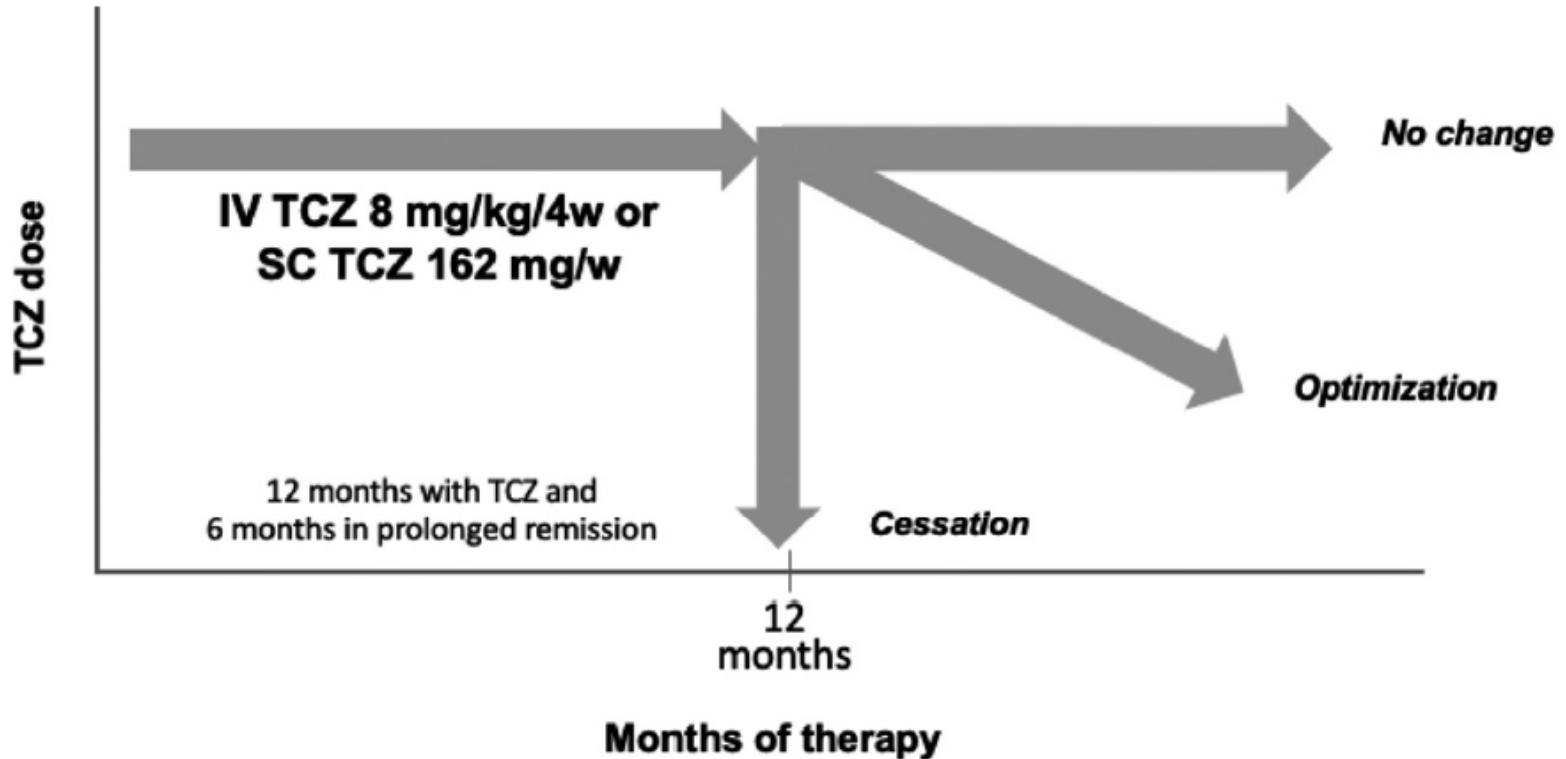
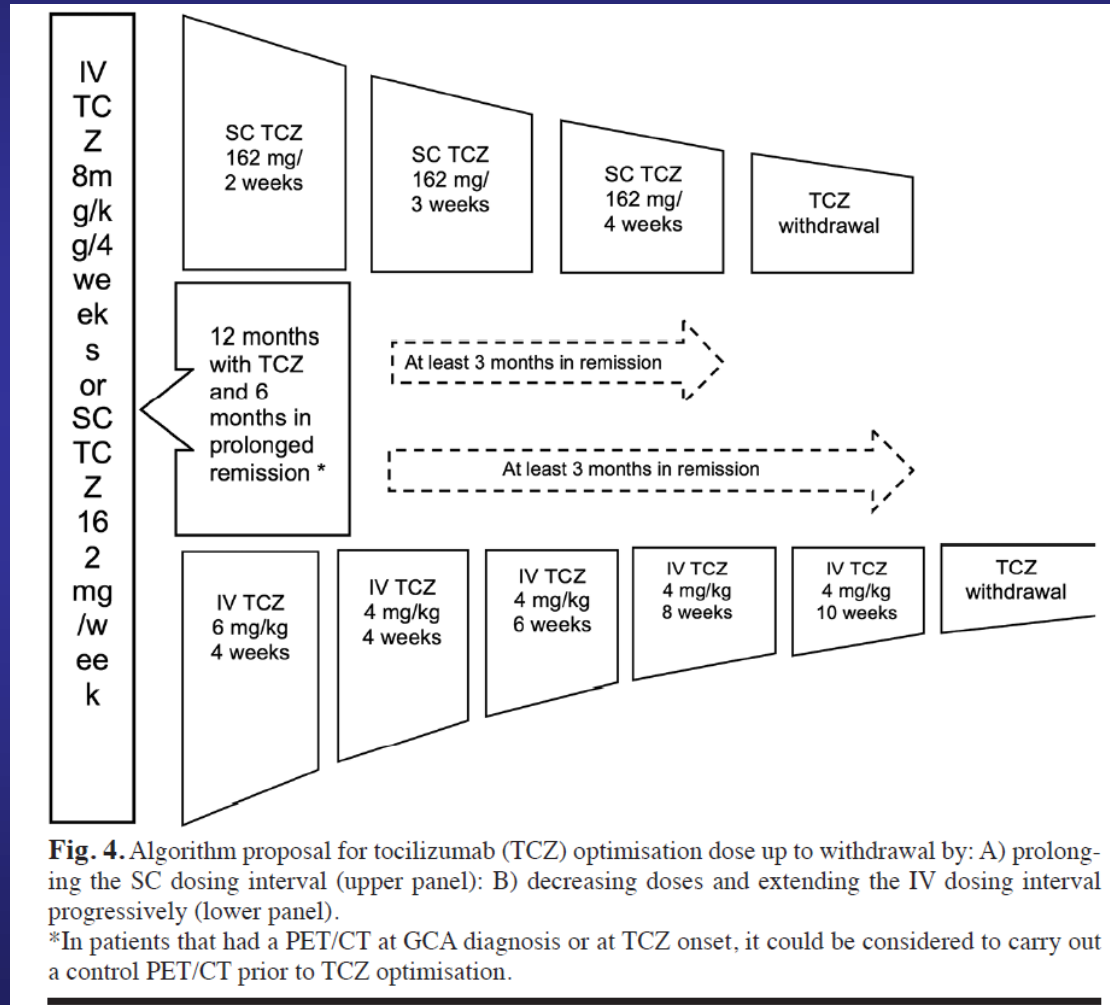


Fig. 3. Algorithm for TCZ therapy once prolonged remission is achieved: cessation, optimisation, or maintaining the same dose.

Optimalizace terapie GCA tocilizumabem



Optimalizace terapie GCA tocilizumabem

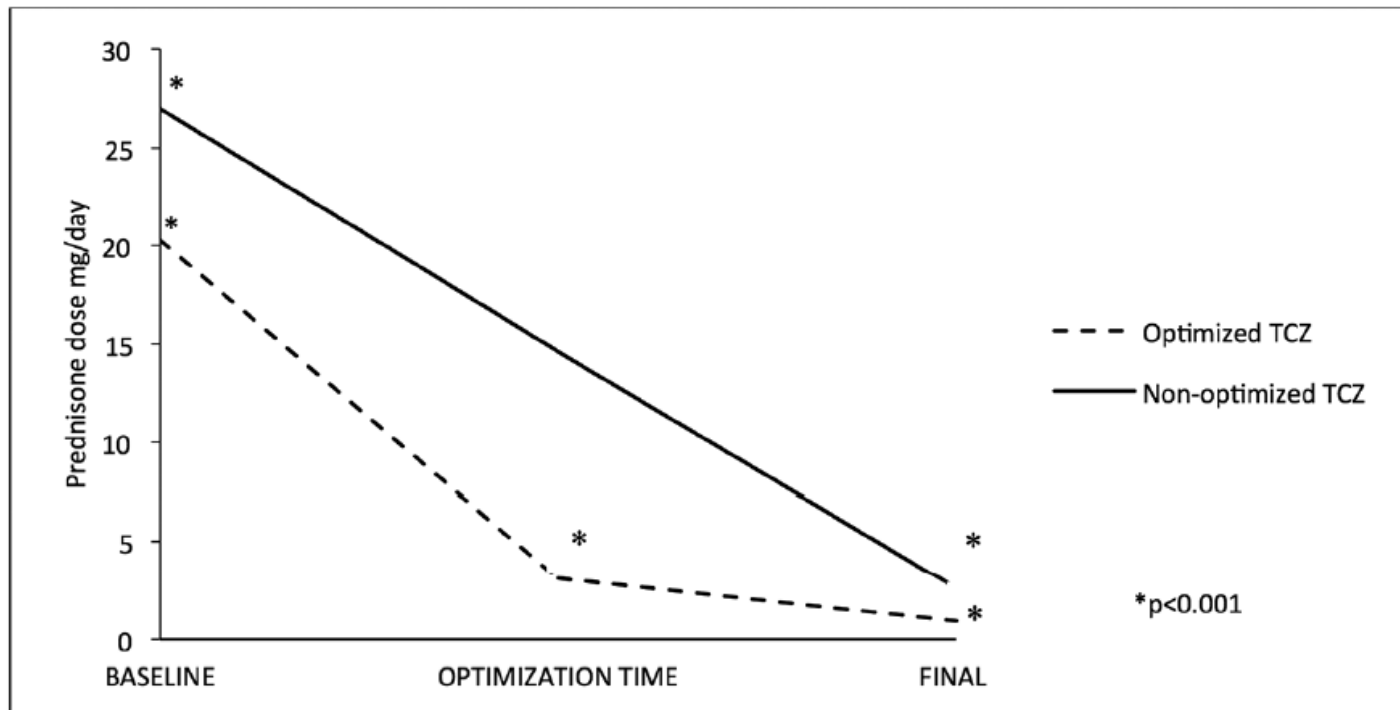


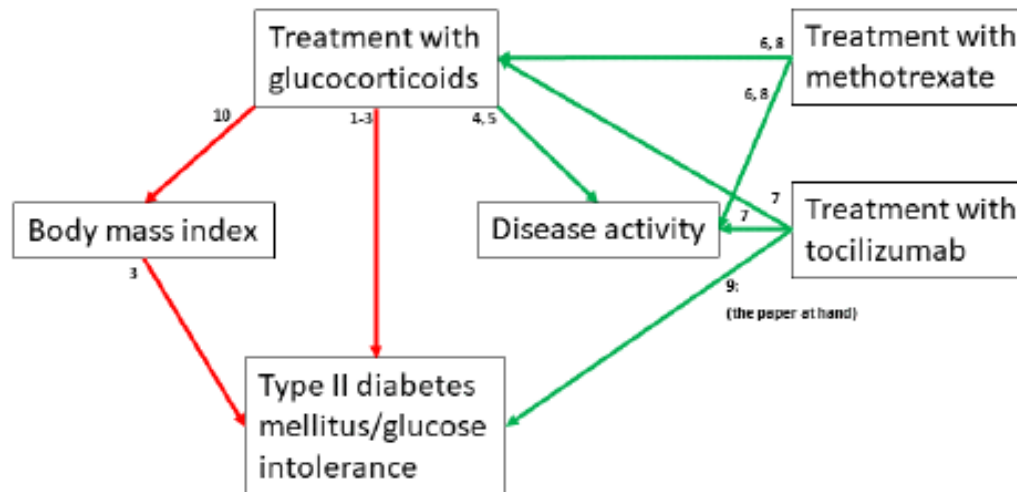
Fig. 2. Glucocorticoid-sparing effect following tocilizumab (TCZ) administration regardless of further optimisation.

* *p* values for panels A and B show the differences between baseline findings and those observed at each period in every group, including the time of optimisation in the “optimised group”. The assessment was performed in optimised and non-optimised patients.

Vztahy mezi GCA a diabetes melitus typu II. / glukozovou intolerancí

Figure 1 The many facets of giant cell arteritis and carbohydrate metabolism

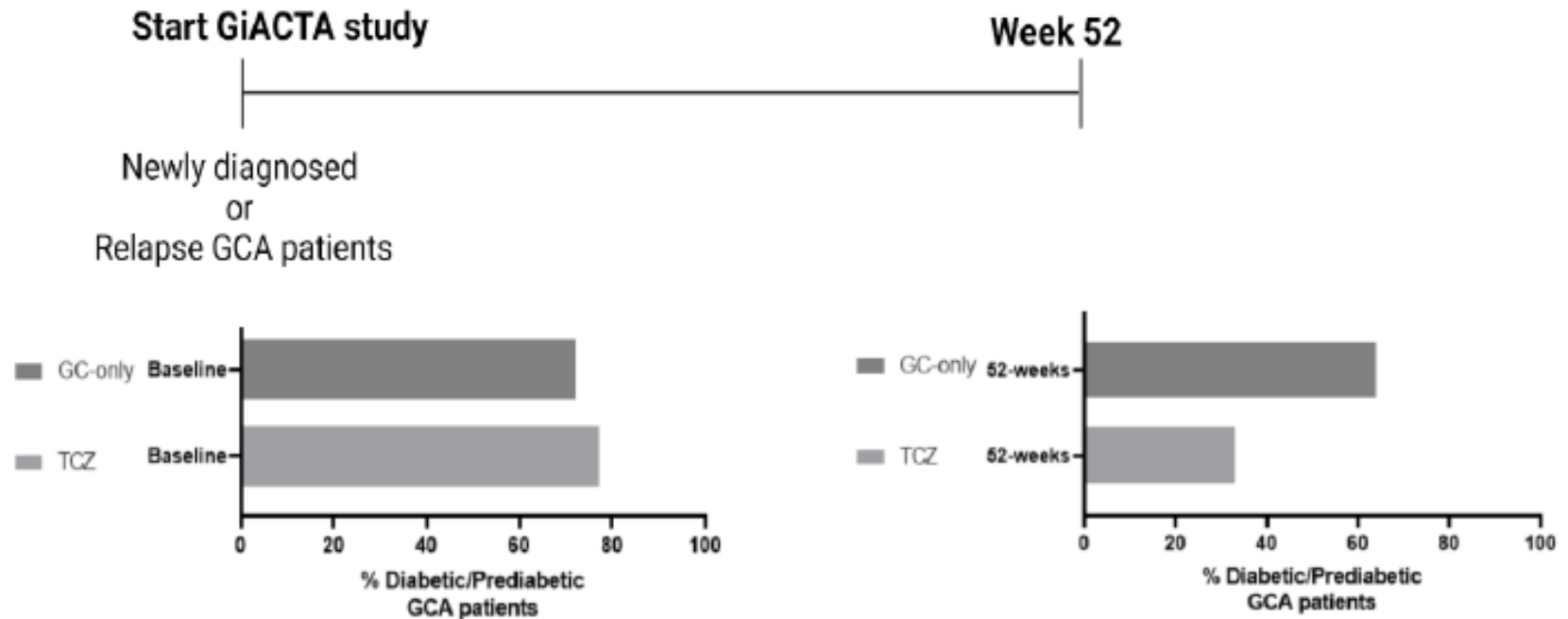
A.



1. Wilson JC et al. *Semin Arthritis Rheum* 2017
2. Faurschou M et al. *Journal Rheumatol* 2017
3. Wu J et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020
4. Aiello PD et al. *Ophthalmology* 1993
5. Hayreh SS *Ophthalmology* 2003
6. Jover JA et al. *Ann Intern Med* 2001
7. Stone JH et al. *N Engl J Med* 2017
8. Mahr AD et al. *Arthritis Rheum* 2007
9. Patel N et al. *Arthritis Rheumatol* 2022
10. Patel NJ et al. *Rheumatol Ther* 2022

Vztahy mezi GCA a diabetes melitus typu II. / glukozovou intolerancí

B.



Efekt léčby GCA na BMI ve studii GIACTA

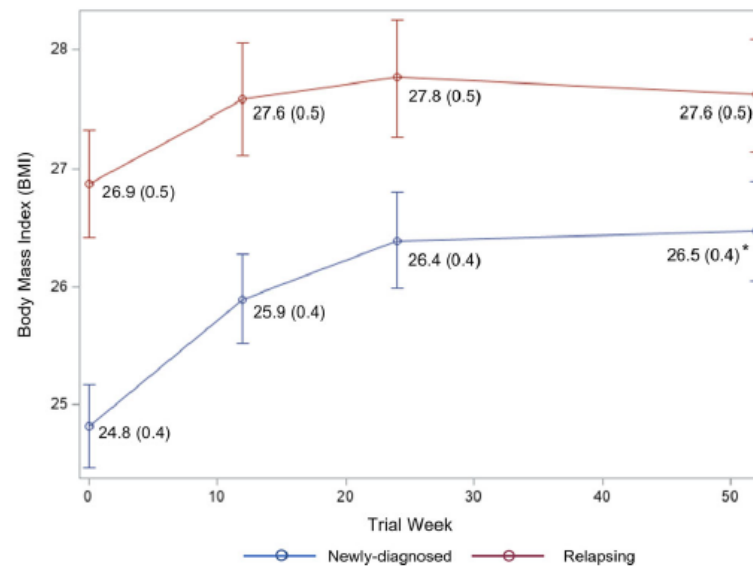


Fig. 2 Variation in body mass index (BMI) (kg/m²) over time by subgroup. BMI values represent unadjusted mean values. Standard error is included in parentheses. *Represents a significant change from baseline BMI ($p < 0.01$)

Baricitinib v léčbě relabující GCA: prospektivní otevřená studie

- Zařazovací kritéria:
 - Kritéria GCA (biopsie zobrazovací metody)
 - Lékařem potvrzený relaps – aktivní vizuální ischemie
 - disekce aorty
 - kritická končetinová ischemie
 - infarkt myokardu
 - Léčba před studií – MTX (2 týdny)
 - leflunomid (12 týdnů)
 - IL – 6 inhibitor (4 týdny)
 - TNF α inhibitor (ETA 4 týdny, ostatní 8 týdnů)
 - abatacept (8 týdnů)

Baricitinib v léčbě relabující GCA: prospektivní otevřená studie

Table 5:

Study Outcomes

Outcome ^a	Pre-baricitinib relapse (n=15)	Week 0 (n=15)	Week 24 (n=14)	p-value ^b	Week 52 (n=14)	p-value ^b
Prednisone dose, mg/day	---	20 (10,30)	0 (0, 0)	<0.001 ^e	0 (0, 0)	0.006 ^f
ESR, mm/hr	33 (19, 51)	7 (6, 17)	13 (7, 19)	0.002 ^c	10 (5, 17)	0.022 ^d
CRP mg/L	22.9 (19.2, 26.1)	3.4 (<3, 6.9)	<3 (<3, <3)	0.002 ^c	<3 (<3, 3.1)	<0.001 ^d
BVAS	2 (1, 3)	---	0 (0, 0)	0.002 ^c	0 (0, 0)	<0.001 ^d
Patient global assessment	---	20 (0, 50)	0 (0, 10)	0.022 ^e	5 (0, 10)	0.039 ^f
Discontinued glucocorticoids	---	---	14/14 (100%)	---	13/14 (93%)	---
Relapse on study drug	---	---	1/14 (7%)	---	1/14 (7%)	---

^a median (25th percentile, 75th percentile) or n (%)

^b p-values obtained using sign test

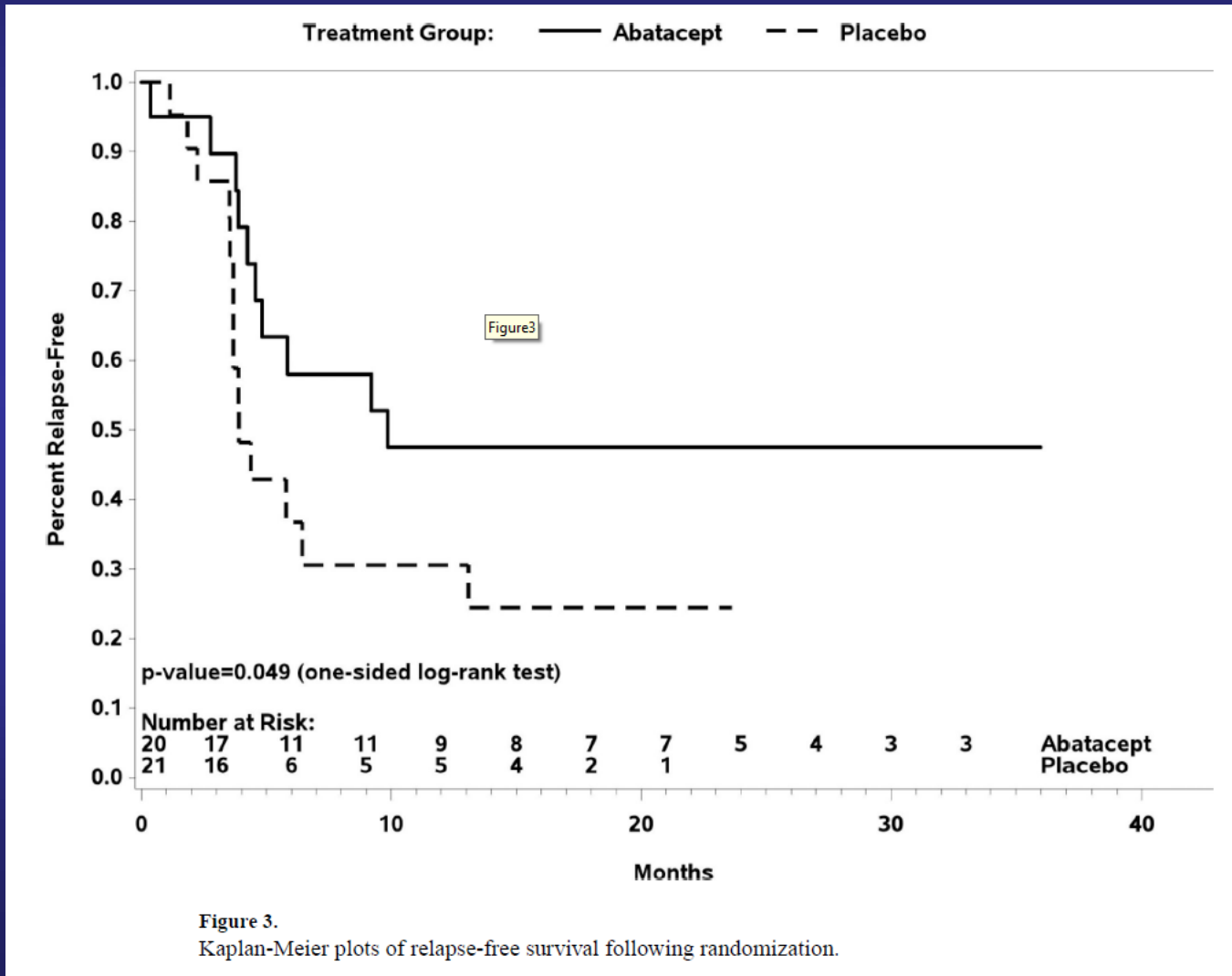
^c comparison pre-baricitinib relapse value to week 24

^d comparison pre-baricitinib relapse value to week 52

^e comparison week 0 value to week 24

^f comparison week 0 value to week 52

Abatacept v léčbě obrovskobuněčné arteritidy: randomizovaná kontrolovaná studie



Endovaskulární terapie GCA

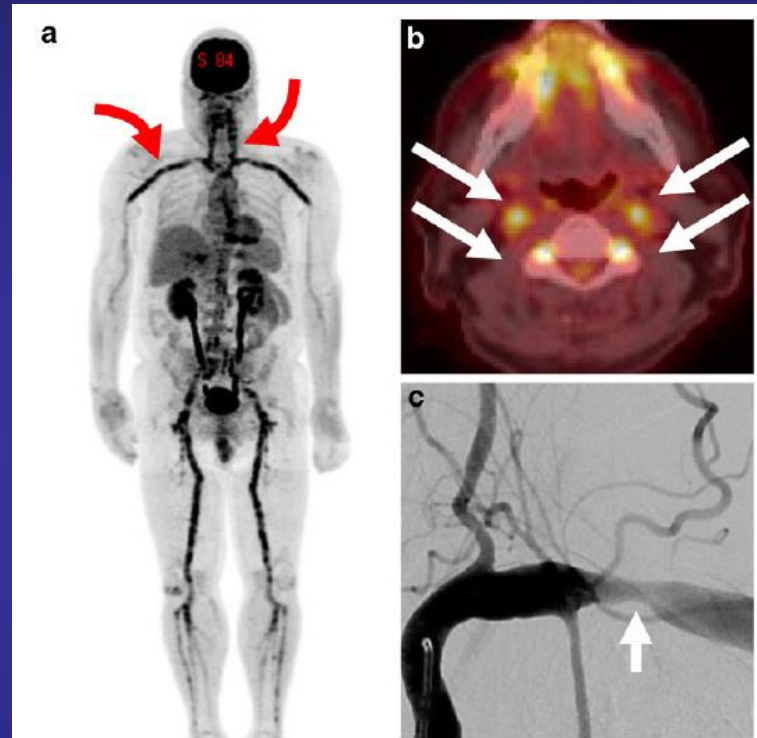


Fig. 1 Manifestations of giant cell arteritis (GCA) with large-vessel involvement. FDG-PET maximum intensity projection reconstruction (a) shows florid hypermetabolism throughout the cervical and subclavian axillary arteries (*red arrows*) as well as the aorta, iliac, and femoral vessels. Axial fusion PET-CT image of the same patient (b) shows disease activity in both carotid and vertebral arteries (*white arrows*). Anteroposterior angiography of the left subclavian artery (c) shows classical appearance of extracranial circumferential large artery stenosis (*white arrow*)

Endovaskulární terapie GCA

- Perkutánní transluminální angioplastika (PTA)
- Intraarteriální infúze blokátorem kalciových kanálů (verapamil)

Endovaskulární terapie GCA

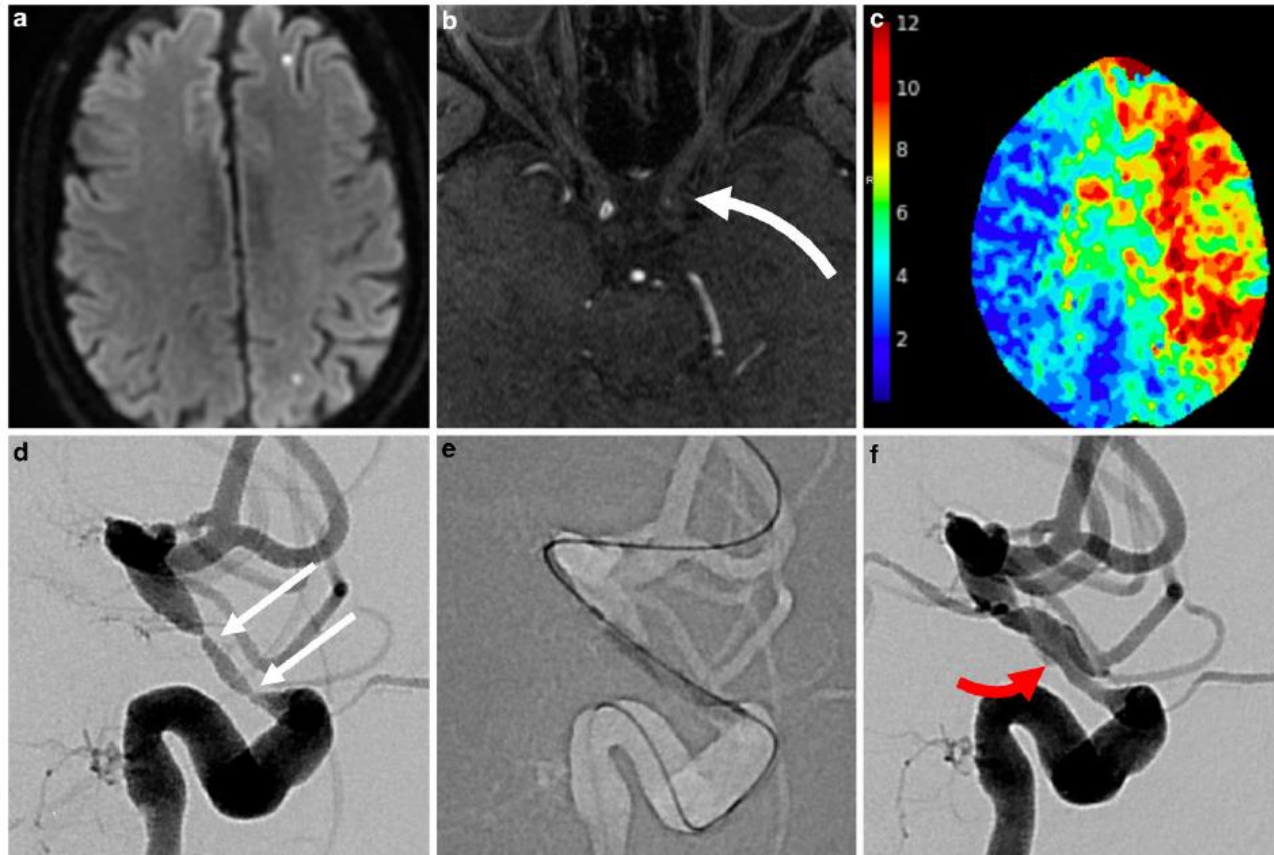


Fig. 2 Intracranial manifestations of giant cell arteritis with left ACA-MCA watershed ischemia on DWI MRI (a). Time-of-flight MR angiography showed high-grade stenosis of supraclinoid LICA (*white curved arrow*, b). CT perfusion showed at-risk parenchyma throughout the left hemisphere, shown as T_{max} map (c) which prompted urgent endovascular treatment (treatment #1). Pretreatment lateral projection LICA injection shows 2 sites of critical stenosis (d, *white arrows*) which were treated with submaximal balloon angioplasty (e). Posttreatment result f showed substantial improvement in angiographic transit time and return of antegrade flow to the ophthalmic and posterior communicating arteries. Careful review of images showed a tiny, non-flow limiting dissection measuring < 1 cm (*red arrow*)

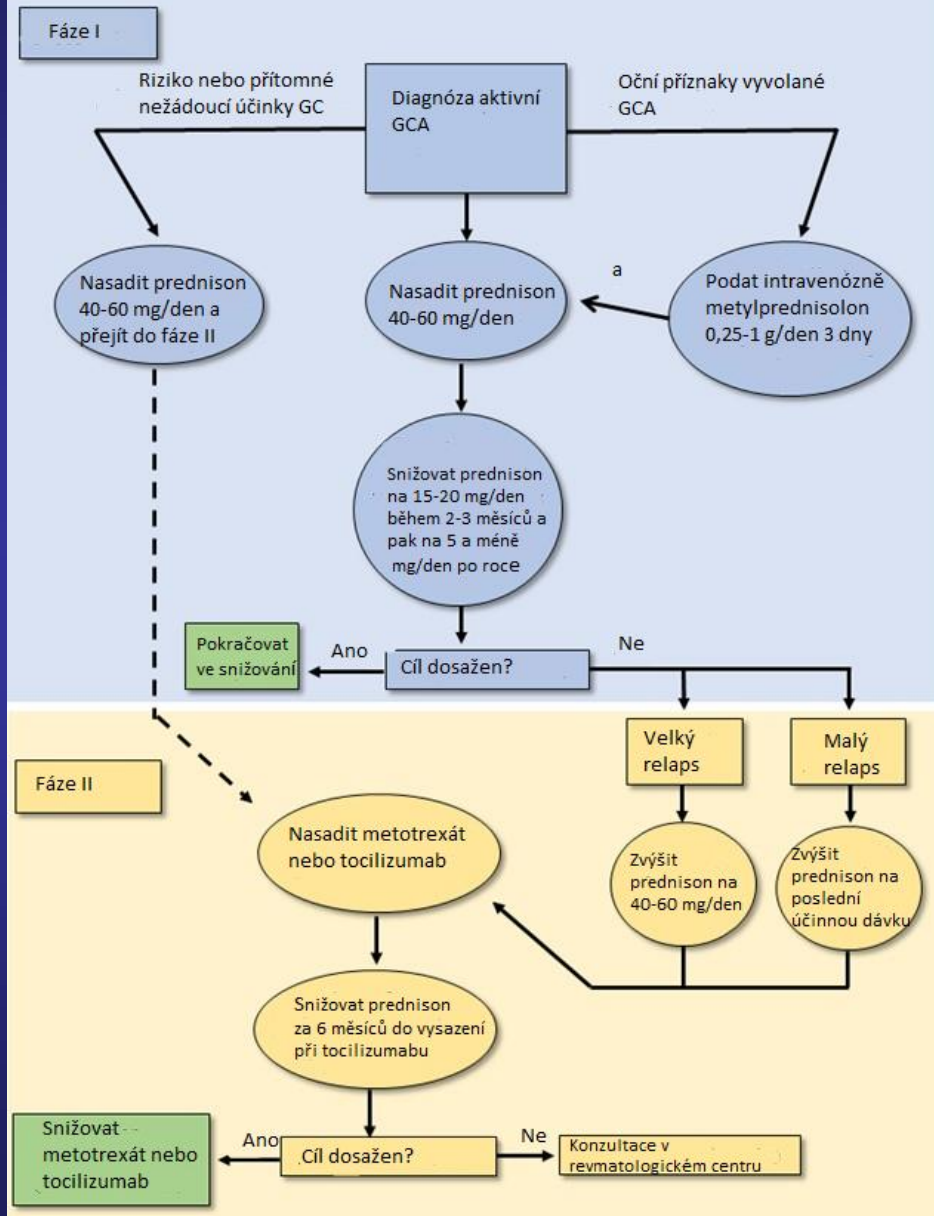
2021 ACR Doporučení

- Optimální délka léčby GK GCA není dobře definována
- Délka léčby by měla být ovlivněna klinickými manifestacemi, toxicitou GK, počtem flarů, lékařovou zkušeností a pacientovým přáním
- Kumulativní dávka GK by měla být limitovaná jak je jen možné, ale u části pacientů musí být i dlouhodobá aby se zabránilo flarům

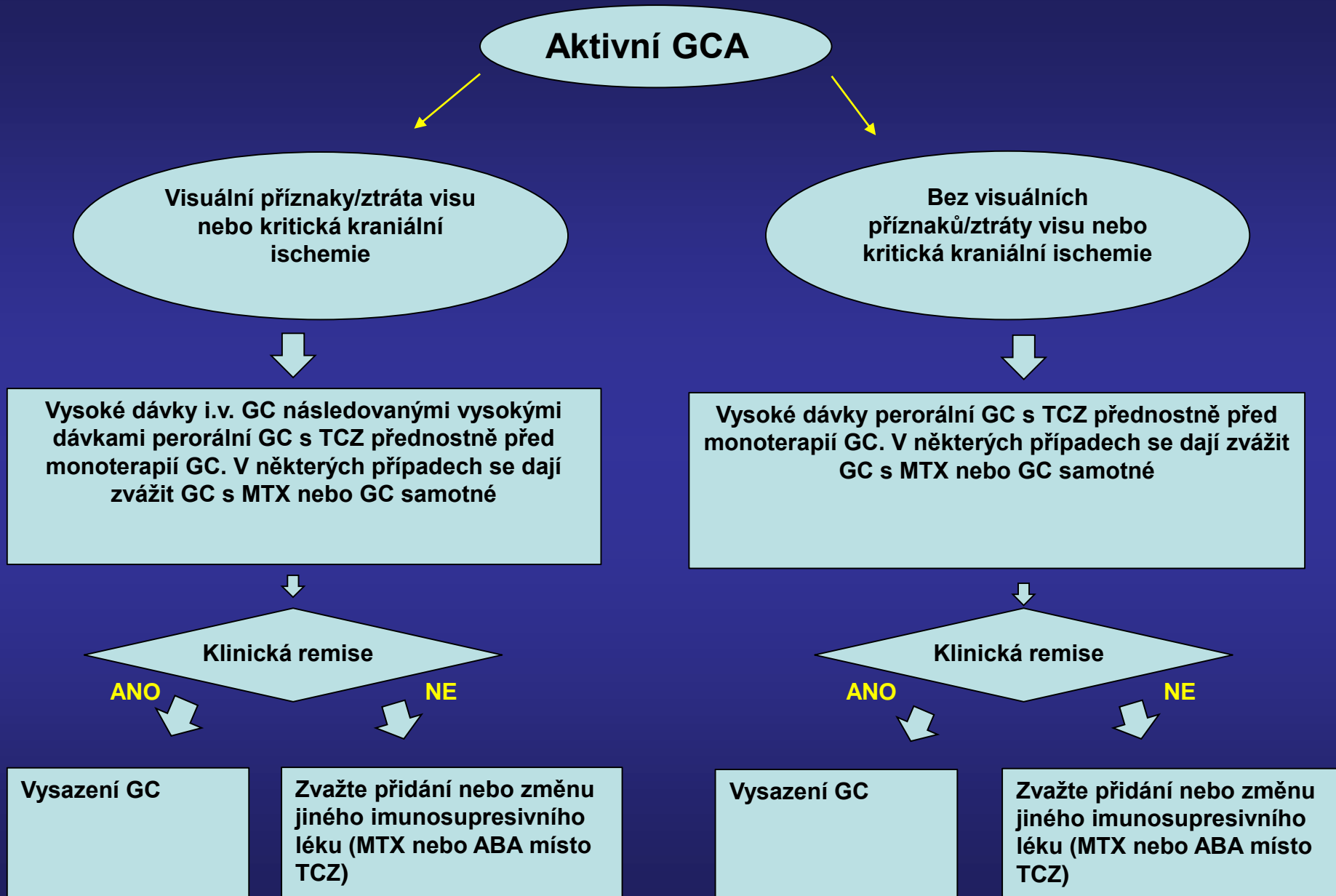
2021 ACR Doporučení

- Pro pacienty, kteří mají kritické nebo významné zúžení průtoků vertebrálních nebo karotických arterií doporučujeme (podmíněně) aspirin

Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu GCA



2021 ACR Doporučení pro léčbu GCA



Závěr

- GSK je relabující, remitující nemoc s rizikem oslepnutí, ischemie a aneurysmatu
- Okamžitá diagnóza a terapie glukokortikoidy
- Optimalizace dávkování a detrakce glukokortikoidů
- Včasné nasazení kortikoid šetřících léků – MTX, tocilizumab
- Tocilizumab jen u definovaných pacientů, u všech pacientů??
- Další kortikoid šetřící léky (např. baricitinib)
- Prevence osteoporózy u všech pacientů