

# Zgodnji gigantocelični arteritis: čas od simptomov do diagnoze, možnosti zdravljenja in klinično značilna celična dinamika

Early giant cell arteritis: Identifying duration from symptoms to diagnosis, possible therapies and clinically-relevant cell dynamics

Blaž Burja,<sup>1</sup> Alojzija Hočevar,<sup>1</sup> Snežna Sodin Šemrl,<sup>1,2</sup> Katja Lakota,<sup>1,2</sup> Žiga Rotar,<sup>1</sup> Rok Ješe,<sup>1</sup> Polona Žigon,<sup>1</sup> Saša Čučnik,<sup>1,3</sup> Suchita Nadkarni,<sup>4</sup> Mauro Peretti,<sup>4</sup> Sonja Praprotnik,<sup>1</sup> Matija Tomšič<sup>1</sup>

## Izveleček

Gigantocelični arteritis (GCA) je najpogostejši primarni sistemski vaskulitis pri odraslih po 50. letu starosti v Evropi. Prizadete so velike in srednje velike arterije. Vnetni proces, ki zožuje ali popolnoma zapre svetlino žile, lahko dovede do hudih in trajnih ishemičnih zapletov, kot so oslepitev, možganska kap ali miokardni infarkt. V zadnjem desetletju se je z vključitvijo slikovnih preiskav v diagnostični postopek pomembno skrajšal čas do prepoznavne bolezni (t. i. zgodnji GCA). Pospešena obravnava bolnikov (*angl.* fast track clinic) je vodila v zmanjšanje pojavnosti najresnejših ishemičnih zapletov bolezni in k znižanju stroškov zdravljenja. Vendar pa bolezen praviloma poteka kronično, in sicer s poslabšanji, kar skupaj s kroničnim glukokortikoidnim zdravljenjem vodi v kopičenje okvar organov in tkiv. Prav zato se intenzivno preučuje patogeneza bolezni z možnostjo terapevtske uporabe izsledkov, kot je sodobno molekularno in celično usmerjeno tarčno zdravljenje. Glavni cilji našega preglednega članka so bili: a) analiza raziskav z navedenim časom trajanja od začetka simptomov do postavitve diagnoze, b) raziskava obetavnih molekularnih tarč za zdravljenje GCA in c) prepoznavna klinično pomembnih celičnih podtipov. Najbolj obetavne tarčne molekule za tarčno zdravljenje so IL-6, IL-12/IL-23 in citotoksični z limfociti T povezan protein 4, medtem ko zdravljenje z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) ni bilo uspešno. Kliničnih raziskav z učinkovinami, usmerjenimi proti IL-17, še ni. V prispevku pa smo se dotaknili tudi drugih možnih terapevtskih tarč, vključno z molekulami, ki sodelujejo v signalnih poteh.

## Abstract

Giant cell arteritis (GCA) is the most prevalent primary systemic vasculitis in adults over 50 years of age in Europe. It affects large and medium sized arteries; the inflammatory process can ultimately lead to stenosis or occlusion of arterial lumen, resulting in severe clinical complications. In the last decade, imaging in diagnostics has importantly shortened the time to disease recognition (e.g. early GCA). Fast track clinics have led to a decrease in appearance of the most severe ischemic disease complications and lower costs of therapy. Despite fast access to appropriate therapy, the disease is chronic, and patients can experience relapses, which together with glucocorticoid therapy may lead to organ and tissue damage. Therefore, viable molecular and cellular target therapies are intensely explored. The major aims of our review were to: a) identify studies with indicated time from symptom development to diagnosis, b) explore promising molecular targets for GCA therapy, and c) identify clinically-relevant cellular phenotypes. The most promising molecular targets are IL-6, IL-12/IL-23, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4,

<sup>1</sup> Klinični oddelek za revmatologijo, Intena klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

<sup>2</sup> Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Koper

<sup>3</sup> Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

<sup>4</sup> William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, United Kingdom

### Korespondenca/ Correspondence:

Snežna Sodin Šemrl,  
e: ssodin1@yahoo.com

### Ključne besede:

zgodnji gigantocelični arteritis; biološki označevalci; tarčno zdravljenje; celični fenotip; T-celice

### Key words:

early giant cell arteritis; biomarkers; therapy targets; cellular phenotypes; T cells

Prispelo: 13. 8. 2017  
Sprejeto: 30. 11. 2017

while therapies against TNF- $\alpha$  showed limited value and no clinical studies with secukimumab targeting IL-17 in GCA have been reported to date. Potential future therapeutic targets have been discussed, including targets in signaling pathways.

**Citirajte kot/Cite as:** Burja B, Hočevar A, Sodin Šemrl S, Lakota K, Rotar Ž, Ješe R, Žigon P, Čučnik S, Nadkarni S, Peretti M, Praprotnik S, Tomšič M. [Early giant cell arteritis: Identifying duration from symptoms to diagnosis, possible therapies and clinically-relevant cell dynamics]. *Zdrav Vestn.* 2018;87(7–8):335–48.

**DOI:** 10.6016/ZdravVestn.2642

## 1 Izhodišče

Sistematični pregled opisuje gigantocelični arteritis (GCA): klinični potek ter pomen zgodnje postavitve diagnoze in zdravljenja z namenom preprečevati zaplete bolezni, kot sta slepota in možganska kap.

## 2 Uvod

Gigantocelični arteritis (GCA) je najpogostejši sistemski vaskulitis odrasle populacije (pri osebah nad 50 let) v zahodnem svetu (1). Gre za vnetno avtoimunsko bolezen s prevladujočo prizadetostjo velikih in srednje velikih arterij. Značilna je prizadetost vej zunanje karotidne arterije, kar pove tudi staro poimenovanje bolezni ("temporalni arteritis") (2,3). Ta izraz kot sinonim za GCA so opustili že leta 1994 na konferenci v Chapel Hillu (*angl.* Chapel Hill Consensus Conference, CHCC). Bolezen namreč lahko prizadene tudi druge arterije, zlasti aorto in velike veje aortnega loka (npr. prizadetost podključničnih arterij, aksilarnih arterij, brahialnih arterij), kar prepozna tudi posodobljena opredelitev bolezni na konferenci CHCC leta 2012 (4,5). Ocenjena prevalenca bolezni je pribl. 1:750 pri osebah, starejših od 50 let, medtem ko incidenca naraste za pribl. 25-krat med starostno skupino 50–59 in skupino starejših od 80 let (6). Letna incidenca GCA v Sloveniji

se ocenjuje na 9,7 (95 % CI 8.1–15.5) /10<sup>5</sup> pri osebah, starejših od 50 let (7).

Spol in rasa sta dejavnika tveganja za GCA, pri čemer je med bolniki 65–75 % žensk (8). Incidenca bolezni je najvišja pri populaciji belcev Severne Evrope (pribl. 20/10<sup>5</sup> oseb > 50 let) in se zmanjšuje proti jugu. Zaradi poznega začetka bolezni se pripisuje vloga tudi dejavnikom okolja (kot npr. kajenje), ki vplivajo na dovzetnost za nastanek bolezni (8).

### 2.1 Klinična slika

Klinična slika GCA obsega širok spekter raznolikih simptomov, ki so lahko posledica sistemskega vnetja in se kažejo s splošnimi simptomi in znaki, ali pa so neposredno povezani z ishemijsko, ki je posledica slabše prehodnosti arterij in povzroči specifične znake bolezni (3). Med specifičnimi znaki je najbolj pogost novonastali glavobol. Bolniki pogosto navajajo tudi klavdikacijske bolečine ob žvečenju v žvečnih mišicah, občutljivost lasišča in bolečine med česanjem. Pri bolnikih lahko opazimo zadebeljeno in na pritisk bolečo temporalno arterijo. Zaradi zapore arterij, ki prehranjujejo oko, lahko pride do motenj vida. Te se najpogosteje kažejo kot dvojni vid, megleni vid, nenadna prehodna (amaurosis fugax) ali trajna izguba vida. Pred trajno izgubo vida se pogosto pojavijo osta-

le prehodne motnje vida, zato moramo biti na takšne opozorilne znake pozorni. S pravočasnim zdravljenjem lahko preprečimo trajno oslepitev. Nezdravljeni bolniki z enostransko oslepitvijo imajo 50-odstotno tveganje, da v nekaj dneh oslepijo še na drugo oko (9). Rezultati velike metaanalize so pokazali, da sta klavdikacija žvečnih mišic in dvojni vid najboljša napovedna dejavnika GCA (10). Zaradi velikega tveganja za nastanek trajne slepote (14–20 % bolnikov) (11–13) in možganske kapi (2–4 % bolnikov) (14) uvrščamo GCA med urgentna stanja v revmatologiji.

V 30–83 % so lahko pri bolnikih prizadete tudi velike arterije, kar se najpogosteje kaže s klavdikacijami mišičja udov in nesimetričnimi ali odsotnimi pulzi na udih (15). V 10–18 % so ugotovili tudi prizadetost aorte, ki lahko vodi do nastanka anevrizme in aortne disekcije (15). Značilnost bolezni je tudi sistemsko vnetje s povišanimi vnetnimi parametri, ki lahko prevladuje v klinični sliki s splošnimi simptomi, kot so vročina, hujšanje, neješčnost, utrujenost, mialgije.

Revmatična polimialgija (PMR) je tesno povezana z GCA, saj se pojavlja pri 40–50 % bolnikov z GCA (16,17). Nasprotno pa lahko GCA najdemo pri 15 % bolnikov s PMR (18). Obe bolezni sta namreč povezani in nekateri ju opisujejo kot dva pojavi iste bolezni.

## 2.2 Diagnoza

Starost nad 50 let je eden od 5 klasifikacijskih meril za GCA, ki jih je objavilo ameriško združenje revmatologov ACR (American College of Rheumatology). Ostala so: nastanek novega glavobola, klinično spremenjena temporalna arterija, pospešena sedimentacija eritrocitov (ESR  $\geq$  50 mm/h) in patološka biopsija

temporalne arterije (19). Za opredelitev vaskulitisa kot GCA mora biti prisotnih vsaj 3 od 5 meril, ob tem dosežemo 93-odstotno občutljivost in 91-odstotno specifičnost. Potrebno je poudariti, da to niso diagnostična pač pa razvrstitvena merila, ki ne omogočajo zgodnje prepoznavne. Uporabljamo jih le kot pomoč pri diagnostični obravnavi. Diagnoza bolezni pa je klinična (20).

Še do nedavnega je bila biopsija temporalne arterije edini »zlati standard« za potrditev diagnoze GCA. Vendar pa danes vemo, da tolmačenje histopatoloških najdb v žilni steni ni enostavno, da je žilno vnetje segmentno (in lahko pri biopsiji arterije zgrešimo vneti segment) in da je biopsija temporalne arterije v več kot polovici primerov zunajlobanjske prizadetosti negativna. Tako dandanes biopsija temporalne arterije kot glavna in edina potrditvena metoda GCA izgublja na pomenu (8). Sodobno diagnosticiranje bolezni temelji na slikovnih preiskavah, kot so ultrazvočna preiskava (UZ) arterij, računalniško tomografska oz. magnetnoresonančna (CT/MR) angiografija in pozitronska emisijska tomografija (PET/CT). Te preiskave omogočajo poleg postavitve diagnoze in zamejitve bolezni vsaj deloma tudi njeno sledenje. Prve tri preiskave nam omogočajo dobro oceno strukturnih sprememb (ocena zadebeljene žilne stene, zožitve/zapore, tromboze ipd.), PET pa zgodnjo oceno funkcijske/vnetne aktivnosti bolezni v žilni steni – lahko še pred nastankom strukturnih sprememb. Med slikovnimi tehnikami ima prednost UZ preiskava, ker je neinvazivna, široko dostopna, poceni in bolnika ne obremenjuje z ionizirajočim sevanjem. Z njo lahko dobro ocenimo vse velike arterije, razen torakalne aorte. UZ najdba, značilna za GCA, je znak »halo« s pozitivnim testom stisljivosti (gre za vneto zadebeljeno

**Tabela 1:** Raziskave, ki opredeljujejo čas od začetka simptomov do postavitve diagnoze GCA.

Vir	Naslov	# GCA bolnikov	Trajanje od začetka simptomov do diagnoze
Carbonella A. et al., J Am Geriatr Soc. 2016 (37)	Immunosuppressive Therapy (Methotrexate or Cyclophosphamide) in Combination with Corticosteroids in the Treatment of GCA: Comparison with Corticosteroids Alone	47	3,0 ± 1,9 tednov
Hocevar A. et al., Medicine (Baltimore), 2016 (24)	Do Early Diagnosis and Glucocorticoid Treatment Decrease the Risk of Permanent Visual Loss and Early Relapses in Giant Cell Arteritis: A Prospective Longitudinal Study	68	30 (14–71) dni
Seelinger B et al., Rheumatology, 2015 (38)	Predictors of Delay in Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Antineutrophil Cytoplasm Antibody Associated Vasculitides: Analysis of Data from the Diagnostic & Classification Criteria in Vasculitis Study	230	31 (13–85) dni
Ezeonyeji A.N. et al., Clin Rheumatology, 2011 (39)	Delays in recognition and management of GCA: results from a retrospective audit	65	35 (2–140) dni
Chandran A.K. et al., Scand J Rheumatol, 2015 (40)	The Incidence of GCA in Olmsted County Minnesota, Over a Sixty Year Period 1950–2009	74	1,6 ± 2,6 meseca
Baldini M. et al., Arthritis & Rheumatism, 2012 (41)	Selective Up-Regulation of the Soluble Pattern-Recognition Receptor Pentraxin 3 and of VEGF in GCA	30	1,90 ± 0,35 (0,12–8) mesecev
Ciccia F. et al., Ann Rheum Dis, 2016 (42)	Ectopic expression of CXCL13, BAFF, APRIL and LT-β is associated with artery tertiary lymphoid organs in GCA	50	2 ± 11 mesecev
Labarca C. et al., Rheumatology (Oxford), 2016 (43)	Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study	286	2,1 (0,9–4,4) mesec
Muller G. et al., Geriatr Gerontol Int, 2015 (44)	GCA (Horton's disease) in very elderly patients aged 80 years and older: A study of 25 cases	25	2,2 meseca
Muratore F. et al., Rheumatology (Oxford), 2015 (45)	Large-vessel GCA: a cohort study	120 LV-GCA	3,5 (2–7,2) mesecev
Alba MA. et al., J Clin Rheumatol. 2012 (46)	GCA in Mexican patients	22	67 ± 83,6 dni
Alba M.A. et al., Medicine (Baltimore). 2014 (47)	Relapses in Patients with GCA: Prevalence, characteristics and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients	106	16 ± 21 tednov

Legenda: BAFF: Aktivirajoči faktor B-celic; CXCL13: chemokinski (C-X-C motif) ligand 13; NA: not available; HBD: apparently healthy blood donors; GCA: gigantocelični arteritis; LT-β: Limfotoksin-beta; LV-GCA: GCA velikih žil; PMR: revmatična polimialgija. The data was taken from sources »ad verbum«.

žilno steno, ki ne izgine ob kompresiji arterije). Prva multicentrična raziskava o uporabnosti UZ pri diagnosticiranju GCA (TABUL) je potrdila pomembno vlogo UZ-preiskave pri zgodnjem prepoznavanju bolezni. Pokazala je, da ima UZ-preiskava temporalne arterije boljšo občutljivost in primerljivo specifičnost kot biopsija temporalne arterije (21,22). UZ-sledenje je pomembno za napoved izida zdravljenja (23), PET/CT je poleg UZ-preiskave pomembna diagnostična metoda pri sumu na prizadetost zunajlobanjskih velikih žil, ki se pogosto kaže z vročino nejasnega izvora ali nepojasnjenim vnetnim sindromom. Slikanje PET omogoča razmejitev bolezni, vloga pri napovedi izida zdravljenja pa še ni jasna (23).

### 2.3 Zdravljenje

Glukokortikoidno (GK) zdravljenje učinkovito umiri sistemsko vnetje in v večini primerov prepreči nastanek akutnih zapletov, npr. trajne slepote. Kljub temu približno 50 % bolnikov doživi poslabšanje bolezni med zniževanjem odmerka GK (24). Za vzdrževanje remisije aktivno iščejo nova zdravila (25). Priporočila Evropske lige za boj proti revmatizmu (EULAR) iz leta 2008 za zdravljenje GCA vključujejo tudi uporabo imunosupresivne učinkovine, da bi zniževali stranske učinke glukokortikoidov in vzdrževali boljši nadzor bolezni (26). Metotreksat (MTX) se pogosto uporablja pri ponovitvah bolezni kljub preteklim podatkom o nizki učinkovitosti, saj novejša študije poročajo o znatnem zmanjšanju števila poslabšanj (relapsov) ob zgodnjem dodajanju MTX ob GK (27-30). Posamezni avtorji kot sredstvo za zniževanje uporabe GK uporabljajo tudi leflunomid (31). Nedavno je ameriška agencija za hrano in zdravila

(Food and Drug Administration, FDA) odobrila uporabo monoklonskega protitelesa proti receptorju za interlevkin (IL) 6 (tocilizumab) kot prvo tarčno biološko zdravilo za zdravljenje GCA (32,33); potekajo pa tudi študije z zaviralcem IL-12/23 (ustekinumab) (34,35).

### 3 Zgodnji GCA

Zgodnja diagnoza in hitro zdravljenje GCA ključno vplivata na izid bolezni (36). Zato smo zbrali podatke raziskav, ki navajajo čas trajanja od začetka simptomov do postavitve diagnoze (Tabela 1). Izbrane raziskave vključujejo raziskave od leta 2010 dalje, ki vključujejo vsaj 20 bolnikov (24,37-47). Večina raziskav kaže, da je čas trajanja do postavitve diagnoze daljši od enega meseca. Najhitrejšo postavitev diagnoze so v letu 2016 opisali Carrbonella A in sodelavci (37) s povprečnim časom trajanja do diagnoze 3 ( $\pm 1.9$ ) tedne in Hočevar A in sodelavci (24) z mediano vrednostjo 30 dni (interkvartilni razpon 12–71). To je pomembno predvsem zaradi hitrejšega začetka zdravljenja in s tem z večjo možnostjo, da se preprečijo resni zapleti. Bolniki v različnih državah se k revmatologu napotijo različno hitro. V nekaterih državah bolnike že pred napotitvijo k revmatologu zdravijo družinski zdravniki z GK, medtem ko imajo nekatere države hitre specializirane klinike za GCA, ki omogočajo hitrejšo postavitev diagnoze.

Vendar se predvsem z očesnimi zapleti pokaže malce drugačna slika. Singh in sodelavci so leta 2015 poročali, da ni bilo prisotnih razlik v času trajanja od nastanka simptomov do postavitve diagnoze med bolniki z očesnimi zapleti ali brez njih (mediana 26 in 24 dni) (48). Daljša, 25-letna longitudinalna raziskava, narejena v Španiji, poroča o času do dia-

gnoze 10,3 ( $\pm 11$ ) tednov (49). Njihovi rezultati kažejo, da zmanjšanja pogostnosti očesnih zapletov ni mogoče pripisati krajšemu času do postavitve diagnoze. Vendar najnovejše raziskave nakazujejo nasprotno, med njimi so tudi Hočevar in sodelavci poročali o enostranski slepoti pri 5,9 % (4/68) bolnikih z GCA. V zadnjih letih je mogoče opaziti upad števila primerov trajne slepote, predvsem zaradi večje ozaveščenosti zdravnikov, saj lahko zgodnja prepoznavna bolezen prepreči razvoj hujših posledic (50). Zgodnje odkritje bolezen in hiter začetek zdravljenja z glukokortikoidi je ključ do zmanjševanja teh resnih zapletov.

## 4 Tarčne molekule pri zdravljenju GCA

Trenutno se za zdravljenje GCA uporabljajo visoki začetni odmerki GK, ki so zelo učinkoviti. Odmerek se nato postopoma znižuje. Celotno zdravljenje običajno traja 2 leti. Zaradi stranskih učinkov dolgotrajnega zdravljenja z glukokortikoidi (GK) in pogostih poslabšanj bolezen ob zniževanju odmerka se aktivno iščejo nove terapevtske možnosti. Možne terapevtske tarče so tako citokinske kot tudi necitokinske molekule.

### 4.1 Citokinske tarčne molekule za zdravljenje GCA

**Interlevkin (IL)-6.** Vrednosti IL-6, glavnega sprožilca sinteze C-reaktivnega proteina (CRP) in serumskega amiloida A (SAA) so značilno povečane pri nezdravljenih bolnikih z GCA, prehodno se zmanjšajo po zdravljenju in so pogosto višje pri bolnikih s kronično boleznijo v primerjavi z zdravimi osebami (8). Statistično značilno višje vrednosti IL-6 pri bolnikih z GCA v primerjavi z zdravimi krvodajalci so bile dokazane z ve-

čimi metodami v več raziskavah (51-59). Prav tako so bile prisotne statistično pomembne višje vrednosti izražanja sporočilne ribonukleinske kisline (mRNK) IL-6 v biopsiji temporalne arterije bolnikov v primerjavi s kontrolami (52,60,61).

Dasgupta B in Panayi GS (62) sta poročala, da se je aktivnost IL-6 povečala pri vseh bolnikih z nezdravljeno boleznijo. Pred 6 leti so zdravljenje z zaviralcem receptorja za IL-6 predlagali za zdravljenje GCA (63); po nekaj opisanih primerih hitro dosežene remisije (64). Leta 2013 so Unizony SH in sodelavci (25) objavili utemeljitev, zasnovo in načrt za največje klinično preizkušanje tocilizumaba (anti IL-6R) z vključenimi 250 bolniki. Postavili so hipotezo, da bi prekinjena signalna pot IL-6 lahko ugodno vplivala na izid GCA. Preliminarni rezultati o uporabi anti-IL-6 so spodbudni (65). Nedavna randomizirana, dvojno slepa in s placebom kontrolirana 2. faza raziskave je prvič pokazala učinkovitost tocilizumaba pri doseganju in vzdrževanju remisije (66). Ista skupina je ugotovila tudi 55-odstotno poslabšanje bolezen (mediani čas do poslabšanja je bil 5 mesecev) pri bolnikih po prenehanju zdravljenja s tocilizumabom. Pokazala je, da je tudi v primeru tocilizumaba potrebno za vzdrževanje remisije dolgoročno zdravljenje (67). Pred kratkim je skupina Stone in sodelavci poročala o oceni učinkovitosti in varnosti tocilizumaba pri bolnikih, ki so jemali zdravilo do 52 tednov v raziskavi GACTA (randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava) in ugotovila, da je tocilizumab v kombinaciji s 26-tedenskim zdravljenjem z GK bolj učinkovit v primerjavi z monoterapijo GK (68). Kljub temu je multicentrična retrospektivna študija tocilizumaba s 34 bolniki z GCA opozorila na neželene učinke, saj je 17 % bolnikov utrpelo hujše neželene učinke,

kot so nevtropenija (3 bolniki), okužbe (1 bolnik je utrpel tuberkulozni perikarditis in 1 septični šok s smrtnim izidom) in jetrna ciroza (pri bolniku s sočasnim jemanjem MTX) (69).

**Antagonist receptorja IL-1.** V raziskavi, ki je vključevala 3 bolnike z GCA, zdravljene z antagonistom receptorja IL-1 (anakinra), so ugotavljali izboljšanje simptomov bolezni in vnetnih kazalcev (70,71). Pomemben je tudi podatek, da so miši z izbitim genom IL-1Ra (knockout mice) razvile vaskulitis velikih žil (72). Za nadaljnje ovrednotenje zdravlila so potrebne dodatne raziskave, saj ima antagonist IL-1 receptorja manj ugodne farmakokinetične značilnosti in je za njegovo učinkovitost potreben presežek nad endogenim IL-1 (70,71). Trenutno načrtujejo raziskavo z anakinro (Faza 3) GiAnT (US Clin trial.gov identifier NCT02902731), katere glavni namen je ugotoviti, ali lahko dodatek anakinre prepreči relaps.

**IL-1 $\beta$ .** IL-1, ki izvira iz žilne stene, korelira s sistemskim vnetnim odzivom pri bolnikih z GCA. Dasgupta B je poročal o uporabi anti-IL1 $\beta$  in zapisal, da večina aktiviranih cirkulacijskih monocitov tvori IL-1 (72). Trenutno poteka klinično preizkušanje gevokizumaba (monoklonsko protitelo proti IL-1 $\beta$ ) pri bolnikih z recidivno obliko GCA (European Clinical Trials Database identifier 2013-002778-38).

**IL-12/IL-23.** Ustekinumab, monoklonsko protitelo proti IL-12/23p40, je učinkovit pri zdravljenju Crohnove bolezni in luskavice. Ker zavira celični odziv Th1 (IL-12, IFN- $\gamma$ ) in Th17 (IL-23, IL-1), bi lahko bil učinkovit tudi pri zdravljenju vaskulitsov velikih žil, kot je GCA. Conway R in sodelavci so poročali o raziskavi 14 bolnikov z neodzivno obliko GCA (34), ki je definirana kot neučinkovitost zniževanja GK (prednizolo-

na) pod 10 mg/dan ali zaradi simptomov aktivne bolezni z vsaj 2 relapsoma (19). Ustekinumab je omogočil značilno znižanje odmerka GK in prenehanje jemanja drugih imunosupresivnih zdravil. Leta 2016 so Conway R in sodelavci nadalje objavili podatke o dolgoročni učinkovitosti ustekinumaba, ki je vodila v značilno znižanje odmerkov GK in proteinov akutne faze pri bolnikih z neodzivno obliko GCA (35).

**IL-17.** Igral naj bi pomembno vlogo pri nastanku vnetja v žilni steni pri GCA. V biopsijah temporalne arterije bolnikov z GCA je bilo izmerjeno značilno povečano izražanje IL-17 z metodo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo – QPCR (42,52,73,74). Poleg tega miši brez interferonskega regulacijskega proteina 4, ki inhibira IL-17A, razvijejo vaskulitis velikih žil (75). Marquez in sodelavci so leta 2014 objavili veliko metaanalizo, ki je vključila 1.266 z biopsijo potrjenih bolnikov GCA in 3.779 zdravih krvo-dajalcev iz 4 evropskih držav (Španija, Italija, Nemčija in Norveška). Poročali so o novi povezavi med polimorfizmi znotraj lokusa IL-17A in GCA (76). Iz perifernih levkocitov so osamili genomsko deoksiribonukleinsko kislino (DNK) in jo analizirali glede na 5 posameznih nukleotidnih polimorfizmov (*angl.* single nucleotide polymorphisms, SNPs) lociranih na lokusu IL-17A. Dokazali so 3 polimorfizme, ki predstavljajo tveganje za razvoj GCA. Presenetljivo so najmočnejšo povezavo našli z rs2275913, ki se nahaja na vezavnem mestu za transkripcijski jedrni faktor aktiviranih celic T (NFAT), ki je osrednji regulator promotorja IL-17 (76).

Zaviranje IL-17 so preizkušali v več kliničnih raziskavah različnih avtoimunskih bolezni, v katerih so uporabljali različna biološka zdravila: sekukinumab, ixekizumab in brodalumab ter

učinkovine ABT-122, RG4934, RG7624, SCH-900117 in SCH-900222 (imenovan tudi MK-3222). Dosegli so pozitivne in negativne rezultate in opisali kompleksnost pri napovedovanju bolnikovega odziva na zdravljenje, usmerjeno proti IL-17. Kljub nasprotujočim si rezultatom je jasno, da so cirkulacijske vrednosti IL-17A pri zdravih krvodajalcih in bolnikih z GCA zelo nizke (77). Vloga IL-17A kot tarčne molekule pri zdravljenju bolnikov z GCA trenutno ni jasna. Doslej še ni bila objavljena nobena raziskava z zaviralci IL-17 pri GCA.

**TNF- $\alpha$ .** TNF- $\alpha$  je značilno povišan pri bolnikih z GCA, tako na proteinski (53,59,78) kot tudi na ravni mRNK (60,79) v serumu in biopsijah temporalne arterije. Kljub temu se ni izkazal za dobrega kandidata za zdravljenje. Raziskave z zaviralci TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept in adalimumab) niso uspeli doseči ugodnih izidov zdravljenja GCA (80-82). Smernice združenja Evropske zveze za boj proti revmatizmu (EULAR) iz leta 2009 ne priporočajo njihove uporabe pri zdravljenju GCA.

## 4.2 Druge necitokinske molekule

**Citotoksični s T-limfociti povezan protein 4 (CTLA-4) abatacept** je fuzijski protein fragmenta IgG1 in zunanajcelične domene CTLA-4. Veže se na CD80/86 na antigen predstavitvenih celicah in prepreči njihovo vezavo na CD28 celice T in njihovo aktiviranje. Langford in sodelavci (83) so pred kratkim zaključili multicentrično klinično raziskavo (Clinicaltrials.gov identifier: NCT00556439), v kateri so vsi bolniki prejeli indukcijsko zdravljenje z oralnim prednizolonom in infuzijo abatacepta 10 mg/kg v 1., 15., 29. dnevu in 8. teden zdravljenja GCA in arteritisa Takayasu.

Preliminarni podatki za GCA so bili objavljeni v obliki povzetka (83). Iz njih je možno razbrati, da je bilo 41 bolnikov z GCA randomiziranih za proučevanje zdravljenja v 12. tednu (20 jih je prejelo abatacept, 21 placebo). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z abataceptom, so ugotavljali značilno večji delež bolnikov, pri katerih do 12. meseca ni prišlo do poslabšanja bolezni (48 % proti 31 %) in daljši čas remisije (9,9 proti 3,9 meseca) v primerjavi s placebom. Rezultati so obetavni, vendar bodo v prihodnje potrebne potrditve na večji skupini bolnikov. Kritični pregled abatacepta in druga najnovejša dognanja pri zdravljenju GCA je pred kratkim opisal Koster MJ s sodelavci (84).

**CD20.** GCA primarno velja za T-celično bolezen, kljub temu pa je prisotna tudi disregulacija celic B. (To je povzeto v (84)). Potencialno uporaba rituksimaba pri GCA so predlagali v 2 prikazih primera leta 2005 (85) in 2007 (86).

**Rho kinaza (ROCK).** Izražanje mRNK ROCK je povečano v biopsijah temporalnih arterij bolnikov z GCA (87). Spremenjena aktivnost ROCK bi lahko igrala vlogo pri žilnem vnetju. V prihodnosti bo potrebno preučiti, kako zavirati aktivnost ROCK, in kakšno vlogo bi to imelo na fiziološke značilnosti imunskih celic, kot sta npr. signaliziranje in fagocitoza.

**Homolog proteina nevrogenega lokusa (NOTCH).** Zaviranje NOTCH v humaniziranih mišjih modelih je pokazalo uspešno znižanje Th17 in izrazi to zaviranje odziva Th1 ob zmanjšanju T-celičnih infiltratov v žilni spremembi (88). Motena signalna pot NOTCH močno zavira aktiviranje celic T v zgodnjih in poznih fazah žilnega vnetja. Modulacijo odziva NOTCH so predlagali kot eno novih strategij za imunosupresivno zdravljenje vaskulitisov



velikih žil. Tako raziskava z ROCK kot tudi NOTCH receptorjem sta še vedno v predkliničnih stadijih in sta zaenkrat le potencialni tarči zdravljenja GCA.

**Zaviralec kinaze Janus (JAK).** Klinična raziskava, ki bo ocenila varnost in učinkovitost baricitiniba (zaviralec JAK<sub>1</sub> in JAK<sub>2</sub>) pri bolnikih z GCA še poteka (»Clinical trial identifier« NCT03026504).

## 5 Klinično pomembna celična dinamika, vpletena v razvoj GCA – izbrane študije

Na celični ravni sta za imunopatologijo GCA pomembna predvsem Th<sub>1</sub> (v kronični fazi bolezni) in Th<sub>17</sub> (v zgodnji fazi bolezni) celični odziv (89). Pred kratkim je Fernandez-Fernandez FJ (90) kot dopolnilno zdravljenje pri GCA predlagal uporabo alfakalcidola, hormonskega pripravka vitamina D, ki ima v nasprotju z vitaminom D<sub>2</sub> ali D<sub>3</sub>, *in vitro* ter *in vivo* imunomodulacijske učinke. Alfakalcidol bi lahko vplival na razmerje Treg/Th<sub>17</sub> celic, kar je potrdila skupina Zold in sodelavci (91). Pokazali so, da 1 µg alfakalcidola na dan zmanjša koncentracije IL-6, IL-17, IL-12 in IFN-γ ter tudi delež cirkulacijskih celic Th<sub>1</sub> in Th<sub>17</sub>, medtem ko poveča število cirkulacijskih celic Treg in povrne njihovo inhibicijsko vlogo. Vlogo alfakalcidola bi bilo smiselno preučiti bolj natančno pri zdravljenju GCA. Aktivna oblika vitamina D (1,25-dihidroksiholekalciferol) naj bi prav tako zmanjšala celični odziv Th<sub>1</sub> in Th<sub>17</sub> in spodbudila celice Treg v kombinaciji z IL-2 (92).

Samson M in sodelavci (93) so prvič dokazali, da se število celic Treg pri bolnikih z GCA zmanjša in da so CD161+CD4+ limfociti T, diferencirani v Th<sub>1</sub> in Th<sub>17</sub> celice, vpleteni v patogenezo

GCA. Med celicami Th<sub>1</sub> in Th<sub>17</sub> so bile ugotovljene temeljne razlike v njihovi odvisnosti od *de novo* sinteze maščobnih kislin, sprožene z acetyl-coA karboksilazo 1, kar bi lahko izkoristili kot novo strategijo za presnovno imunsko modulacijo vnetnih bolezni, sproženih s celičnim odzivom Th<sub>17</sub> (94). Cirkulacijske vrednosti celic T (CD8+) so bile znižane pri GCA, njihovo znižanje pa tudi korelira s stopnjo stenoze karotidne arterije (95,96). Samson M in sodelavci (97) so prav tako poročali o napovedni vlogi CD8+ celic T. Potencialno vlogo pri razvoju GCA naj bi zanimivo imeli tudi nevtrofilci, kar je leta 2014 poročala skupina Nadkarni S in sodelavci (98), ki opisuje obstoj povišanega vnetnega fenotipa med zniževanjem odmerka GK. Avtorji so opisali specifični nevtrofilni fenotip (značilno visoko izražanje CD62L in Annexin A1 [AnxA1]) ter nizko CD11b, ki se pojavi zgodaj v poteku bolezni ob zdravljenju z visokimi odmerki GK. Ob zniževanju odmerkov GK so opazili, da se pri določeni skupini bolnikov pojavi vnetni fenotip (nizek CD62L, visok CD11b, visok AnxA1), kar bi lahko napovedovalo neželene zaplete in relapse. Potrebno je poudariti, da je študija vključevala majhno število bolnikov in bo, za možnost ocenjevanja potencialne napovedne vloge tega nevtrofilnega fenotipa, potrebno večje število bolnikov. Poleg tega je ta študija predstavila zanimivo povezavo med nekaterimi prej omenjenimi citokini, saj je proučevala vrednosti IL-6 in IL-17 med zniževanjem odmerkov GK. Inkubacija zdravih nevtrofilnih granulocitov s patološkimi koncentracijami omenjenih citokinov (kot so prisotne pri GCA) promovira vnetni nevtrofilni fenotip, kar predstavlja možno vzročno povezavo med cirkulacijskimi in celičnimi mehanizmi, ki sodelujejo

pri nastanku relapsirajoče bolezni in nezelenih srčno-žilnih dogodkov.

## 6 Zaključek

Skrajševanje časovnega intervala med postavitvijo diagnoze in novimi terapevtskimi možnostmi bi lahko bolje preprečilo nastanek hudih zapletov pri bolnikih z GCA. Hitre, specializirane diagnostične ambulante za GCA so trenutno najučinkovitejši pristop k preprečevanju zapletov in boljšemu obvladovanju bolezni. Klinične raziskave novih mož-

nosti zdravljenja so v teku, pri čemer trenutno največ obeta tocilizumab. Čeprav so novejši pristopi k zdravljenju usmerjeni bolj proti posameznim tarčnim molekulam, pa GCA "zahteva" širok pogled, saj je bolezen kompleksna, večvzročna pogojena in z motnjo na več ravneh celične in humoralne imunosti. Zato menimo, da bi poznavanje celične dinamike in določitev nevtrofilnih granulocitov in populacij celic T in B lahko prispevala k napovedovanju bolezenskega dogajanja, poslabšan in bolnikovega odziva na zdravljenje.

## Literatura

1. Levin M, Ward TN. Horton's disease: past and present. *Curr Pain Headache Rep.* 2005 Aug;9(4):259–63.
2. Watts RA, Suppiah R, Merkel PA, Luqmani R. Systemic vasculitis—is it time to reclassify? *Rheumatology (Oxford).* 2011 Apr;50(4):643–5.
3. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoeidemiology and treatment. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6-7):A544–54.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11.
5. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May;110(21):376–85.
6. Neshar G. Giant cell arteritis. In: (eds.) YSea, editor. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* Totowa NJ: Humana Press; 2008. p. 73–6. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8_13).
7. The Incidence Rate of Giant Cell Arteritis in Slovenia [Internet]. 2015 [cited August 11, 2016]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/the-incidence-rate-of-giant-cell-arteritis-in-slovenia/>
8. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med.* 2014 Oct;371(17):1653.
9. 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).* 2016. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew273>.
10. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y, et al.; Groupe d'Étude Français des Artérites des gros Vaisseaux, under the Aegis of the Filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne.* 2016 Mar;37(3):154–65.
11. Liozon E, Ly KH, Robert PY. Manifestations ophtalmologiques de la maladie de Horton. *Rev Med Interne.* 2013 Jul;34(7):421–30.
12. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000 Sep;79(5):283–92.
13. González-Gay MA, Blanco R, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM, Delgado-Rodríguez M, Figueroa M, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1497–504.
14. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Mar;48(3):250–3.
15. Ninan J, Lester S, Hill C. Giant cell arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Feb;30(1):169–88.
16. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. Epidemiology of polymyalgia rheumatica in Olmsted County, Minnesota, 1970–1991. *Arthritis Rheum.* 1995 Mar;38(3):369–73.
17. Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Nov;40(11):1238–42.
18. González-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, García-Porrúa C, Sánchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Sep;84(5):269–76.

19. 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 Aug;33(8):1122–8.
20. Neshier G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:73–5.
21. 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 Nov;20(90):1–238.
22. Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014 Apr;6(2):39–47.
23. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis: A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2016 Nov;75(9):924–31.
24. Hocevar A, Rotar Z, Jese R, Semrl SS, Pizem J, Hawlina M, et al. Do Early Diagnosis and Glucocorticoid Treatment Decrease the Risk of Permanent Visual Loss and Early Relapses in Giant Cell Arteritis: A Prospective Longitudinal Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(14):e3210.
25. 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.
26. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al.; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):318–23.
27. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al.; International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1309–18.
28. Rodriguez Rodriguez L, Leon L, Morado I, Rosales Rosado Z, Vadillo Font C FND, Macarrón P, et al. Treatment with Methotrexate and Risk of Relapses in Patients with Giant Cell Arteritis in Clinical Practice [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 (suppl 10).
29. Koster MJ, Crowson CS, Labarca C, Muratore F, KJ. W. Efficacy of Methotrexate in Giant Cell Arteritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 (suppl 10).
30. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Jan;134(2):106–14.
31. Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. *BioMed Res Int.* 2013;2013:120638.
32. Voelker R. A First for Giant Cell Arteritis. *JAMA.* 2017 Jul;318(1):20.
33. FDA. FDA approves first drug to specifically treat giant cell arteritis 2017 [cited 2017 25 July 2017]. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm559791.htm>
34. Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1578–9.
35. Conway R, O'Neill L, Gallagher P, O'Flynn E, McCarthy GM, Murphy C, et al. Long Term Efficacy of Ustekinumab for the Treatment of Giant Cell Arteritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 (suppl 10).
36. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford).* 2016 Jan;55(1):66–70.
37. Carbonella A, Berardi G, Petricca L, Biscetti F, Alivernini S, Bosello SL, et al. Immunosuppressive Therapy (Methotrexate or Cyclophosphamide) in Combination with Corticosteroids in the Treatment of Giant Cell Arteritis: Comparison with Corticosteroids Alone. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Mar;64(3):672–374.
38. Seelinger B, Sznajd J, Judge A, Robson JC, Craven A, Jayne M, et al. Predictors of Delay in Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Antineutrophil Cytoplasm Antibody Associated Vasculitides: Analysis of Data from the Diagnostic & Classification Criteria in Vasculitis Study. *Rheumatology.* 2015;54(Issue suppl\_1):i172–3.
39. Ezeonyeji AN, Borg FA, Dasgupta B. Delays in recognition and management of giant cell arteritis: results from a retrospective audit. *Clin Rheumatol.* 2011 Feb;30(2):259–62.
40. Chandran AK, Udayakumar PD, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a 60-year period 1950-2009. *Scand J Rheumatol.* 2015 May;44(3):215–8.
41. Baldini M, Maugeri N, Ramirez GA, Giacomassi C, Castiglioni A, Prieto-González S, et al. Selective up-regulation of the soluble pattern-recognition receptor pentraxin 3 and of vascular endothelial growth factor in giant cell arteritis: relevance for recent optic nerve ischemia. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):854–65.
42. Ciccio F, Rizzo A, Maugeri R, Alessandro R, Croci S, Guggino G, et al. Ectopic expression of CXCL13, BAFF, APRIL and LT- $\beta$  is associated with artery tertiary lymphoid organs in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):235–43.
43. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Feb;55(2):347–56.
44. Muller G, Devilliers H, Besancenot JF, Manckoundia P. Giant cell arteritis (Horton's disease) in very elderly patients aged 80 years and older: A study of 25 cases. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Jun;16(6):679–85.
45. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Mar;54(3):463–70.

46. Alba MA, Mena-Madrado JA, Reyes E, Flores-Suárez LF. Giant cell arteritis in Mexican patients. *J Clin Rheumatol*. 2012 Jan;18(1):1–7.
47. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Jul;93(5):194–201.
48. Singh AG, Kermani TA, Crowson CS, Weyand CM, Matteson EL, Warrington KJ. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol*. 2015 Feb;42(2):309–15.
49. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloo JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Mar;86(2):61–8.
50. Gonzalez-Gay MA, Castañeda S, Llorca J. Giant Cell Arteritis: Visual Loss Is Our Major Concern. *J Rheumatol*. 2016 Aug;43(8):1458–61.
51. Žigon P, Lakota K, Kuret T, Tomšič M, Čučnik S, Sodin-Šemrl S, et al., editors. Acute Phase Proteins and Interleukin-6 are Important in Distinguishing between Giant Cell Arteritis Positive and Negative Patients. 10th international congress on autoimmunity; 2016; Leipzig: Autoimmunity.
52. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010 Feb;121(7):906–15.
53. Hernández-Rodríguez J, García-Martínez A, Casademont J, Filella X, Esteban MJ, López-Soto A, et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):29–35.
54. Roblot P, Morel F, Lelievre E, Gascan H, Wijdenes J, Lecron JC. Serum cytokine and cytokine receptor levels in patients with giant cell arteritis during corticotherapy. *J Rheumatol*. 1996 Feb;23(2):408–10.
55. Emilie D, Liozon E, Crevon MC, Lavignac C, Portier A, Liozon F, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol*. 1994 Jan;39(1):17–24.
56. Lecron JC, Roblot P, Chevalier S, Morel F, Alderman E, Gombert J, et al. High circulating leukaemia inhibitory factor (LIF) in patients with giant cell arteritis: independent regulation of LIF and IL-6 under corticosteroid therapy. *Clin Exp Immunol*. 1993 Apr;92(1):23–6.
57. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1993 Sep;36(9):1286–94.
58. van der Geest KS, Abdulahad WH, Rutgers A, Horst G, Bijzet J, Arends S, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug;54(8):1397–402.
59. Terrier B, Geri G, Chaara W, Allenbach Y, Rosenzweig M, Costedoat-Chalumeau N, et al. Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2001–11.
60. Ciccia F, Alessandro R, Rizzo A, Principe S, Raiata F, Cavazza A, et al. Expression of interleukin-32 in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2097–104.
61. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med*. 1994 Oct;121(7):484–91.
62. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol*. 1990 Dec;29(6):456–8.
63. Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E, Distler JH, Manger B, Schett G, et al. Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1874–5.
64. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly*. 2011 Jan;141:w13156.
65. Ferfar Y, Mirault T, Desbois AC, Comarmond C, Messas E, Savy L, et al. Biotherapies in large vessel vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2016 Jun;15(6):544–51.
66. 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 May;387(10031):1921–7.
67. Adler S, Reichenbach S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Seitz M, et al. Termination of Tocilizumab-Treatment in Giant Cell Arteritis: Follow-up of Patients after the RCT (ClinicalTrials.gov registration number: NCT01450137) [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 (suppl 10).
68. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 (suppl 10).
69. Régent A, Redeker S, Deroux A, Kieffer P, Ly KH, Dougados M, et al.; French Vasculitis Group, the Groupe Français pour l'Etude de l'Artérite à Cellules Géantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *J Rheumatol*. 2016 Aug;43(8):1547–52.
70. Dejaco C. Role of steroid-sparing agents. In: Dasgupta B, Dejaco C, editors. *Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis*. Oxford: Oxford University Press; 2016. pp. 89–95.
71. Ly KH, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais AL. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1):76–8.

72. Dasgupta B. A randomised, double-blinded, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of gevokizumab in the treatment of giant cell arteritis. Second International Symposium and Imaging Workshop Giant Cell Arteritis, Polymyalgia Rheumatica and Large Vessel Vasculitis. *Rheumatology*. 2014;53 suppl.2:i7.
73. Espígol-Frigolé G, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Segarra M, García-Martínez A, et al. Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep;72(9):1481–7.
74. Ciccia F, Rizzo A, Guggino G, Cavazza A, Alessandro R, Maugeri R, et al. Difference in the expression of IL-9 and IL-17 correlates with different histological pattern of vascular wall injury in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1596–604.
75. Chen Q, Yang W, Gupta S, Biswas P, Smith P, Bhagat G, et al. IRF-4-binding protein inhibits interleukin-17 and interleukin-21 production by controlling the activity of IRF-4 transcription factor. *Immunity*. 2008 Dec;29(6):899–911.
76. Márquez A, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, Castañeda S, Fernández-Contreras ME, et al.; Spanish GCA Consortium. Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1742–5.
77. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct;11(10):763–76.
78. Blain H, Abdelmouttaleb I, Belmin J, Blain A, Floquet J, Guéant JL, et al. Arterial wall production of cytokines in giant cell arteritis: results of a pilot study using human temporal artery cultures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Apr;57(4):M241–5.
79. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Mar;43(3):294–301.
80. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al.; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 May;146(9):621–30.
81. 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 May;67(5):625–30.
82. 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*. 2014 Dec;73(12):2074–81.
83. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi NA, Monach PA, Currence, et al. A Randomized Double-Blind Trial of Abatacept and Glucocorticoids for the Treatment of Giant Cell Arteritis. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting: *Arthritis Rheumatol.*; 2015;67(suppl.10).
84. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):211–7.
85. Bhatia A, Ell PJ, Edwards JC. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64(7):1099–100.
86. Mayrbaeurl B, Hinterreiter M, Burgstaller S, Windpessl M, Thaler J. The first case of a patient with neutropenia and giant-cell arteritis treated with rituximab. *Clin Rheumatol*. 2007 Sep;26(9):1597–8.
87. Lally L, Pernis A, Narula N, Huang WT, Spiera R. Increased rho kinase activity in temporal artery biopsies from patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):554–8.
88. Piggott K, Deng J, Warrington K, Younge B, Kubo JT, Desai M, et al. Blocking the NOTCH pathway inhibits vascular inflammation in large-vessel vasculitis. *Circulation*. 2011 Jan;123(3):309–18.
89. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Dec;9(12):731–40.
90. Fernández-Fernández FJ. Treg cells in giant cell arteritis: might they be another target for adjuvant treatment? Comment on the article by Samson et al. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):289.
91. Zold E, Szodoray P, Nakken B, Barath S, Kappelmayer J, Csathy L, et al. Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun Rev*. 2011 Jan;10(3):155–62.
92. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009 Nov;183(9):5458–67.
93. Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64(11):3788–98.
94. Berod L, Friedrich C, Nandan A, Freitag J, Hagemann S, Harmrolfs K, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med*. 2014 Nov;20(11):1327–33.

95. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Fito C, Pacheco MJ, Delgado-Rodriguez M, Rodriguez-Valverde V. Circulating CD8+ T cells in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Feb;30(4):257–71.
96. Elling P, Olsson AT, Elling H. Reduced CD8+ T-cell concentration in peripheral blood of patients with carotid artery stenosis: relation to arteritis temporalis. *Br J Rheumatol*. 1996 Jul;35(7):649–51.
97. Samson M, Ly KH, Tournier B, Janikashvili N, Trad M, Ciudad M, et al. Involvement and prognosis value of CD8(+) T cells in giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2016 Aug;72:73–83.
98. Nadkarni S, Dalli J, Hollywood J, Mason JC, Dasgupta B, Perretti M. Investigational analysis reveals a potential role for neutrophils in giant-cell arteritis disease progression. *Circ Res*. 2014 Jan;114(2):242–8.