

## TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS USING TOCILIZUMAB\*

### LIJEČENJE ARTERITISA DIVOVSKIH STANICA TOCILIZUMABOM\*

Daniel Victor Šimac, Srđan Novak

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Clinical Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia  
/ Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkoga bolničkog centra Rijeka, Rijeka, Hrvatska

#### Corresponding author / Adresa autora za dopisivanje:

Daniel Victor Šimac, dr. med.

Department of Rheumatology and Clinical Immunology / Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju  
Clinical Hospital Center Rijeka / Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Strižića 3, 51000 Rijeka

Croatia / Hrvatska

Phone / tel.: 051/407-111

E-mail / e-pošta: danielsimac@hotmail.com

Broj ORCID-a: 0000-0003-3821-6969

Received / Primljeno: April 17, 2020 / 17. travnja 2020.

Accepted / Prihvaćeno: November 8, 2020 / 8. studenoga 2020.

#### ABSTRACT

Giant cell arteritis (GCA) or temporal arteritis (TA) is a large-vessel vasculitis of the elderly which, if untreated, can lead to blindness. Glucocorticoids (GCs) remain the main treatment, but high-dose and long-term use can lead to serious side effects. Tocilizumab (TCZ) is increasingly used as an alternative steroid-sparing treatment option with promising results. This case series presents three GCA patients with a refractory form and/or at high risk for side effects treated with TCZ due to diagnoses of glaucoma and osteoporosis. Two of the patients responded to the treatment with good results. All three patients are elderly females who initially presented with classic symptoms of headache and/or vision loss. The first patient also presented with fever, and the second with jaw claudication. Both of them were treated with pulses of GCs, but since the first also had osteoporosis with vertebral fractures, and the second had glaucoma and remained on high doses, TCZ was introduced. Both patients have since been stable. After approximately five years, the third patient developed TA with rheumatic polymyalgia, which was successfully treated with GCs. Later on TCZ was introduced as GCs could not be discontinued in consideration of the presence of osteoporosis and glaucoma. TCZ was discontinued after the patient developed neutropenia. Our case series presents two successful cases of treating GCA patients with TCZ, solidifying the recommendations for TCZ as a viable option for refractory disease and patients at high risk for side effects.

**KEY WORDS:** Giant cell arteritis – diagnosis, drug therapy; Temporal arteries – pathology; Glucocorticoids – adverse effects, therapeutic use; Antibodies, monoclonal, humanized – adverse effects, therapeutic use; Interleukin-6 – antagonists and inhibitors; Osteoporosis; Glaucoma

#### SAŽETAK

Arteritis divovskih stanica (gigantocelularni arteritis – GCA) ili temporalni arteritis (TA) vaskulitis je velikih žila u starijih osoba koji može uzrokovati sljepoću ako se ne liječi. Kao standardna terapija još se upotrebljavaju glukokortikoidi (GK), ali njihove visoke doze i dugotrajna primjena mogu dovesti do teških nuspojava. Tocilizumab (TCZ) se sve više rabi kao alternativna poštredna steroidna terapija s dojmljivim rezultatima. U ovom radu prikazujemo tri pacijentice koje boluju od GCA refraktornog oblika i/ili se smatraju visokorizičnima zbog dijagnoze glaukoma ili osteopo-

\* This topic and work was previously presented as both an oral communication and poster during the 21st Congress of the Croatian Society of Rheumatology held in Šibenik, Croatia, on October 17-20, 2018, and published under the title “Single Center Case Series: Management of Giant Cell Arteritis with Tocilizumab” in the accompanying congress journal Reumatizam, 66 (Supp 1): Oct 15. 2019. / Ova tema i znanstveni rad prethodno su predstavljani u obliku usmene prezentacije i postera tijekom 21. godišnjega kongresa Hrvatskoga reumatološkog društva koji je održan u Šibeniku od 17. do 20. listopada 2018., a rad je pod nazivom „Serija prikaza bolesnika jednog centra: Liječenje gigantocelularnog arteritisa tocilizumabom“ objavljen i u kongresnom broju časopisa „Reumatizam“, svezak 66. (Supl 1) od 15. listopada 2019.

roze, a liječene su TCZ-om koji je u dvije od njih dao dobre rezultate. Sve tri pacijentice starije su žene koje su primarno navele klasične simptome glavobolje i/ili gubitka vida. Prva pacijentica imala je i febrilitet, a druga je imala i klaudikacije čeljusti. Obje su liječene pulsevima GK. S obzirom na to da je prva pacijentica imala i osteoporozu s prijelomima kralježaka, a druga glaukom uz neuspješno sniženje doze GK, uveden je TCZ te su obje pacijentice otad stabilne. U treće pacijentice razvio se TA nakon pet godina reumatske polimijalgije (PMR) uspješno liječene primjenom GK. Budući da ukidanje GK nije bilo moguće, s obzirom na dijagnoze osteoporoze i glaukoma TCZ je uveden poslije, ali je liječenje njime prekinuto nakon razvoja neutropenije. Naš prikaz dviju pacijentica oboljelih od GCA i uspješno liječenih primjenom TCZ-a podupire trenutačne smjernice koje TCZ navode kao održivu opciju za liječenje refraktornih bolesti i/ili bolesnika u kojih je viši rizik od razvoja nuspojava.

**KLJUČNE RIJEČI:** Arteritis divovskih stanica – dijagnoza, farmakoterapija; Temporalne arterije – patologija; Glukokortikoidi – nuspojave, terapijska uporaba; Humanizirana monoklonska protutijela – nuspojave, terapijska uporaba; Interleukin-6 – antagonisti i inhibitori; Osteoporozu; Glaukom

## INTRODUCTION

Giant cell arteritis (GCA) is a systemic vasculitis of the large vessels affecting patients over the age of 50 years, commonly the elderly (1 – 3). The disease is often associated with rheumatic polymyalgia (RPM) (1 – 3). The cranial form is known as temporal arteritis (TA), which usually presents with headache, although jaw claudication and vision loss are also possible, apart from constitutional symptoms such as fever or malaise (1 – 3). Vision loss can lead to permanent blindness if untreated (1 – 3). The pathophysiology of the disease is unclear, but interleukin 6 (IL-6) is known to play a role (1 – 3). Diagnosis is made using imaging techniques, Doppler ultrasonography, computed tomography (CT), or magnetic resonance (MR) angiography, but temporal artery biopsy is the gold standard (1 – 3). Screening for involvement of other vessels in TA is done in some, but not all centers (1, 2).

Glucocorticoids (GCs) remain the main treatment. Usually prednisone at a dose of 1 mg/kg body mass is recommended, or pulses of methylprednisone at a dose of 1 g for more serious ocular symptoms to prevent blindness (1 – 4). Doses are subsequently tapered upon improvement until remission is achieved (1 – 4). However, high-dose or long-term use of GCs can lead to a number of side effects, including cataracts, increased intraocular pressure, hypertension, hyperglycemia, osteoporosis, gastritis, ulcers, immunosuppression, and infection. The majority of patients require one to two years of GC treatment before discontinuation (1 – 3, 5). Due to bone loss which can lead to fracture, additional treatment should be started, especially in those with osteoporosis, including bisphosphonates, teriparatide, or denosumab (1). Because of these side effects, alternative steroid-sparing treatment is needed. Methotrexate, azathioprine, leflunomide, mycophenolate, cyclosporin, cyclophosphamide, and biologics like abatacept and tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  inhibitors, have shown moderate to weak, or negative results (1 – 5). These drugs have shown efficacy in the treatment of other rheumatologic diseases, such as rheuma-

## UVOD

Arteritis divovskih stanica (gigantocelularni arteritis – GCA) sustavni je vaskulitis velikih krvnih žila koji najčešće pogađa pacijente starije dobi, nakon 50. godine (1 – 3). Ta se bolest često povezuje s reumatskom polimijalgijom (PMR) (1 – 3). Kranijalni oblik ove bolesti poznat je pod nazivom temporalni arteritis (TA) koji obično uključuje simptome poput glavobolje, iako su mogući i simptomi klaudikacije čeljusti i gubitka vida, uz uobičajene simptome vrućice ili slabosti (1 – 3). Ako se ne liječi, gubitak vida može uzrokovati trajnu sljepoću (1 – 3). Patofiziologija ove bolesti nije potpuno jasna, ali poznato je da protein interleukin 6 (IL-6) ima ključnu ulogu (1 – 3). Dijagnoza se postavlja s pomoću različitih tehnika snimanja, Dopplerove ultrasonografije, računalne tomografije (CT) ili magnetske angiografije (MRA), ali kao zlatni standard najčešće se upotrebljava postupak biopsije temporalne arterije (1 – 3). Testovi za probir krvnih žila u TA-u mogu se obaviti u nekim centrima, ali ne u svima (1, 2).

Kao glavna terapija još se rabe glukokortikoidi (GK). Uobičajeno se preporučuju primjena prednizona u dozi od 1 mg/kg tjelesne mase ili pulsna doza metilprednizona od 1 g kad se radi o težim očnim simptomima, a da bi se spriječila moguća sljepoća (1 – 4). Nakon poboljšanja stanja doze se snizuju sve dok se ne postigne remisija (1 – 4). No, previsoke doze ili dugoročna uporaba GK mogu uzrokovati velik broj nuspojava poput katarakta, povišenog intraokularnog tlaka, hipertenzije, hiperglikemije, osteoporoze, gastritisa, čireva, imunosupresije, infekcije, a kod većine pacijenata potrebno je liječenje tijekom jedne do dvije godine prije prekida terapije (1 – 3, 5). Zbog gubitka koštane mase koji može dovesti do lomova kostiju potrebno je uvesti dodatnu terapiju, osobito u pacijenata što boluju od osteoporoze, a najčešći lijekovi koji se pri toj terapiji rabe jesu bisfosfonati, teriparatidi ili denosumab (1). Takve nuspojave nalažu uvođenje alternativne poštodne steroidne terapije. Primjena metotreksata, azatioprina, leflunomida, mikofenolata,

TABLE 1. GCA patient case series presentation and treatment summary  
 TABLICA 1. Sažeti pregled serije prikaza pacijentica koje boluju od GCA i njihova liječenja

Patient / Pacijentica	Age / Dob	Initial symptoms / Inicijalni simptomi	Comorbidities / Komorbiditet	Diagnosis based on / Dijagnoza postavljena na temelju	Treatment / Liječenje	GC / GK Side effects / Nuspojave	TCZ Side effects / Nuspojave
1	66	fever, headache, vision loss / vrućica, glavobolja, gubitak vida	asthma, hypertension / astma, hipertenzija	clinical, visual field / kliničke slike, vidnog polja	GC (initial pulses), TCZ / GK (inicijalne pulsne doze), TCZ	Yes (osteoporosis, vertebral fractures) / Da (osteoporoza, prijelom kralježaka)	Yes (mild neutropenia) / Da (blaga neutropenija)
2	81	vision loss, headache, jaw pain / gubitak vida, glavobolja, bol u čeljusti	glaucoma, discopathy, hypertension / glaukom, diskopatija, hipertenzija	clinical, ultrasound / kliničke slike, ultrazvuka	GC (initial pulses), TCZ / GK (inicijalna pulsna doza), TCZ	No / Ne	No / Ne
3	83	RPM, headache, jaw pain / PMR, glavobolja, bol u čeljusti	glaucoma, osteoporosis, vertebral fractures, hypertension / glaukom, osteoporoza, prijelom kralježaka, hipertenzija	clinical / kliničke slike	GC (initial 80 mg), TCZ / GK (inicijalna pulsna doza od 80 mg), TCZ	No / Ne	Yes (significant neutropenia) / Da (teška neutropenija)

Legend/Legenda: GC/GK – glucocorticoid/glukokortikoid; TCZ – tocilizumab

toid arthritis, systemic lupus erythematosus, and some vasculitides, but evidently the pathophysiology of GCA is distinct (3, 5).

Recent studies, in particular the GiACTA trial by Stone et al. in 2017 and others, showed that tocilizumab (TCZ), an IL-6 inhibitor, yielded great results in inducing remission and reducing relapse and cumulative steroid dose (1 – 5). However, questions on the long-term efficacy and safety of TCZ in GCA remain, including preventing blindness and increased risk for lower gastrointestinal tract perforation (1). TCZ was approved for GCA treatment by the European Commission (2) in September 2017. Notable follow-up studies have yet to emerge, but recently various case reports have surfaced looking at these questions. One such case report points out hypofibrinogenemia as a possible side effect which can increase bleeding risk; also, it reports neutropenia and thrombocytopenia as, albeit rare, side effects (6). Another case describes fatal tuberculosis reactivation in a GCA patient treated with TCZ, despite an initial negative screening result (7). TCZ was also shown to induce cutaneous sarcoidosis in a GCA patient, although this was also previously found in RA patients on TCZ (8).

ciklosporina, ciklofosfamida i bioloških lijekova poput abatacepta i inhibitora čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) pokazala je umjereno dobre, slabe ili negativne rezultate (1 – 5). Ovi su se lijekovi pokazali učinkovitima u liječenju drugih reumatskih bolesti poput reumatoidnog artritisa, sustavnog eritemskog lupusa i nekih slučajeva vaskulitisa, ali očito je da je patofiziologija GCA drugačija (3, 5).

Nedavno provedene studije, a posebice studija GiACTA koju su 2017. godine proveli Stone i suradnici, pokazale su da primjena tocilizumaba (TCZ), inhibitora IL-6, daje odlične rezultate pri induciranju remisije, smanjenju pojave relapsa i sniženju kumulativne doze steroida (1 – 5). Ipak, pojedina pitanja o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti TCZ-a pri liječenju GCA i dalje su neriješena, uključujući njegovu ulogu u sprječavanju sljepoće i povišenom riziku od perforacije donjega gastrointestinalnog trakta (1). U rujnu 2017. Europska je komisija odobrila TCZ za liječenje GCA (2). Još nisu objavljene bitne popratne studije o učinku ovog lijeka, ali objavljeno je nekoliko prikaza bolesnika u kojima se raspravlja o prije navedenim pitanjima. U jednom od prikaza bolesnika kao moguće nuspojave ističu se hipofibrinogenemija, koja može povisiti rizik

Apart from TCZ as a steroid-sparing agent, other possibilities are being investigated, including ustekinumab, a human IgG1 kappa monoclonal antibody, which has also shown initial good results, but further investigation is required (3, 5). Studies are also already underway or planned for anakinra and gevokizumab (IL-1 $\beta$  inhibitor), rituximab (B cell depletion), and baricitinib (Janus kinase [JAK] inhibitor) (3).

As of March 2018, the Croatian Society for Rheumatology has recommended TCZ for GCA in disease relapse, in refractory disease where GCs could not be successfully tapered, and as an initial treatment in patients with comorbidities or at high risk (9). These recommendations describe refractory disease in patients where the initial GC dose could not be tapered after 4 to 6 weeks of treatment, or in patients who remained on a dose of prednisone over 0.2 mg/kg/day after 6 months, or on a dose over 0.1 mg/kg/day (9) after 12 months. TCZ can be considered as an initial treatment in patients with unregulated hypertension or diabetes, cardiovascular comorbidity, severe osteoporosis, glaucoma, a history of ulcer disease, or at high risk of developing side effects of GC use (9).

In our center, GCA is diagnosed approximately 4–5 times a year, and currently about 20–25 patients with GCA are being managed. TCZ was indicated in the three patients with refractory disease and comorbidities presented below.

### CASE SERIES

Clinical characteristics and treatment summary of the patients are shown in Table 1.

The first patient, a 66-year-old female, presented with fever 40° C, and left-sided headache over the previous month, in July 2018. The patient had prior diagnoses of asthma and arterial hypertension. She was referred to a neurologist by her family doctor, having been previously examined by a pulmonologist for a respiratory tract infection and treated with antibiotics. Laboratory workup showed elevated C-reactive protein (CRP) (169 mg/L), and brain computed tomography (CT) showed no notable pathology. Upon excluding neurological disease, the neurologist referred the patient to an infectologist, and subsequently to a rheumatologist who discovered the patient also complained of vision loss. Temporal arteritis was immediately suspected, and the patient was hospitalized for treatment and further workup. The patient received an initial dose of methylprednisone 80 mg. On the following day, the patient was seen by a neuroophthalmologist, and visual field testing showed signs of optic neuropathy. General workup, including routine chest X-ray and abdominal ultrasound, along with more specific tests including color Doppler ultrasound of the temporal arteries and magnetic resonance imaging (MRI) of

od krvarenja, te neutropenija i trombocitopenija, iako su to rijetke nuspojave (6). U drugom se prikazu opisuje reaktivacija tuberkuloze sa smrtnim posljedicama u pacijenta koji je bolovao od GCA i liječio se primjenom TCZ-a, premda je prvotni rezultat njegova testa za probir bio negativan (7). Također, dokazana je uloga TCZ-a u induciranju kožnog oblika sarkoidoze u pacijenta koji boluje od GCA, iako je to prethodno prikazano u oboljelih od reumatoidnog artritisa što su primili TCZ (8).

Osim primjene TCZ-a kao sredstva s poštudnim učinkom na primjenu steroida, istražuju se i druge mogućnosti, uključujući i primjenu ustekinumaba, ljudskog IgG1 kapa-monoklonskog protutijela, koje je također pokazalo dobre rezultate pri prvoj primjeni, ali iziskuje daljnja istraživanja (3, 5). Trenutačno se planiraju ili već provode studije o učinku anakinre i gevokizumaba (inhibitor IL-1 $\beta$ ), rituksimaba (deplecija B-stanica) te baricitiniba (inhibitor Janusove kinaze – JAK) (3).

Od ožujka 2018. Hrvatsko reumatološko društvo preporučuje primjenu TCZ-a u pacijenata oboljelih od GCA kod kojih je došlo do pojave relapsa, i to pri refraktornim bolestima u kojima se doza GK ne može sniziti, te kao inicijalnu terapiju u pacijenata s komorbiditetima ili visokorizičnih pacijenata (9). U ovim preporukama opisuju se i pacijenti s refraktornim bolestima u kojih se inicijalna doza GK nije mogla sniziti nakon 4 do 6 tjedana liječenja, zatim pacijenti u kojih se i poslije 6 mjeseci primjenjivala doza prednizona viša od 0,2 mg/kg/dan, kao i oni kojima se nakon 12 mjeseci davala doza viša od 0,1 mg/kg/dan (9). TCZ se može razmatrati kao inicijalna terapija u pacijenata s nereguliranom hipertenzijom ili dijabetesom, kardiovaskularnim komorbiditetima, teškim oblikom osteoporoze, glaukomom, kao i u onih s poviješću čireva ili za koje postoji visok rizik od pojave nuspojava zbog primjene GK (9).

U našem KBC-u dijagnoze arteritisa divovskih stanica postavljaju se 4 – 5 puta na godinu, a trenutačno liječimo 20 – 25 pacijenata koji boluju od GCA. U ovom radu prikazujemo tri naše pacijentice kojima je propisan TCZ, a bolovale su od refraktornih bolesti i komorbiditeta.

### PRIKAZI BOLESNICA

Sažetak kliničkih obilježja i liječenja pacijentica prikazani su u tablici 1.

U prvom prikazu radilo se o 66-godišnjoj pacijentici koja je na liječenje pristigla u srpnju 2018. sa simptomima vrućice od 40 °C i glavoboljom u lijevom dijelu glave što je trajala otprije mjesec dana. Pacijentici su u prošlosti dijagnosticirane astma i arterijska hipertenzija. Neurologu ju je uputio liječnik obiteljske medicine. Pacijenticu je prethodno pregledao pulmolog zbog in-

the aortic arch and its branches, did not show significant pathology. Densitometry verified the presence of osteoporosis. Due to progression of vision loss, in collaboration with a neuroophthalmologist the patient received pulses of methylprednisone 1,000 mg over three days with tapering, which resulted in significant regression of symptoms and normalization of CRP (2.4 mg/L). The patient was discharged on oral methylprednisone 56 mg with a tapering scheme, and ibandronic acid along with calcium and vitamin D for osteoporosis.

During follow-up the patient was stable until September, when she presented with leg weakness and numbness in the left leg. Due to the earlier diagnosis of osteoporosis and GC treatment, the patient was hospitalized for further assessment of possible vertebral fractures. MRI of the lumbosacral spine showed multiple vertebral compression fractures from L2 to L4, confirming the earlier suspicion. The patient was started on teriparatide and pain medication for osteoporosis with vertebral fractures, and discharged on prednisone 30 mg. Initiation of TCZ was planned as an alternative treatment due to the higher dose of GC and progression of osteoporosis with vertebral fractures. In October the patient was started on TCZ 162 mg subcutaneously (SC) once weekly, with a GC tapering scheme. She was followed up by a rheumatologist and neuroophthalmologist. As of November 2019, she has remained on TCZ, stable, without relapse or any serious side effects except for recent minor neutropenia, due to which the TCZ dosage has been reduced to bi-weekly application.

The second patient, an 81-year-old female, presented with right-sided vision loss and temporomandibular joint pain in March 2018. The patient had previously been diagnosed with cervical discopathy, arterial hypertension, and glaucoma. She was referred to hospital by her general ophthalmologist. She was examined by a neuroophthalmologist, and visual field testing confirmed optic neuropathy. Laboratory test results showed elevated CRP (102.1 mg/L). Temporal arteritis was diagnosed, and pulses of methylprednisone 1,000 mg were started. The following day, temporary artery ultrasound was performed showing arterial wall thickening of the right temporal artery. Temporal artery biopsy was suggested, but rejected by the patient. On the third day, the patient was hospitalized due to poor general condition. She was treated and observed over six days, then discharged on oral methylprednisone 64 mg with a tapering scheme. During follow-up, the patient was referred to a rheumatologist who hospitalized her for further investigation. As a part of additional work-up, a routine abdominal ultrasound was performed, which was insignificant apart from gallstones. MRI cranial angiography was normal. Rheuma factor (RF),

fekcije respiratornog trakta te joj je propisao antibiotike. Laboratorijska obrada pokazala je povišen C-reaktivni protein (CRP) (169 mg/L), a računalna tomografija (CT) mozga nije pokazala znatnu patologiju. Nakon isključenja mogućnosti neurološke bolesti neurolog je pacijenticu uputio na pregled infektologu, a zatim reumatologu koji je otkrio da pacijentica ima i simptom gubitka vida. Odmah se posumnjalo na dijagnozu temporalnog arteritisa, a pacijentica je hospitalizirana radi liječenja i daljnje obrade. Pacijentica je primila inicijalnu dozu metilprednizona od 80 g. Sljedećeg dana pacijenticu je pregledao neurooftalmolog, podvrgnuta je ispitivanju vidnog polja te je otkriveno da pokazuje znakove optičke neuropatije. Opća obrada, koja je uključivala rutinsko rendgensko snimanje prsnog koša i ultrazvuk abdomena zajedno sa specifičnijim testovima poput ultrazvučnog snimanja temporalnih arterija obojenim doplerom i magnetsku rezonanciju (MR) luka aorte i njegovih grana, nije pokazala bitnu patologiju. Također, pacijentici je napravljena denzitometrija koja je pokazala znakove osteoporoze. U dogovoru s neurooftalmologom pacijentica je zbog uznapredovala gubitka vida primila pulsnu dozu metilprednizona od 1000 mg tijekom 3 dana, s postupnim sniženjem doze, što je rezultiralo znatnom regresijom simptoma i normalizacijom CRP-a (2,4 mg/L). Pacijentica je otpuštena s bolničkog liječenja s uputom da oralnim putem uzima metilprednizon u dozi od 56 mg i prati plan postupnog sniženja doze te da uzima ibandronatnu kiselinu, kalcij i vitamin D za osteoporoze.

Na kontrolnom pregledu utvrđeno je da je pacijentica stabilna. No, u rujnu su se pojavili simptomi poput slabosti u nogama i osjećaja utrnuća lijeve noge. Na temelju prije postavljene dijagnoze osteoporoze i liječenja GK-om pacijentica je hospitalizirana radi daljnje obrade, a zbog sumnje na moguće prijelome kralježaka. MR-om lumbalno sakralne kralježnice otkriveni su višestruki kompresivni prijelomi kralježaka L2 do L4, čime je potvrđena prethodna sumnja. Pacijentica je stavljena na terapiju teriparatidom i analgeticima za osteoporoze s prijelomima kralježaka te je otpuštena s bolničkog liječenja s uputom da uzima prednizon u dozi od 30 mg. Inicijalna terapija TCZ-om planirana je kao alternativna terapija zbog visoke doze GK i uznapredovale osteoporoze s prijelomima kralježaka. Pacijentica je u listopadu podvrgnuta terapiji TCZ-om u dozi od 162 mg koju je primala supkutano, jedanput na tjedan, u skladu s praćenjem plana postupnog sniženja doze GK. Pacijenticu su na kontrolnim pregledima pregledali reumatolog i neurooftalmolog, a od studenoga 2019. prima terapiju TCZ-om, stabilna je, bez pojave relapsa ili teških nuspojava, osim nedavne pojave blage neutropenije zbog koje je primjena doze TCZ-a snižena na jedanput svaka dva tjedna.



anti-cyclic citrullinated peptide (CCP), anti-nuclear antibodies (ANA), extractable nuclear antigen (ENA), and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were negative. Densitometry confirmed osteoporosis. The patient was discharged on methylprednisone 40 mg and ibandronic acid, calcium, and vitamin D for osteoporosis.

The patient was further followed by a rheumatologist and neuroophthalmologist, but the GC dose could not be tapered below 32 mg without symptoms worsening, specifically that of left-sided vision loss, and since the patient was basically blind in the right eye, this was unacceptable. In July, the patient was considered for TCZ treatment by her rheumatologist. In October, after essential workup for biologic treatment, she was started on TCZ 162 mg SC once weekly. In the following months, TCZ was administered without any remarkable side effects, with regular check-ups by a rheumatologist and neuroophthalmologist, and GC was successfully tapered. As of November 2019, the patient has been stable on TCZ and methylprednisone 2 mg.

The third patient was an 83-year-old female followed by a rheumatologist since 2013 for RPM on methylprednisone, varying between 2 and 8 mg. The patient had previous diagnoses of arterial hypertension and glaucoma, and later developed osteoporosis, along with vertebral compression fractures, and cervical and lumbar discopathy. In March 2017 the patient was seen by a neurologist for neck pain which radiated to the occipital and parietal regions of the head as well as the mandible. She also complained of difficulty swallowing and left-sided ear pain. She had elevated CRP (120.6 mg/L). The patient was then referred to a rheumatologist who increased the methylprednisone dosage to 12 mg daily with a tapering scheme. During follow-up 2 weeks later she was clinically better, but symptoms worsened when the GC dose was tapered to 4 mg. At this point the patient was hospitalized for treatment and further workup under suspicion of temporal arteritis. An initial dose of methylprednisone 80 mg was administered. Routine chest X-ray and abdominal ultrasound, color Doppler ultrasound of the temporal, carotid, and vertebral arteries, and CT aortography were performed, and did not show any significant pathology. The neuroophthalmologist exam did not reveal optic neuropathy. RF, anti-CCP, ANA, ENA, and ANCA were negative. The patient was discharged on oral methylprednisone 32 mg with a tapering scheme, along with calcium and vitamin D for osteoporosis, as she did not tolerate alendronic acid and tetraparatide, which she had been taking previously. The patient was followed by a rheumatologist and remained stable on methylprednisone 4 mg. She was hospitalized in May 2018 for physical rehabilitation.

Drugi je prikaz 81-godišnje pacijentice koja je na liječenje stigla u ožujku 2018. sa simptomima gubitka vida u desnom oku i bolima u temporomandibularnom zglobo. Pacijentici su prije dijagnosticirani cervikalna diskopatija, arterijska hipertenzija i glaukom. Njezin oftalmolog uputio ju je na bolnički pregled. Ondje ju je pregledao neurooftalmolog, a ispitivanjem vidnog polja potvrđena je dijagnoza optičke neuropatije. Rezultati laboratorijskog ispitivanja otkrili su povišen CRP (102,1 mg/L). Pacijentici je dijagnosticiran temporalni arteritis i stavljena je na terapiju pulsnom dozom metilprednizona od 1000 mg. Sljedećeg dana napravljen je ultrazvuk temporalnih arterija na kojem je otkriveno zadebljanje arterijske stijenke u desnoj temporalnoj arteriji. Predložena je biopsija temporalne arterije, ali pacijentica je odbila podvrgnuti se tom postupku. Trećeg je dana pacijentica hospitalizirana zbog lošeg općeg stanja. Liječenje i praćenje stanja pacijentice trajali su šest dana, a zatim je otpuštena s bolničkog liječenja s uputom da oralnim putem uzima metilprednizon u dozi od 64 mg te da prati plan postupnog sniženja doze. Na kontrolnom pregledu pacijentica je upućena reumatologu koji je donio odluku o njezinoj hospitalizaciji radi obavljanja daljnjih pretraga. Kao dio dodatne obrade napravljen je rutinski ultrazvuk abdomena koji, osim otkrivanja žučnih kamenaca, nije dao nikakve bitne rezultate. MR kranijalna angiografija nije pokazala znatnija odstupanja. Reumatoidni faktor (RF), antitijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP), antinuklearna antitijela (ANA), antitijela na ekstrahirani nuklearni antigen (ENA) i antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA) bili su negativni. Densitometrijom potvrđena je osteoporoza. Pacijentica je otpuštena s bolničkog liječenja s uputom da uzima metilprednizon u dozi od 40 mg te ibandronatnu kiselinu, kalcij i vitamin D za osteoporozu.

Pacijenticu su na kontrolnim pregledima pregledali reumatolog i neurooftalmolog, ali dozu GK nije se moglo sniziti ispod 32 mg bez pogoršanja simptoma, osobito gubitka vida u lijevom oku, jer je pacijentica bila gotovo slijepa na desno oko. Reumatolog je u srpnju počeo razmatrati da pacijenticu liječi primjenom TCZ-a. U listopadu je stavljena na terapiju TCZ-om u dozi od 162 mg koju je primala supkutano, jedanput na tjedan, nakon obvezatne obrade za biološko liječenje. Tijekom sljedećih nekoliko mjeseci terapija TCZ-om primjenjivala se bez pojave znatnih nuspojava te uz redovite preglede reumatologa i neurooftalmologa, a doza GK uspješno je snižena. Od studenoga 2019. pacijentica je stabilna i uzima terapiju TCZ-om i metilprednizonom u dozi od 2 mg.

Treći i posljednji u seriji jest prikaz 83-godišnje pacijentice koja je od 2013. godine odlazila na kontrolne preglede reumatologu zbog reumatske polimijalgije (PRM) te joj je propisana terapija metilprednizonom u

In March 2019, taking into consideration the patient's comorbidities and persistent GC use, TCZ was considered as an alternative GCA treatment option. Pre-biologic workup yielded a positive quantiferon test, and the patient was started on prophylactic isoniazid, followed by TCZ at the end of April 2019. The patient quickly developed neutropenia, and her liver enzymes became elevated, which could have been due to TCZ or isoniazid. As such, both drugs were discontinued as early as June 2019, after which the laboratory results normalized. The patient has remained stable on methylprednisone 4 mg, and is being routinely followed by a rheumatologist.

## DISCUSSION

The three patients discussed in this case series from our center all presented with similar symptoms highly suggestive of GCA. The first two patients with vision loss along with other symptoms which fall within the domain of GCA (headache, jaw claudication, fever) were highly convincing, and therefore a temporal artery biopsy was not performed, as is common practice in our center, was not performed. Although temporal artery biopsy is still the gold standard for diagnosis, it seems that many centers, including ours, are moving more towards non-invasive imaging techniques, namely ultrasound, as opposed to biopsy. The third patient developed typical symptoms of GCA after an established diagnosis of RPM, and the association between these entities is well-known. It is worthy to emphasize that these patients, due to the nonspecific symptoms, are frequently referred to one or even two other specialists before reaching a rheumatologist. All patients were treated with GCs, the first two with pulses of large doses due to the expressed vision loss, and especially the second patient who had already lost vision in the right eye. As described in the case presentations, the patients were also evaluated for additional large vessel involvement, autoimmune disease, and paraneoplastic syndrome, but only temporal arteritis was found, along with osteoporosis that required treatment. All three cases, taking into consideration the high GC dose or long-term GC use as well as the risk factors including osteoporosis and glaucoma, warranted alternative steroid-sparing treatment. The first two patients have shown favourable clinical results on TCZ, effectively reducing or eliminating GC use, and remaining in remission for over a year, without relapse or serious side effects other than for the recent minor neutropenia in one patient. Unfortunately, the third patient developed neutropenia almost immediately, leading to discontinuation of the drug. Still, two high-risk GCA patients have been successfully treated with TCZ, and likely there will be more candidates in the future.

dozama od 2 do 8 mg. Pacijentici su prije dijagnosticirani arterijska hipertenzija i glaukom, a poslije su se u nje razvile i osteoporoza s kompresivnim prijelomima kralježaka te cervikalne i lumbalne diskopatije. U ožujku 2017. pacijenticu je pregledao neurolog zbog boli u vratu koje su zatim prešle u područje glave, okcipitalnog i tjemenog režnja te mandibule. Pacijentica se žalila i na teškoće pri gutanju i bol u lijevom uhu. Imala je i povišen CRP (120,6 mg/L). Upućena je na pregled reumatologu koji je povisio dozu metilprednizona na 12 mg na dan uz praćenje plana postupnog sniženja doze. Dva tjedna poslije, na kontrolnom pregledu, pacijentica se klinički osjećala bolje, ali došlo je do pogoršanja simptoma nakon sniženja doze GK na 4 mg. Pacijentica je tada hospitalizirana radi liječenja i daljnje obrade, pod sumnjom pojave temporalnog arteritisa. Primila je inicijalnu dozu metilprednizona od 80 mg. Napravljene su rutinsko rendgensko snimanje prsnog koša i ultrazvuk abdomena, ultrazvučno snimanje obojenim doplerom temporalnih, karotidnih i vertebralnih arterija i CT aortografija. Nijedna od navedenih pretraga nije otkrila znatnu patologiju. Neurooftalmološkim pregledom nije ustanovljena optička neuropatija. RF, anti-CCP, ANA, ENA i ANCA bili su negativni. Pacijentica je otpuštena s bolničkog liječenja s uputom da oralnim putem uzima metilprednizon u dozi od 32 mg uz praćenje plana postupnog sniženja doze te da uzima kalcij i vitamin D za osteoporozu jer je imala intoleranciju na alendronatnu kiselinu i teriparatid koje je prije uzimala. Na kontrolnim pregledima pregledavao ju je reumatolog te joj je stanje bilo stabilno za vrijeme uzimanja terapije metilprednizonom u dozi od 4 mg. Hospitalizirana je u svibnju 2018. radi fizikalne rehabilitacije.

S obzirom na pacijentičine komorbiditete i stalnu primjenu GK, u ožujku 2019. počeo se razmatrati TCZ kao alternativna opcija liječenja GCA. Predbiološkom obradom dobiveni su pozitivni rezultati kvantiferonskog testa, pacijentici je propisano profilaktičko uzimanje izonijazida, a zatim je, krajem lipnja 2019., podvrgnuta terapiji TCZ-om. Ubrzo nakon toga u pacijentice su se pojavile neutropenija i povišene vrijednosti jetrenih enzima, što je moglo biti uzrokovano primjenom TCZ-a ili izonijazida. U lipnju 2019. prekinuto je davanje obaju lijekova, a nakon toga laboratorijski su testovi pokazali rezultate u okviru normale. Pacijentica je trenutačno stabilna, prima terapiju metilprednizonom u dozi od 4 mg te odlazi na kontrolne preglede reumatologu.

## RASPRAVA

Tri pacijentice prikazane u ovom radu liječene su u našem KBC-u, a sve su pokazivale slične simptome koji su upozoravali na pojavu GCA. Prve dvije pacijentice imale su simptome gubitka vida i druge simptome

Other centers in Croatia have reported similar positive experiences in treating GCA with TCZ. A recent case series from the University Hospital Center Zagreb reports a total of 7 patients diagnosed with GCA, presenting with similar symptoms like our patients but with a greater emphasis on headache and RPM, having been successfully treated with TCZ with no relapses or side effects (10). A separate, interesting report from the same center describes two cases of rheumatoid arthritis patients on etanercept developing GCA, one of which was successfully treated with TCZ (11). The Clinical Hospital Dubrava reports treating 13% of GCA patients with TCZ, but the report only lists the characteristics of GCA patients over the previous 10 years and does not go into more detail on the topic of TCZ treatment, although one case was described in another report (12, 13). That case report describes a 69-year-old patient who presented with fever and high inflammatory markers, and was diagnosed with GCA after imaging showed inflammation of the carotid arteries and aorta (13). Since the patient was still showing signs of active disease after a year on GCs, TCZ was started and complete remission was achieved after three months (13). The further outcome has not been reported.

## CONCLUSION

The positive experiences presented here, albeit on a small case series, of treating GCA patients at high risk for GC treatment with the alternative TCZ, contribute to the current recommendations. Additionally, these data support the evidence of TCZ as an effective steroid-sparing drug for patients with GCA, especially those with refractory disease or at risk, such as patients with glaucoma and osteoporosis with vertebral fractures. Our initial experience with TCZ is good, and likely there will be more cases in the future.

**ACKNOWLEDGEMENTS:** Mladen Defranceschi, Tatjana Zekić, Tamara Mišljenović Vučerić

**CONFLICT OF INTEREST STATEMENT:** Authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES / LITERATURA

1. Rinden T, Miller E, Nasr R. Giant cell arteritis: An updated review of an old disease. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2019;86(7):465–72. Dostupno na: <https://www.mdedge.com/ccjm/article/203524/vascular/giant-cell-arteritis-updated-review-old-disease>. [Pristupljeno: 23. listopada 2019.].
2. Uppal S, Hadi M, Chhaya S. Updates in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019;19(9):68. Dostupno na: <https://link.springer.com/>

koji su karakteristični za GCA (glavobolja, klaudikacija čeljusti, vrućica) te je kod njih sve upućivalo na tu dijagnozu. Stoga nije bilo potrebno da budu podvrgnute biopsiji temporalne arterije, koja se obično ne izvodi u našem KBC-u. Iako se biopsija temporalne arterije još smatra zlatnim standardom za postavljanje dijagnoze, čini se da se mnoge zdravstvene ustanove, uključujući i naš KBC, sve više okreću neinvazivnim tehnikama snimanja, poglavito ultrazvuku. U treće pacijentice s već dijagnosticiranom reumatskom polimijalgijom (RPM) razvili su se tipični simptomi GCA, što je potvrdilo već dobro poznatu povezanost ovih dviju bolesti. Valja naglasiti da se ovi pacijenti, s obzirom na nespecifične simptome, često upućuju na pregled jednom ili čak dvama specijalistima prije nego što budu upućeni na pregled reumatologu. Sve su pacijentice liječene primjenom GK; prve dvije pacijentice primile su visoke pulsne doze zbog izrazita gubitka vida, što je bilo osobito izraženo u druge pacijentice koja je već izgubila vid u desnom oku. Sve su pacijentice pregledane i napravljen je probir drugih velikih krvnih žila, autoimunskih bolesti i paraneoplastičnog sindroma, ali otkriven je samo temporalni arteritis s osteoporozom koju je trebalo liječiti. S obzirom na visoke doze GK ili njegovu dugoročnu uporabu i faktore rizika, uključujući osteoporozu i glaukom, svim je trima pacijentica-ma trebalo uvesti alternativnu pošteđnu steroidnu terapiju. Primjenom terapije TCZ-om u prve su dvije pacijentice dobiveni dobri klinički rezultati, čime se učinkovito snizila doza GK ili se terapija GK-om potpuno prekinula te su pacijentice bile u stanju remisije dulje od godine dana, bez pojave relapsa ili teških nuspojava, osim nedavne pojave blage neutropenije u jedne pacijentice. Nažalost, kod treće se pacijentice neutropenija pojavila gotovo odmah, zbog čega je trebalo prekinuti terapiju ovim lijekom. No, druge dvije visokorizične pacijentice koje su bolovale od GCA imale su uspješne rezultate liječenja TCZ-om, a u budućnosti se očekuje i više potencijalnih kandidata za primjenu ovog lijeka.

I drugi klinički bolnički centri u Hrvatskoj objavili su izvještaje u kojima iznose pozitivna iskustva pri primjeni TCZ-a u liječenju GCA. U nedavno provedenoj seriji prikaza bolesnika koju je objavio Klinički bolnički centar Zagreb navodi se liječenje ukupno 7 pacijenata kojima je dijagnosticiran GCA i koji su pokazivali slične simptome kao i naše pacijentice, s većim naglaskom na glavobolju i PRM, a primjenom TCZ-a u tih pacijenata dobiveni su uspješni rezultati, bez pojave relapsa ili nuspojava (10). Drugi zanimljivi izvještaj također je objavio Klinički bolnički centar Zagreb: u njemu se prikazuju dva pacijenta koji boluju od reumatoidnog artritisa, liječeni su etanerceptom i u kojih je došlo do pojave GCA, a kod jednoga su postignuti uspješni rezultati liječenja nakon primjene TCZ-a (11).



- article/10.1007%2Fs11910-019-0982-3. [Pristupljeno: 23. listopada 2019.].
3. Al-Mousawi AZ, Gurney SP, Lorenzi AR, Pohl U, Dayan M, Mollan SP. Reviewing the pathophysiology behind the advances in the management of giant cell arteritis. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2019;8(2):177–93. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40123-019-0171-0>. [Pristupljeno: 11. studenoga 2019.].
  4. Hellmich B, Agueda A, Monti S i sur. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019. Dostupno na: <https://ard.bmj.com/content/early/2019/08/03/annrheumdis-2019-215672.long>. [Pristupljeno: 28. listopada 2019.].
  5. Low C, Conway R. Current advances in the treatment of giant cell arteritis: the role of biologics. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2019;11:1759720X19827222. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X19827222>. [Pristupljeno: 23. listopada 2019.].
  6. Uskudar Cansu D, Demirtas E, Andic N, Uskudar Teke H, Korkmaz C. Is it required to routinely check fibrinogen level in patients with rheumatic diseases on tocilizumab? Case-based review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2019;39(4):743–50. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00296-019-04268-x>. [Pristupljeno: 26. prosinca 2019.].
  7. Kherani I, Chin C, Kherani RB, Kherani F. Refractory giant cell arteritis on prednisone and tocilizumab: improvement with subsequent tuberculosis reactivation. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2019;54(4):e192–4. Dostupno na: [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(18\)30640-9/fulltext](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(18)30640-9/fulltext). [Pristupljeno: 26. prosinca 2019.].
  8. Del Giorgio R, Iodice A, Mangas C, Gabutti L. New-onset cutaneous sarcoidosis under tocilizumab treatment for giant cell arteritis: a quasi-paradoxical adverse drug reaction. Case report and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2019;11:1759720X19841796. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X19841796>. [Pristupljeno: 26. prosinca 2019.].
  9. Mišljenje o primjeni tocilizumaba u liječenju bolesnika s arteritisom divovskih stanica radne skupine Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a [Internet]. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo; 17. ožujka 2018. Dostupno na: [http://reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Misljenje\\_o\\_primjeni\\_tocilizumaba](http://reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Misljenje_o_primjeni_tocilizumaba). [Pristupljeno: 28. listopada 2019.].
  10. Bosnić D, Sentić M, Mayer M i sur. Tocilizumab u liječenju bolesnika s arteritisom divovskih stanica – Serija bolesnika iz KBC-a Zagreb. *Reumatizam* [Internet]. 2019;66(1):19. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/227049>. [Pristupljeno: 26. prosinca 2019.].
  11. Bosnić D, Sentić M, Čubeić D, Padjen I, Anić B. Arteritis divovskih stanica u dva bolesnika liječena inhibitorima TNF-alfa. *Reumatizam* [Internet]. 2019;66(1):33. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/227050>. [Pristupljeno: 26. prosinca 2019.].
  12. Sutić A, Čulo M-I, Gudelj Gračanin A i sur. Klinička obilježja, dijagnoza i liječenje bolesnika s arteritisom divovskih stanica u Kliničkoj bolnici Dubrava. *Reumatizam* [Internet]. 2019;66(1):28–9. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/227049>. [Pristupljeno: 26. prosinca 2019.].
  13. Golob M, Gudelj Gračanin A, Tičinović N, Morović-Vergles J. Tocilizumab u arteritisu divovskih stanica: Prikaz bolesnika. *Reumatizam* [Internet]. 2019;66(1):33. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/227050>. [Pristupljeno: 26. prosinca 2019.].

Klinička bolnica Dubrava objavila je izvještaj u kojem navodi da se primjenom TCZ-a liječilo 13% pacijenata oboljelih od GCA. No, u tom izvješću spominju samo značajke pacijenata koji su bolovali od GCA i liječili se u toj bolnici tijekom posljednjih 10 godina, a ne iznose detaljan opis liječenja TCZ-om, iako je upravo takav slučaj opisan u drugom izvješću (12, 13). U prikazu bolesnika opisuje se 69-godišnji pacijent sa simptomima vrućice i povišenim upalnim markerima kojemu je GCA dijagnosticiran nakon što je snimanjem otkrivena upala karotidnih arterija i aorte (13). Poslije godine dana terapije GK-om pacijent je i dalje pokazivao znakove aktivne bolesti pa je stavljen na terapiju TCZ-om, čime je nakon tri mjeseca postignuto stanje potpune remisije (13). Daljnji rezultati nisu navedeni.

## ZAKLJUČAK

Premda se radi o malenom broju bolesnika, prije navedena pozitivna iskustva u primjeni alternativnog lijeka TCZ-a pri liječenju pacijenata koji boluju od GCA i za koje postoji visok rizik od pojave nuspojava zbog uzimanja GK uvelike pridonose trenutnim preporukama za primjenu tog lijeka. Isto tako, prethodno navedeni podatci govore u prilog dokazima o TCZ-u kao učinkovitom poštenom steroidnom lijeku za pacijente koji boluju od GCA, a osobito za one s refrakturnim bolestima ili visokorizične pacijente poput onih s glaukomom ili osteoporozom s prijelomima kralježaka. Naše prvotno iskustvo s primjenom TCZ-a dobro je, a vjerujemo da će u budućnosti biti i više pozitivnih iskustava s ovim lijekom.

**ZAHVALE:** Mladen Defranceschi, Tatjana Zekić, Tamara Mišljenović Vučerić

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.