

# Kæmpecellearterit & polymyalgia reumatika

## National behandlingsvejledning

---

### Udarbejdet for dansk reumatologisk selskab af:

Ib Tønder Hansen (formand) (1), Berit Dalsgaard Nielsen (1), Kresten Krarup Keller (2), Uffe Døhn (3), Dzenan Masic (Danbio indikatorer) (2,6), Mette Yde Matthiesen (2), Salome Kristensen (4), Stavros Chrysidis (5), Katrine Hindborg Gade (1).

1. Reumatologisk Afdeling U, Aarhus Universitetshospital
2. Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg
3. Videnscenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet, Glostrup.
4. Reumatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
5. Reumatologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus – Esbjerg
6. Reumatologisk Afdeling C, Odense Universitetshospital

Godkendt d. Xx.xx.xxxx

Næste udgave senest oktober 2022

Ansvarlig for løbende revidering af dokumentet er Ib Tønder Hansen (formand) i samarbejde med Berit Dalsgaard Nielsen (tovholder), baseret på konsensus i GCA NBV-gruppen.

## Indholdsfortegnelse

<b>Indledning</b> .....	<b>4</b>
Terminologi, diagnoseafgrænsning og diagnosekoder .....	4
<b>Diagnose: klinisk præsentation</b> .....	<b>5</b>
Klinisk præsentation: C-GCA og/eller LV-GCA .....	8
Klinisk præsentation: PMR .....	8
<b>Diagnostiske tests</b> .....	<b>10</b>
Diagnostiske tests: GCA .....	10
Diagnostiske tests: PMR .....	10
<b>Immunosuppressiv behandling</b> .....	<b>12</b>
Immunosuppressiv behandling: GCA .....	12
<i>Nydiagnosticeret GCA</i> .....	14
<i>Relaps GCA</i> .....	16
Immunosuppressiv behandling: PMR .....	17
<i>Nydiagnosticeret PMR</i> .....	17
<i>Relaps PMR</i> .....	17
Immunosuppressiv behandling på medicinsk præparat niveau .....	18
<i>Prednisolon</i> .....	18
<i>Tocilizumab</i> .....	18
<i>Methotrexat</i> .....	19
<i>Andre adjuverende immunosuppressiva - med begrænset anbefaling</i> .....	19
<i>Adjuverende immunosuppressiva som ikke anbefales GCA</i> .....	19
<b>Monitorering af GCA/PMR samt komorbiditet i behandlingsforløbet</b> .....	<b>20</b>
<i>Relaps hos patienter med GCA/PMR</i> .....	20
<i>Komplikationer ved GCA/PMR</i> .....	20
<i>Risikofaktorer for komplikationer og bivirkninger til GK behandling<sup>3</sup></i> .....	21
<i>Risikovurdering i relation til TCZ behandling</i> .....	21
<b>Supplerende medicin mod GCA komplikationer og GK bivirkninger</b> .....	<b>21</b>
<i>Osteoporose forebyggelse/behandling</i> .....	21
<i>Tromboseprofylakse med acetylsalicylsyre (ASA)</i> .....	21
<i>Proton pumpe hæmmer (PPI)</i> .....	22
<b>Prognose</b> .....	<b>22</b>
<b>Specialiseringsniveau for diagnostik og behandling af GCA og PMR</b> .....	<b>22</b>
GCA-enhed på hospitalsniveau: Nødvendige faciliteter og faglig ekspertise .....	22
Specialiseringsniveau: GCA.....	22
Specialiseringsniveau: PMR.....	23
<b>Referencer</b> .....	<b>25</b>
<b>Appendix: Danbio indikatorer vedr. GCA sygdom og -behandling</b> .....	<b>27</b>

## Forkortelser

aCCP	Anti-cyklisk citrullineret peptid
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Anti neutrofil cytoplasma antistof
BDU	Billeddiagnostisk undersøgelse. (Primært UL og PET-CT, men også MR-A og CT-A)
BSR	British Society of Rheumatology
C-GCA	Cranial GCA/Kraniel GCA/arteritis temporalis
CT	Computed Tomography. CT-A = CT angio
CYC	Cyclofosamid
DRS	Dansk Reumatologisk Selskab
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	The Food and Drug Administration
FDG	Fluorodeoxyglucose - brugt som præfix ved FDG-PET-CT
GK	Glukokortikoid
GCA	Giant cell arteritis/kæmpecellearteritis.
LV-GCA	Large vessel GCA/storkars-kæmpecellearteritis
MP-puls	Intravenøs methylprednisolon puls behandling
MR	Magnetisk Resonans. MR-A = MR angio
MTX	Methotrexat
NBV	National behandlingsvejledning
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PET-CT	Positron Emission Tomography - Computed Tomography
PMR	Polymyalgia reumatika
PSA	Prostata specifikt antigen
RA	Reumatoid artrit
RCT	Randomized controlled trial
RF	IgM-Reumafaktor
SLE	Systemisk lupus erythematosus
TAB	Temporal artery biopsy/arteria temporalis biopsi
TCZ	Tocilizumab
UL	Ultralyd

## Indledning

### Terminologi, diagnoseafgrænsning og diagnosekoder

Nomenklaturen for polymyalgia reumatika (PMR) er entydig i litteraturen, men det er den langt fra for kæmpecellearterit/giant cell arteritis (GCA). Det er blevet almindeligt at skelne mellem kranielt lokaliseret GCA (arteritis temporalis - C-GCA) og GCA lokaliseret til aorta og større forgreninger herfra (storkars-kæmpecellearterit eller large vessel GCA (LV-GCA)). Afhængigt af klinikken hos den enkelte patient, vil denne skulle registreres med dækkende diagnoser (PMR, C-GCA, LV-GCA). Der er dog ikke international konsensus om GCA inddelingen. ICD10 systemet har ikke præcise diagnosekoder for undertyperne, men giver dog en mulighed, som det fremgår i **tabel 1**.

<b>Tabel 1: Terminologi, diagnoseafgrænsning og diagnosekoder</b>		
<b>Nomenklatur i NBV'en</b>	<b>ICD10 Diagnosekoder og nomenklatur</b>	<b>Kommentar</b>
Polymyalgia reumatika (PMR)	M35.3 Reumatisk polymyalgi	Næppe en vaskulit. Ofte GCA-associeret
Uspecifik kæmpecellearterit med PMR	M31.5 Kæmpecellearterit med reumatisk polymyalgi	GCA uden undertyper + PMR
Kraniel kæmpecellearterit (C-GCA)	M31.5A Arteritis temporalis med reumatisk polymyalgi	GCA i kranielle arterier +/- PMR
	M31.6A Arteritis temporalis uden reumatisk polymyalgi	
Storkars kæmpecellearterit (LV-GCA)	M31.6 Anden kæmpecellearterit	GCA i aorta og/eller større forgreninger

### Baggrund og perspektivering

GCA er en primær, inflammatorisk sygdom i de store og mellemstore arterier. Den rammer fra 50 års alderen, med højeste incidens omkring 70 års alderen og er hyppigere blandt kvinder end mænd (2:1). Det er den hyppigste vaskulit med en incidens på  $18-29/10^5$  blandt  $>50$  årige. Geografisk er forekomsten højest i Nordeuropa og i særdeleshed blandt skandinaver.

Morbiditeten er betydelig, både i relation til sygdommen og dens komplikationer, men også i kraft af bivirkninger til glukokortikoid (GK) behandling<sup>1-3</sup>. Mortaliteten ved GCA rapporteres til tider, men ikke konsistent forhøjet<sup>4</sup>.

**PMR** anses *ikke* for en vaskulitsygdom, men optræder hyppigt sammen med GCA. Der er billeddiagnostiske holdepunkter for, at PMR er et syndrom med elementer af ledkapsulit, artrit, bursit, tenosynovit og entesit. PMR optræder med samme alders- og kønsfordeling samt geografiske udbredelse som GCA. Incidensen er ca. 50/10<sup>5</sup> blandt  $\geq 50$  årige i Skandinavien og højest i den 7. aldersdecade. Mortaliteten ved PMR rapporteres ikke konsistent forhøjet.

**GCA og PMR samt håndteringen af dem** er et højaktuelt fokusområde internationalt:

Sygdomskriterierne er under revision mhp. bedre diagnostisk sensitivitet og specificitet.

Nye billeddiagnostiske undersøgelser (BDU) har forbedret diagnostikken.

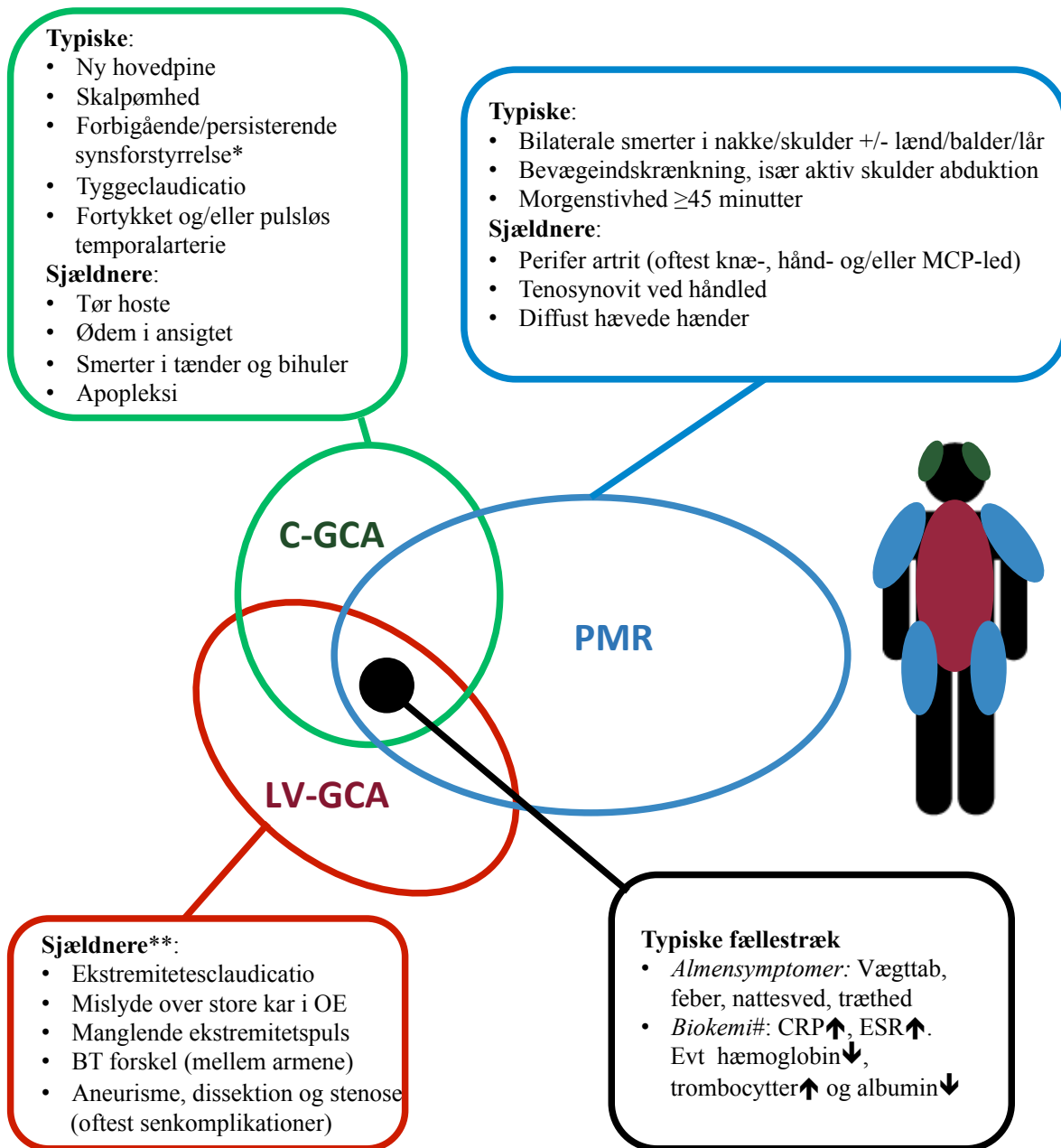
Der er et nyt behandlingstilbud til GCA. GK behandling eliminerer som regel effektivt både symptomer og fasereaktant forhøjelse. Relaps hyppigheden under GK aftrapning er beskrevet hos 50-80% af GCA patienterne, afhængigt af relaps definition og hvor hurtigt GK udtrappes. GK behandlingen er dog behæftet med bivirkninger hos op til 85% af patienterne<sup>5,6</sup>. Med GiACTA studiet er det vist, at Tocilizumab (TCZ), som adjuverende behandling til et halvt års aftrappende GK, udgør et alternativt behandlingsregime<sup>6</sup>.

Udviklingen inden for diagnostik og behandling af disse sygdomme har store konsekvenser for håndteringen af GCA og PMR i sundhedsvæsenet. Diagnostik af GCA og PMR med de nye BDU, primært UL og PET-CT, kan kun udføres på specialafdelinger i hospitalsregi med den fornødne erfaring med teknikken. Behandling af GCA og monitorering af sygdomsaktivitet i forløbet kan vidtgående også kun foregå i specialiseret hospitalsregi. Den ukomplicerede PMR patient vil kunne varetages i primærsektoren.

## Diagnose: klinisk præsentation

De kliniske symptomer ved C-GCA, LV-GCA og PMR fremgår af **figur 1 og 2**. Der er tale om syndromsygdomme uden patognomoniske kliniske eller parakliniske enkeltkomponenter. Det er det samlede symptom mønster der fører til diagnosen. De gældende klassifikationskriterier for GCA er fortsat 1990 ACR kriterierne<sup>7</sup>, som dog ikke tager højde for LV-GCA sygdommen og heller ikke for de nye BDU som diagnostiske værktøjer. Nye klassifikationskriterier er under udarbejdelse. Ved GCA vil BDU kunne styrke det diagnostiske grundlag væsentligt. Korrekt diagnose er afgørende for korrekt behandling og followup.

## Figur 1: Kliniske fænotyper: C-GCA / LV-GCA / PMR



**Figur 1: Klassiske fænotypiske symptomer og fund ved C-GCA, LV-GCA og PMR.**

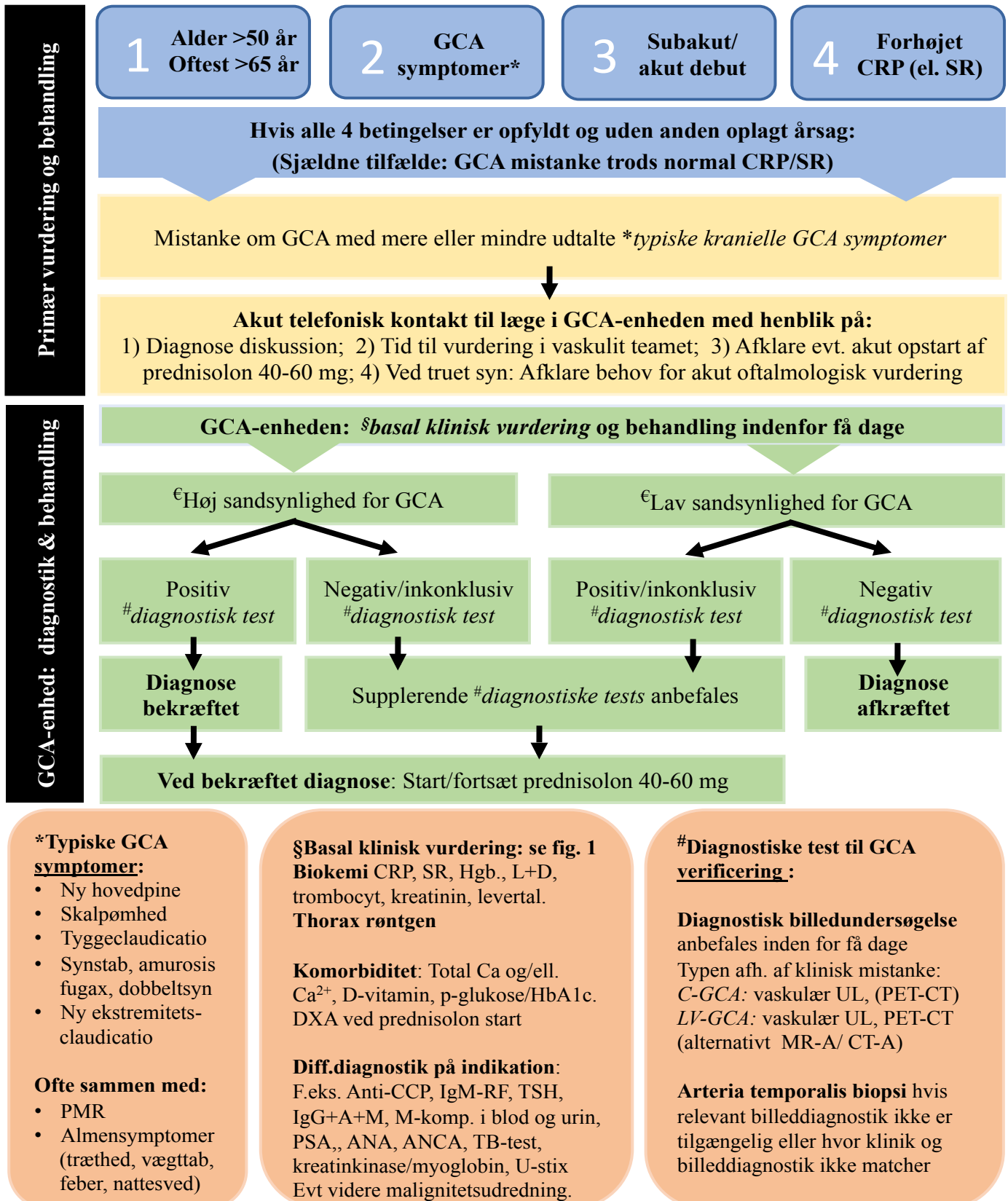
Sygdommene forekommer isoleret eller i kombination. Ca. 50% af GCA patienter har også PMR og 20-30% af PMR patienter har tillige GCA. Forekomsten af LV-GCA er ikke klarlagt.

\*Amaurosis fugax, partiel eller komplet synstab, dobbeltsyn eller mere uspecifikke synsforstyrrelser

\*\*Ekstremitetssymptomer og fund er hyppigere i OE end i UE. Vævstruende iskæmi er sjælden.

# CRP og/eller SR er kun normal hos 1-4% af GCA patienter og lidt hyppigere ved PMR. Anden bekræftelse af diagnosen tilrådes i tilfælde af normale fasereaktanter

**Figur 2: Diagnostik og initial behandling af patienter mistænkt for GCA**



**Figur 2: De 4 blå bokse øverst:** 4 obligatoriske betingelser for at mistænke GCA. **De 2 gule bokse:** Hvis alle 4 blå er opfyldt, bør patienten henvises akut/subakut til GCA-enhed på hospital. Henviseren starter evt. straks prednisolon behandling, gerne akut konfereret med læge i GCA-enheden: Altid ved mistanke om truet syn og ved \*typiske C-GCA symptomer. Ved mere tvivlsom GCA kan man vente, hvis diagnostik sker inden for få dage i GCA-enheden på hospital. 40 mg prednisolon vælges når der ikke er øjensymptomer. I GCA-enheden må prednisolon evt. startes/opretholdes i ventetiden på diagnostisk afklaring via *diagnostiske tests*. **De grønne bokse:** Diagnostisk afklaring i GCA-enhed på hospital. €Høj eller lav sandsynlighed for GCA bygger på samlet vurdering af det kliniske billede og fasereaktanterne (CRP↑ og/el SR↑). C-GCA: kraniel GCA. LV-GCA: Storkars-GCA.

## Klinisk præsentation: C-GCA og/eller LV-GCA

Der henvises til **figur 1** og **figur 2** for klinisk præsentation og eventuel prompte prednisolon behandling. Mistanken om GCA kan karakteriseres som høj eller lav ud fra klinisk og biokemisk præsentation, som kan være mere eller mindre specifik<sup>8</sup>.

GCA er en akut sygdom med risiko for iskæmiske komplikationer, herunder synstab. Risikoen for synstab er højest hos patienter med C-GCA symptomer. Ved GCA med typiske symptomer er hurtig iværksættelse af sufficient GK behandling nødvendig, og må ikke forsinkes af ventetid på endelig diagnostik. Ved tvivlsomme C-GCA symptomer uden synspåvirkning eller tyggeclaudicatio kan prednisolon behandling efter lægeskøn afvente hurtig vurdering i GCA-enheden. Formålet med at afvente med prednisolon i den situation er, at sensitiviteten af visse diagnostiske tests i GCA-enheden falder hurtigt efter påbegyndt GK behandling. Ved GCA mistanke konfereres i dagtiden på hverdage straks telefonisk med læge i GCA-enheden (**figur 2**). I weekenden især, men ofte også om aftenen på hverdage, må den læge som rejser mistanke om C-GCA som regel starte GK behandling straks og kontakte GCA-enheden næste hverdag.

## Klinisk præsentation: PMR

Se **figur 1** for klinisk præsentation. Karakteren af syndromdiagnose af PMR fremgår af **tabel 2**: 2012 EULAR/ACR klassifikationskriterierne for PMR med og uden anvendelse af muskuloskeletal UL<sup>9</sup>.

Tabel 2: Algoritme til PMR diagnosticering med og uden brug af muskulo-skeletal UL 2012 EULAR/ACR klassifikationskriterier				
3 obligatoriske betingelser for at mistænke PMR / anvende algoritmen: 1) Alder $\geq 50$ år OG 2) Uforklaret symmetrisk smerte i skulderbæltet OG 3) Uforklaret forhøjet CRP/SR				
	Klassifikationskriterie	OR (95% CI)	Points	Sensitivitet & specificitet
UDEN BRUG AF UL PMR ved $\geq 4/6$ points	Morgenstivhed >45 min	5.0	2	<b>Scoren 4</b> PMR vs. anden sygdom • Sensitivitet 72% • Specificitet 65%
	Hoftesmerte, bevægeindskrænkning	1.4	1	
	Normal RF og ACCP	5.2	2	PMR vs. skulder lidelse • Specificitet 79%
	Fravær af anden ledsmerte	2.2	1	PMR vs. reumatoid artrit • Specificitet 61%
MED BRUG AF UL PMR ved yderligere $\geq 1$ point ( $\geq 5/6$ points)	$\geq 1$ subdeltoid bursit og/eller $\geq 1$ biceps tenosynovit og/eller hævelse i $\geq 1$ skulderled OG $\geq 1$ hævet hofteled og/eller $\geq 1$ trochanter bursit	2.6	1	<b>Scoren 5</b> PMR vs. anden sygdom • Sensitivitet 71% • Specificitet 70%
	Bilateral forekomst ved UL af a) Subdeltoid bursit og/eller b) Biceps tenosynovit og/eller c) Hævelse i skulderleddene	2.1	1	PMR vs. reumatoid artrit • Specificitet 65%

Basis blodprøver: omfatter som minimum samme prøver som nævnt under GCA, **figur 2**, inkl. RF og aCCP. BDU som led i PMR diagnostikken er beskrevet nedenfor under "Diagnostiske tests" og i **tabel 2**, som også viser sensitivitet og specificitet versus forskellige differentialdiagnoser<sup>9</sup>. Vaskulær UL kan bruges til at detektere subklinisk GCA hos PMR-patienter, når GCA er lokaliseret i hoved-, hals- eller



armhulearterier, men ikke når der er tale om isoleret aorta/aortanær GCA. UL foregår efter samme anbefalinger som ved GCA mistanke, jf. figur 2

Oversigten over differentialdiagnoser i **tabel 3** (modificeret British Society of Rheumatology figur) illustrerer, hvor vanskelig PMR-diagnosen er at stille med sikkerhed<sup>10</sup>. Desuden hvilke udfordringer man står overfor under followup, når man skal vurdere sygdomsaktiviteten, eller om diagnosen skal genovervejes.

Tabel 3: PMR diagnose – og differentialdiagnoser (BSR inspireret)				
Debut symptom	Artikulær/periartikulær/ non-artikulær	Klinik / Paraklinik	Diagnose	
Proximal smerte/stivhed i skulder- og/eller hoftebælte	Inflammatorisk. morgensivhed, ledhævelse	Alle typer mulige	Alder >50 år. Symmetrisk skulder- +/- hoftebæltesmerte	PMR
		Alle typer mulige	Kranielle symptomer/fund, claudicatio i arme/ben, kar mislyde, vaskulær UL eller PET-CT positiv	Samtidig GCA
		Artikulær	Symptomer fra perifere led Led røntgen. Autoantistoffer	RA / anden artrit
		Artikulær/periartikulær	Diffust ødem af hænder/fødder	RS3PE syndrom
		Artikulær/periartikulær	Multisystem sygdom. Autoantistoffer	SLE/bindevævssygdom/vaskulit
		Non-artikulær	Muskelsvaghed. Høj kreatinkinase	Inflammatorisk myopati
	Non-inflammatorisk / infektion / neoplasi / neurologi / endokrinologi	Artikulær	Langvarig debut. Led røntgen (skulder, nakke etc)	Artrose, septisk artrit
		Periartikulær	Universel bevægeindskrænkning i skulder. UL.	Frossen skulder. Rotator cuff
		Non-artikulær/Artikulær	Pos. infektionstest. CRP/SR forhøjet. Thorax. Hudsår	Samtidig sepsis – fx UVI
		Non-artikulær (artikulær)	Positive infektionstests. Hjertermislyd. TEE. Billediagnostik – evt. PET-CT.	Okkult sepsis (hofte, muskel, hulrum, osteomyelit) Bakteriel endocardit
		Non-artikulær	Vægttab, B-symptomer, organsymptomer	Neoplasi
		Non-artikulær	Triggerpunkter. Langvarigt forløb	Fibromyalgi, kronisk smerte, depression
		Non-artikulær	TSH, PTH, D-vitamin status	Endocrinopati Metabolisk knoglesygdom
		Non-artikulær	Gradvis debut, rigiditet, slæbende gang, nedsat mimik	Parkinsonisme

## Diagnostiske tests

Forskellige parakliniske undersøgelser/tests kan styrke diagnosticeringen af PMR og GCA.

### Diagnostiske tests: GCA

**BDU** anbefales til verificering af GCA diagnosen<sup>11</sup>. Typen af BDU afhænger af: a) om det er C-GCA eller LV-GCA der mistænkes (**tabel 4**), b) tilgængelighed af og erfaring med BDU'en, c) hvornår i sygdomsforløbet BDU'en udføres.

Ved høj klinisk sandsynlighed for GCA og en positiv BDU eller ved lav klinisk sandsynlighed for GCA og en negativ BDU - kan diagnosen henholdsvis be- eller afkræftes uden yderligere diagnostiske tests, herunder TAB<sup>11</sup> (**figur 2**)

**TAB:** BDU i stedet for TAB giver en hurtigere diagnostisk afklaring, når BDU setup'et er tilgængeligt. Selv om TAB historisk har haft status af gold standard for C-GCA diagnosen, så er sensitiviteten og specificiteten ikke optimal<sup>12-16</sup>. TAB sensitiviteten mht. at diagnosticere isoleret LV-GCA er ringe<sup>17,18</sup>. TAB bør udføres, når relevant BDU ikke er tilgængelig eller mulig, eller hvor klinik og BDU er uoverensstemmende eller tvetydige<sup>11,19,20</sup>.

### Diagnostiske tests: PMR

BDU er ikke obligatorisk i PMR-diagnostikken, men kan bekræfte diagnosen eller afsløre en differentialdiagnose.

**Ultralyd: Muskuloskeletal UL** ved PMR viser hyppigt skulder- og hoftelædsartrit, biceps tenosynovitis (artrit), subacromial-/subdeltoid- og trochanter bursitis. Ileopsoas og ischiogluteal bursitis ses også ved PMR. Disse fund er dog hverken specifikke eller obligatoriske for PMR<sup>21-24</sup>. UL indgår som en mulighed i 2012 klassifikationskriterierne for PMR (**tabel 2**) og øger primært specificiteten overfor degenerative skulderlidelser<sup>9</sup>. Artrit i håndled, MCP- og knæled samt tenosynovitis i hænderne er sjældnere og primær artrit sygdom skal mistænkes i den situation<sup>25</sup>. **Vaskulær UL** kan bidrage til at detektere de ca. 20 % af patienter med fænotypisk PMR, som har subklinisk GCA. Denne subgruppe af PMR-patienter formodes at kunne udpeges ved risikoparametre, så som markante almensymptomer og uventet høje faseaktanter<sup>26</sup>.

**FDG PET-CT:** Artikulær/periartikulær FDG optagelse i skulder-, acromioclaviculær-, sternoclaviculær- og intervertebrale led samt symfyser repræsenterer artrit, bursitis eller entesitis. Oftest har FDG optagelsen højere intensitet end i leveren i modsætning til ved degenerative forandringer.

FDG optagelsen i hofte- og skulderled kan ikke adskille PMR fra andre artrit<sup>27</sup>, men PMR har ofte mere periartikulær involvering i skuldre og hofter end tidlig reumatoid artrit<sup>28,29</sup>. FDG optagelse ved trochanter major, ischiale tuberositas, foran musculus pectineus (ileopectinale bursa) og interspinalt (lumbalt og cervikalt) repræsenterer bursitis. Samtidig FDG optagelse interspinalt og i bækkenets bursae er karakteristisk, men ikke obligatorisk for PMR<sup>27-30</sup>.

**MR:** Artrit, bursitis og tenosynovitis, kan også erkendes ved MR<sup>24,31-33</sup>. Herudover ekstrakapsulær bløddelsødem ved skulder-, hofte- og MCP- led, som hævdes at være karakteristisk, omend ikke specifikt for PMR<sup>31,32,34,35</sup>.

**Tabel 4: Definitioner og forbehold ved diagnostiske tests for GCA**

	Definition af GCA	Hyppigste faldgruber	Sensitivitet efter GK behandl. start	
C-GCA og LV-GCA	UL	Halo: Homogen, hypoekkoisk vægforykkelse, velafgrænset mod anekkoiske lumen. Ses både i longitudinelt og transverselt plan. Typisk koncentrisk på tværsnit. I kranieelle kar: compression sign, hvor den fortykkede væg ikke er kompressibel <sup>36</sup> . Temporal arterier og arteria axillaris undersøges som minimum <sup>11,37</sup> .	<i>Arteriosklerose</i> (især i store kar): Mere hyperekkogent og inhomogent. <i>Karvægsinflammation</i> : Ses i enkelte tilfælde ved anden vaskulit eller infektion. <i>Falsk positiv halo</i> : hår, snoede kar, bifurkaturer (fysiologisk) og forkert indstilling af UL-skanner <sup>38</sup> . <i>Kroniske karforandringer</i> (især store kar) tidl. GCA kan vise persisterende halo/vægforykkelse.	Ved C-GCA svinder vægforykkelsen oftest ved GK behandling >4 dage <sup>39,40</sup> . Derfor helst UL diagnostik <1 uges GK behandling <sup>12,41</sup> . I kroppens store kar, persisterer vægforykkelsen ofte trods behandling <sup>42</sup> .
LV-GCA (C-GCA)	18F-FDG PET-CT	Vaskulit: Segmentær, homogen FDG optag over leverniveau i aorta og/eller aorta forgreninger <sup>11,43-47</sup> . Typisk i prox. aorta og/eller supra-aortiske kar. Når der ses FDG optag i kranieelle kar, er det meget specifikt for GCA <sup>47,48</sup> .	<i>Arteriosklerose</i> : Inhomogen/pletet FDG optag. Oftest i aorta og infra-aortiske kar. FDG optag oftest lavere end i leveren <sup>46</sup> . <i>Isoleret aortit</i> kan ses ved GCA, men også ved sjældne infektionssygdomme og andre reumatol. sygdomme <sup>49</sup> .	Anbefaling: diagnostisk PET bør udføres indenfor ≤3 dages GK <sup>50,51</sup> . Sensitiviteten af PET-CT er betydeligt lavere efter 10-12 dages GC behandling <sup>51,52</sup>
LV-GCA (C-GCA)	MRI/MR-A	Koncentrisk, mural vægforykkelse og mural godolinium kontrast-opladning på fat suppressed T1 vægtede billeder er forenelig med vaskulit. Angiografi giver info om lumenale forandringer**.	<i>Arteriosklerose</i> kan forårsage kontrast-opladning, dog oftest excentrisk. <i>Isoleret aortit</i> kan ses ved andre sygdomme - jf under FDG PET/CT. Forskellig undersøgelsesteknik til hhv. store og kranieelle kar.	Ej velbelyst, sensitiviteten i kranieelle kar synes at falde med varighed af behandling <sup>53</sup> . Anbefaling: MR af kranieelle kar indenfor få dage efter GK start <sup>11</sup> .
LV-GCA	CT/CT-A	Mural koncentrisk vægforykkelse, segmentært udbredt. Vægforykkelse ≥ 2mm i aorta og ≥1mm i aortas forgreninger er suspekt for vaskulit <sup>54</sup> . Angiografi giver info om lumenale forandringer <sup>11**</sup> .	Vægforykkelse alene i områder med arteriosklerotiske plaques bør ikke kategoriseres som vaskulit. Som angivet under FDG PET/CT kan isoleret aortit også ses ved andre sygdomme end GCA.	Ukendt. Mens eventuel mural kontrastopladning synes at forsvinde, synes vægforykkelse i højere grad at persistere efter langvarig behandling <sup>55</sup> .
C-GCA (LV-GCA)	TAB	Inflammatorisk infiltrat i eller omkring karvæggen med eller uden flerkernede kæmpeceller. Specificiteten højest ved transmural inflammation eller inflammation i flere af karvæggens lag (+/- kæmpeceller).	Perifer let inflammation kun i adven-titia eller som perivaskulær små-karsvaskulit kan ses ved andre infektions- og inflammationssyg-domme. Opsplitning af lamina elastica interna, intima hyperplasi, lumen okklusion og/eller fibrose er hyppige, uspecifikke fund ved GCA <sup>56-59</sup> .	TAB sensitiviteten falder under indflydelse af GK behandling. TAB bør derfor udføres ≤ 7 dage efter start på GK. Sommetider vil et inflammatorisk infiltrat dog kunne påvises efter måneders behandling <sup>60-62</sup> .

\*infektionssygdomme (fx. tuberkulose, syfilis, gram positive kokker) og andre reumatologiske sygdomme (Retroperitoneal fibrose, IgG4 sygdom, Takayasu, granulomatose med polyangiit, sarkoidose, spondylartrit, RA, SLE, Bechet, Cogan). \*\* Stenose, okklusion og aneurismer. Aortadilation: lumen >4 cm i aorta ascendens, ≥4 cm i øvrige thoracale aorta og ≥3 cm i abdominale aorta

**Krav til BDU operatør/bedømmer og apparatur:**

Det gælder for alle BDU, at

1. Tekniske krav, procedurer og apparaturindstillinger bør respekteres
2. BDU bør udføres og bedømmes af erfarne operatører
3. Den diagnostiske kvalitet af en BDU bør forbedres/opretholdes ved vedvarende træning

**Tabel 5: Krav til apparatur, udførelse og bedømmelse af diagnostiske tests**

<b>ULTRALYD</b>	Høj kvalitets UL udstyr med høj opløselighed er påkrævet. <b>Probe:</b> en højfrekvent, lineær type til supra-aortiske kar (B-mode frekvens $\geq 15$ MHz for kranie arterier); en lavfrekvent konveks type, for store arterier til dybtliggende store kar (B-mode frekvens 7–15 MHz). <b>UL-indstillinger</b> skal optimeres til vaskulær undersøgelse <sup>11,63</sup> . <b>Colour Doppler</b> kan anvendes til at identificere kar og vurdere flow, stenose og okklusion (Doppler frekvens 7–12 MHz og PRF 2–3.5 kHz i kranie arterier og Doppler frekvens 4–8 MHz, PRF 3–4 kHz i store kar) <sup>38</sup> . Den diagnostiske værdi af vaskulær UL er meget operatør-afhængig. Erfaring og grundig træning er derfor afgørende for validiteten. (se afsnit "Specialiseringsniveau for diagnose og behandling af GCA og PMR").
<b>FDG PET-CT</b>	Bør udføres som hybrid helkrops PET/CT, inklusiv hovedet. Det kan være fordelagtigt for FDG optagelsen i kar at forlænge intervallet mellem indgift af tracer og billedoptagelse til 90 min <sup>11</sup> . Forberedelse af patienten og procedurens udførelse bør ske forskriftsmæssigt, helt som ved andre indikationer <sup>11,47,64</sup> . Karudbredningen bør beskrives af differentialdiagnostiske årsager. Da bedømmelsen er rent visuel, skal nuclearmedicinere/radiologer have erfaring i vaskulær sygdom for sikkert at skelne arteriosklerose fra LV-GCA.
<b>MR / MR-A</b>	1.5 Tesla, og gerne 3.0 Tesla MRI scanner, minimum 8-channel head and neck coil og 16-channel body coil. Forskellige sekvenser anvendes til hhv. små og store kar og til vurdering af murale og lumenale forandringer <sup>11</sup> . Radiologer med erfaring i vaskulær sygdom er påkrævet.
<b>CT / CT-A</b>	Multi-slice CT skanner. Tekniske specifikationer, anbefalet kontrast administration og EKG triggeringer bør følges <sup>11</sup> . Bør udføres og bedømmes af radiologer med erfaring i vaskulær sygdom.
<b>TAB</b>	TAB'ens kvalitet og bedømmelse afhænger af kirurgens og patologens erfaring. Den segmentære vaskulære patologi fordrer en biopsilængde $\geq 1$ cm. Kontralateral TAB ved negativ primær TAB kan øge sensitiviteten, men bør kun overvejes i helt særlige tilfælde <sup>65,66</sup> .

## Immunosuppressiv behandling

Den immunosuppressive behandling er beskrevet i to hovedafsnit, som supplerer hinanden. Det første hovedafsnit omfatter "Immunosuppressiv behandling: GCA" og "Immunosuppressiv behandling: PMR". Det er koncise behandlingsanbefalinger for at fremme brugervenligheden af NBV'en. Det andet hovedafsnit, "Immunosuppressiv behandling på medicinsk præparat niveau" er mere detaljeret og diskuterende anlagt.

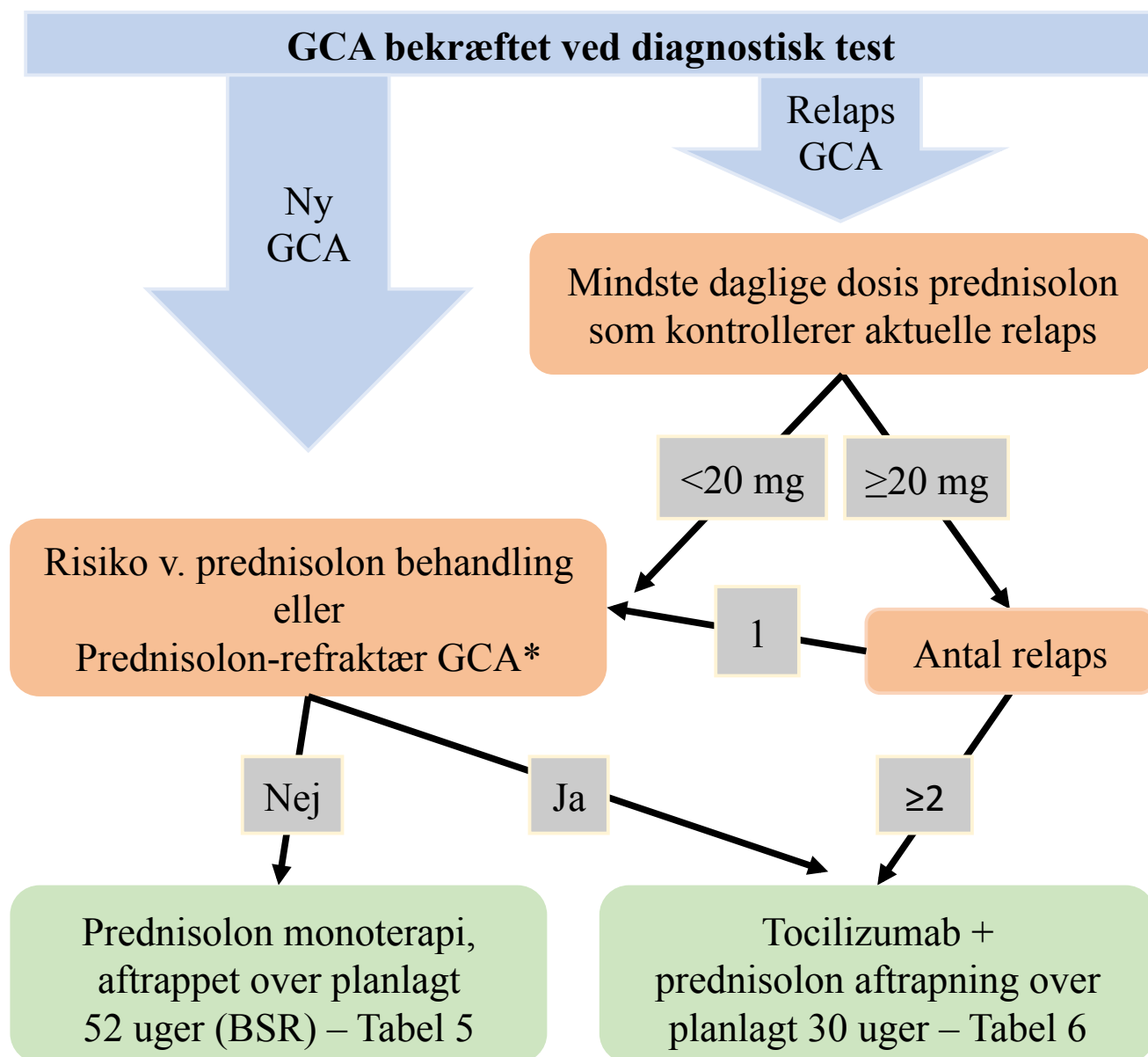
### Immunosuppressiv behandling: GCA

Behandlingsstrategien anbefales tilrettelagt efter, om der er tale om **nydiagnosticeret** eller **relaps/recidiv GCA**. Endvidere bør **GK bivirkningsrisikoen** hos den enkelte GCA patient tages i betragtning, jf. nedenfor. Der kan herefter blive tale om at anvende enten 1) prednisolon monoterapi i aftrappende dosering over planlagt 52 uger eller 2) kombinationsbehandling bestående af TCZ i 52 uger og prednisolon aftrappet over planlagt 30 uger.

### Risikostratificering i relation til GK behandling af GCA

GCA behandlingen bør tilrettelægges ud fra en initial og løbende individuel vurdering af, om GK forventes at være uacceptabel i relation til patientens komorbiditet og/eller GK bivirkninger<sup>1,2</sup>. Den kumulerede GK dosis spiller en vigtig rolle for en evt. behandlingsomlægning. Risikoprofilen ved GK behandling er defineret i **figur 3**, som i oversigtsform viser den anbefalede behandlingsalgoritme for GCA.

**Figur 3: Behandling af GCA i GCA-enhed**



\***Risikostratificering ved prednisolon behandling baseres på** : 1) Aktuell komorbiditet, 2) Prednisolon bivirkninger og 3) Forventning om fremadrettet prednisolonbehov. Risikovurderingen vil især være relevant ved:

- 1. Etableret eller prednisolon forårsaget komorbiditet:** svær kardiovaskulær sygdom, osteoporose, diabetes, glaukom eller alvorlig psykisk sygdom – eller anden lægevurderet, uacceptabel bivirkning under pågående prednisolon behandling.
- 2. Relaps GCA eller refraktær GCA:** Forventet, uacceptabelt prednisolon behov (fx gentagne relaps'er på prednisolon 7,5-20 mg/dag og ringe udsigt til succes med rekommanderet prednisolon aftrapping).

**Ved truet syn skal der iværksættes øjeblikkelig højdosis peroral prednisolon (evt. forudgået af intravenøs methylprednisolon pulsbehandling i 3 dage). Man skal IKKE afvente resultatet af diagnostiske tests i den situation!**

## Nydiagnosticeret GCA

### Lav risiko ved prednisolon behandling (figur 3):

Førstevalgsbehandling: Prednisolon monoterapi 40-60 mg, aftrappende over 52 uger (hurtig udtrapning efter BSR 2010 guidelines<sup>66</sup>) - se **tabel 6**. Øjensymptomer og tyggeclaudicatio bør foranledige 60 mg prednisolon dagligt, mens 40 mg prednisolon vælges ved GCA uden synspåvirkning. Efter lægens skøn kan op til 60 mg prednisolon vælges ved udtalt/udbredt sygdom. Reduceret prednisolon dosis kan komme på tale ved GK intolerans eller bivirkninger. Methylprednisolon 500 - 1000 mg intravenøst dagligt i op til 3 dage kan overvejes ved truet syn.

### Høj risiko ved prednisolon behandling (figur 3):

TCZ 162 mg hver 2. uge + prednisolon 40-60 mg dagligt, aftrappet over planlagt 30 uger, mhp. hurtigt at reducere steroid load og relaps risiko.

Hvis TCZ ikke kan anvendes, kan man overveje tidlig MTX behandling, 15-20 mg pr uge, adjuverende til 52 ugers aftrappende prednisolon behandling (**tabel 6**) mhp. at reducere steroid load og risiko for relaps<sup>67</sup>.

Til godkendelse

**Tabel 6: 52 ugers aftrappende prednisolon monoterapi ved GCA**

Uge nr.	Daglig dosis (mg)	Kommentar
1-4	60	<b>Anvendelse af prednisolon behandlingsregimet:</b> Prednisolon monoterapi i daglig dosering.
5+6	50	
7+8	40	<b>Synstruende GCA (ny GCA, relaps- eller recidiv GCA):</b> Dosis øges prompte til 60 mg dagligt. Tre dages indledende behandling med 500-1000 mg methylprednisolon intravenøst dagligt kan overvejes.
9+10	30	
11+12	20	<b>Ny GCA: Prednisolon 40-60 mg dagligt</b> 60 mg dagligt, når der er øjensymptomer, 40 mg dagligt uden øjensymptomer.
13+14	17,5	
15+16	15	<b>Relaps eller recidiv af GCA symptomer:</b> <i>Tyggeclaudicatio</i> udløser overvejelse om prednisolon dosis 40-60 mg/dag. <i>Ved hovedpine eller PMR symptomer</i> øges prednisolon dosis til det niveau der senest kontrollerede GCA. Er det fx. 15 mg/dag, så starter aftrapningen dér.
17+18	12,5	
19-22	10	<b>Behandlingsregimet justeres i forløbet ud fra:</b> a) Kliniske symptomer på sygdomsaktivitet b) Fasereaktanter (CRP og/eller SR) c) GK bivirkninger d) Komorbiditet og komedicinering
23-26	8,75	
27-31	7,5	<b>Vægt:</b> Høj eller lav kropsvægt kan udløse prednisolon dosis justering
32-35	6,25	
36-40	5	
41-44	3,75	
45-49	2,5	
50-52	1,25	
53	0	



Tabel 7: Prednisolon aftrapning ved GCA ved samtidig TCZ behandling			
Uge nr	T <sub>0</sub> = 60 mg dagligt	T <sub>0</sub> = 40 mg dagligt	Kommentar
1-4	60	40	<p><b>Anvendelse af behandlingsregimet:</b> TCZ 162 mg s.c. hver 2. uge + Prednisolon aftrappet over 30 uger</p> <p><b>Prednisolon dosis udgangspunkt i forskellige kliniske situationer:</b>            1) <i>Synstruende GCA (ny GCA, relaps eller recidiv GCA):</i>            Dosis øges prompte til 60 mg dagligt, evt. forudgået af 3 dages i.v. methylprednisolon-puls behandling, 500-1000 mg/dag.            2) <i>Ny GCA:</i>            Planlagt GK aftrapning over max. 30 uger. Enten 40 eller 60 mg prednisolon/dag de første 4 uger, aftrappende som vist i skemaet.            3) <i>Relaps eller recidiv af GCA symptomer:</i>            Tyggeclaudicatio: overveje dosis 40-60 mg.            Ved hovedpine eller PMR symptomer øges dosis til dét niveau, der senest kontrollerede GCA. Er det fx 15 mg, så starter aftrapningen dér i skemaet.            4) <i>Prednisolon ved påkrævet TCZ pause (fx infektion, neutropeni):</i>            Prednisolon dosisøgning/genoptagelse efter lægeligt skøn ud fra vurdering af risiko for GCA-aktivitet og komplikationer samt risiko ved prednisolon behandling.</p> <p><b>Behandlingsregimet justeres i forløbet ud fra:</b>            a) Kliniske symptomer på sygdomsaktivitet            b) Fasereaktanter (CRP og/eller SR), som dog er supprimerede af TCZ            c) Prednisolon bivirkninger            d) Komorbiditet og komedicinering</p> <p><b>Vægt:</b> Høj eller lav vægt kan udløse GK dosis justering</p>
5	50	35	
6	40	30	
7	35	25	
8	30	20	
9	25	15	
10	20	12,5	
11	15	10	
12+13	12,5	8,75	
14+15	10	7,5	
16+17	8,75	6,25	
18+19	7,5	5	
20+21	6,25	3,75	
22+23	5	2,5	
24+25	3,75	1,25	
26+27	2,5	0	
28+29	1,25		
30	0		

## Relaps GCA

### Relaps/recidiv under 12 måneders planlagt aftrappende prednisolon monoterapi (tabel 6):

*Prednisolon dosis øges/genoptages* efter lægens skøn til det niveau, der er påkrævet for at kontrollere den aktuelle relaps manifestation.

*Adjuverende TCZ hver 2. uge i tillæg prednisolon aftrapning (Tabel 7)* kan overvejes i følgende situationer:

- Anden gangs relaps, hvor prednisolon øgning til  $\geq 20$  mg er indiceret.
- Første relaps eller relaps hvor prednisolon  $< 20$  mg er påkrævet, men hvor GK bivirkninger eller det fremadrettede GK behov vurderes uacceptabelt. Fx.  $> 2$  relaps på  $> 5$  mg prednisolon, hvor man ikke forventer succes med den rekommanderede prednisolon aftrapningsplan.

### Relaps/recidiv under TCZ + Prednisolon behandlingsregimet

*Prednisolon dosis øges/genoptages* efter lægens skøn til det niveau der er påkrævet for at kontrollere den aktuelle relaps manifestation (Tabel 7).

GiACTA studiet viste en lidt lavere relaps tilbøjelighed ved ugentlig frem for hver 2. ugentlig administration af TCZ til relaps patienter, hvorfor dette kan overvejes, især hvis risikoen ved GK behandling vurderes høj.

### Recidiv efter remission hvor den immunosuppressive behandling er ophørt

*Prednisolon dosis genoptages* efter lægens skøn til det niveau der er påkrævet for at kontrollere den aktuelle



relaps manifestation (**Tabel 6**)

*Tillæg/genoptagelse af TCZ* kan overvejes efter de samme betingelser som anført under 52 ugers prednisolon monoterapi.

## Immunosuppressiv behandling: PMR

### Nydiagnosticeret PMR

**Prednisolon er førstevalgsbehandling:** Vejledende anbefaling: Prednisolon monoterapi 15 mg/dag, aftrappende over planlagt knapt 1 år, jvf. EULAR guidelines<sup>68</sup>. Behandlingsvarigheden forlænges ved PMR relaps i behandlingsforløbet. Initial dosisøgning til max. 25 mg/dag kan overvejes hos de patienter, som ikke responderer tilfredsstillende inden for de første uger, og hvor diagnosen efter genovervejelse opretholdes - se **tabel 8**

**MTX** som adjuverende behandling til prednisolon kan i visse tilfælde benyttes ved PMR, specielt når der er perifer led involvering.

**TCZ** kan endnu ikke anbefales til behandling af PMR pga. manglende evidens

### Relaps PMR

**Prednisolon** dosis øges ved PMR relaps til det niveau som sidst kontrollerede sygdommen.

**MTX** som adjuverende behandling til prednisolon kan overvejes, hvis prednisolon ikke kan aftrappes under 10 mg/dag.

**TCZ** kan endnu ikke anbefales til behandling af PMR pga. manglende evidens

**Tabel 8: Vejledende aftrappingsplan for prednisolon ved PMR.  
Eventuel adjuverende immunosuppressiv behandling**

Behandlingsvarighed	Daglig dosis i mg	Kommentar
Første 4-8 uger (til remission)	12,5-25	<b>Generelt om prednisolon behandling af PMR:</b> Individualiseret plan for dosering og aftrapning ud fra: 1) Kliniske symptomer, 2) Relaps risiko, 3) Fasereaktanter 4) Aktuelle/forventede GK-bivirkninger, 5) Komorbiditet. Princip: Mindste, effektive prednisolon dosis i kortest mulig tid. Startdosis $\geq 30$ mg/dag frarådes stærkt (EULAR/ACR)  <b>Planlagt prednisolon aftrapning (44-48 uger)</b> <i>Startdosis:</i> 12,5 – 25 mg (oftest 15 mg) dagligt i 4-8 uger <i>Aftrap gradvist til 10 mg</i> dagligt inden for 4-8 uger <i>Reducér derefter</i> daglig dosis med 1,25 mg hver 5. uge  <b>Prednisolon ved relaps</b> Øg prednisolon dosis til det niveau der senest kontrollerede PMR aktiviteten Aftrap derefter med 1,25 mg hver 5-8 uger  <b>Adjuverende immunosuppressiv behandling</b> <b>MTX</b> (fx. 15 mg/uge) overvejes, hvis prednisolon ikke kan aftrappes $< 10$ mg/dag eller pga. øverste punkt <b>TCZ</b> kan ikke anbefales til PMR behandling.
Næste 5 uger	10	
Næste 5 uger	8,75	
Næste 5 uger	7,5	
Næste 5 uger	6,25	
Næste 5 uger	5	
Næste 5 uger	3,75	
Næste 5 uger	2,5	
Næste 5 uger	1,25	
Derefter slut	0	

## Immunosuppressiv behandling på medicinsk præparat niveau

### Prednisolon

#### GCA

Der findes ingen RCT studier om den optimale dosering af prednisolon ved GCA. Enkelte studier har fundet en GK besparende effekt af initial methylprednisolon puls behandling generelt til GCA. Det anbefales dog ikke, fordi erfaringsgrundlaget er for sparsomt og behandlingen behæftet med bivirkninger<sup>69,70</sup>. NBV gruppens anbefaling lægger sig op ad de engelske guidelines<sup>66</sup>.

Methylprednisolon puls behandling 500 - 1000 mg intravenøst dagligt i 3 dage kan overvejes som initial behandling hos svært synstruede C-GCA patienter, men evidens savnes.

For anvendelsen af prednisolon til ny GCA, relaps eller recidiv GCA henvises til **tabel 6+7**.

#### PMR

Den optimale prednisolon dosering til PMR er ikke velundersøgt i RCT-studier. Et ældre, mindre RCT-studie sammenligner effekten af 10 mg versus 20 mg dagligt. Her var 20 mg dagligt mest effektivt til at hindre relaps. NBV'en følger EULAR/ACR rekommandationerne, jf. **tabel 8**<sup>68</sup>

### Tocilizumab

#### GCA

TCZ blev testet i et RCT-studie, hvor 20 GCA patienter fik TCZ 162 mg ugentligt, mens 10 GCA patienter fik placebo-TCZ ugentligt, begge grupper med prednisolon aftrappende over ca. et år. TCZ armen viste overbevisende reduktion i relaps hyppigheden<sup>71</sup>.

GIACTA studiet<sup>6</sup> bekræftede effekten af TCZ på relaps risiko og kumuleret steroid dosis: 250 GCA patienter (nydiagnosticeret GCA eller relaps GCA med et prednisolon behov på mindst 20 mg dagligt) blev randomiseret til 4 grupper: 1) TCZ 162 mg ugentligt, 2) TCZ 162 mg hver 14. dag, begge med aftrappende prednisolon over max. 6 måneder, 3) Placebo-TCZ + prednisolon aftrappet over max. 6 måneder og 4) Placebo-TCZ + aftrappende prednisolon over 12 måneder. Der var signifikant færre relaps i TCZ + prednisolon armene versus placebo-TCZ + prednisolon armene. Der var dog i ingen af de fire arme en opretholdt relaps frihed efter 52 uger på >55%. Der var ingen signifikant forskel på relaps hyppighed eller kumuleret prednisolon dosis mellem grupperne hvor TCZ 162 mg s.c. blev givet ugentligt versus hver 2. uge. I GACTA studiet var der en op til 6 ugers screeningsperiode, hvor patienterne var låst på den prednisolon dosis (mindst 20 mg dagligt) som GCA sygdommen lagde op til. En nydiagnosticeret GCA patient kunne således være på 60 mg prednisolon dagligt i op til 6 uger før aftrapning efter GACTA regimet. Det anbefales derfor, at den høje prednisolon startdosis opretholdes i 4 uger, inden aftrapningen indledes<sup>6,72</sup>.

TCZ er i 2017 blevet godkendt til behandling af GCA hos både FDA og EMA. Medicinrådet i Danmark åbner mulighed for TCZ som standardbehandling af GCA<sup>73</sup>. Det samme gør NICE, under visse forudsætninger<sup>74</sup>.

**TCZ dosering:** GACTA studiet viste, at TCZ 162 mg subcutant i tillæg til prednisolon aftrappende over 26 uger signifikant reducerede GCA relaps hyppigheden og den kumulerede prednisolon dosis. Det gjorde ingen forskel om TCZ blev givet ugentligt eller hver 14. dag<sup>75</sup>. Den svenske NBV for GCA behandling anbefaler TCZ 162 mg subcutant hver 14. dag. Medicinrådet's anbefaling er også, at TCZ gives som 162 mg subcutant hver 14. dag<sup>76</sup>. GCA NBV-gruppen er på linie med disse anbefalinger om TCZ 162 mg subcutant hver 14. dag + prednisolon aftrappende over 30 uger. Ved GCA relaps på TCZ hver 14. dag kan det komme på tale at give TCZ ugentligt.

**TCZ behandlingsvarighed:** Medicinrådets økonomiske beregninger på udgifter til TCZ behandling af GCA er baseret på 12 måneders TCZ behandling<sup>73</sup>. Den svenske NBV for GCA behandling anbefaler en varighed af TCZ behandling på 12 måneder. Det engelske NICE er ret definitiv i sin anbefaling af 1 års TCZ behandling af GCA<sup>74</sup>. I GACTA studiet blev der givet 1 års TCZ behandling, hvorefter GCA behandlingen overgik til immunosuppressiv behandling efter lægens skøn og valg<sup>6</sup>. Der foreligger endnu ikke data med

behandlingserfaringer med eller uden TCZ ud over ét år. Derfor kan der ikke afgives en stringent, evidensbaseret anbefaling vedrørende varigheden af TCZ behandling af GCA. NBV-gruppen anbefaler pragmatisk, at en GCA patient efter 1 års behandling kan ophøre med TCZ, såfremt patienten har været vurderet i remission uden prednisolon i 3 måneder. Da TCZ behandling efter 12 måneder vil ophøre uden at patienten er dækket af prednisolon behandling, så bør patienten informeres om recidiv risiko og symptomer på det og have foretaget jævnlige fasereaktant (CRP og/eller SR) kontroller i en passende periode.

**Genoptagelse af TCZ behandling ved GCA recidiv:** Hvorvidt TCZ bør genoptages ved recidiv af GCA er heller ikke afklaret i randomiserede studier. NBV gruppens anbefaling er, at det afgøres ud fra de samme principper som lå til grund for at starte TCZ behandling primært i konkurrence med prednisolon monoterapi. Efter læge skøn kan man vælge at behandle med prednisolon alene.

## PMR

Der findes ingen større studier endnu. Mindre, non-RCT studier har vist lovende resultater<sup>77,78</sup>. For nuværende kan TCZ ikke anbefales til behandling af PMR. TCZ givet på denne indikation, bør kun foregå i helt særlige tilfælde og kun på specialiserede GCA-enheder, så længe der ikke foreligger bedre data.

## Methotrexat

### GCA

MTX i dosis 7,5 - 15 mg ugentligt er undersøgt i 3 studier uden entydige resultater<sup>69,70,79</sup>. En metaanalyse af dem viste 35% færre 1. gangs- og 51% færre 2. gangs-relaps samt 25% reduktion i kumuleret GK dosis efter 48 ugers MTX<sup>67</sup>. Effekten af MTX slår først fuldt igennem efter 24-36 uger. Da evidensen er svag til moderat, er MTX ikke anbefalet førstevalgsbehandling.

Dokumentationen for effekt på GCA aktivitet, det være sig initialt, ved relaps eller ved risiko i relation til GK-behandling, er betydeligt bedre for TCZ (GiACTA) end for MTX (metaanalysen). Det er derfor kun når TCZ ikke kan anvendes, at man er henvist til at overveje MTX på de samme indikationer. Det være sig peroralt eller subcutant, omkring 15 mg ugentligt.

### PMR

MTX er undersøgt i 2 studier, hvor der ved doser på 7,5 mg ugentligt ikke var effekt, mens der ved doser på 10 mg ugentligt var færre relaps og lavere kumuleret prednisolon dosis. Evidensen vurderes dog som relativt svag<sup>80,81</sup>. MTX kan dog i særlige tilfælde anvendes som adjuverende behandling til prednisolon, fx. ved perifer led involvering.

## Andre adjuverende immunosuppressiva - med begrænset anbefaling

### GCA

**Leflunomid** kan måske forebygge relaps og være GK besparende, men den videnskabelige evidens er ringe og baseret på case serier<sup>82,83</sup>.

**Abatacept** kan undtagelsesvist forsøges i specialiserede GCA-enheder hos patienter, hvor der har været svigt af anden behandling, inklusiv TCZ. Et mindre RCT studie viste færre relaps tilfælde<sup>84,85</sup>.

### PMR

**Leflunomid** er måske GK besparende, men den videnskabelige evidens er ringe og baseret på case serier<sup>82,83</sup>.

## Adjuverende immunosuppressiva som ikke anbefales

### GCA

**Ciclosporin A:** Studier har været negative og med ufordelagtig bivirkningsprofil<sup>86</sup>.

**TNF-hæmmere:** Velundersøgt ved GCA og dokumenteret uden effekt<sup>87,88</sup>.

**Imurel:** Uden tilstrækkelig evidens for effekten<sup>89</sup>.

**Cyclofosamid (CYC):** Ingen randomiserede studier. To retrospektive studier med relativt få patienter viste gunstig effekt på induktion af remission og reduktion/ophør med GC<sup>90,91</sup>. CYC indgår ikke i internationale behandlingsrekommandationer, og anbefales ikke pga. svag evidens og ugunstig bivirkningsprofil.

## **PMR**

**TNF- hæmmere:** Der er evidens for manglende effekt<sup>92,93</sup>.

**Imurel:** Ingen evidens for effekt<sup>89</sup>.

## **Monitorering af GCA/PMR samt komorbiditet i behandlingsforløbet**

### **Relaps hos patienter med GCA/PMR**

Der er ikke international konsensus om kriterier for relaps eller remission ved PMR og GCA. I praksis vurderes sygdomsaktiviteten ud fra de samme kliniske og biokemiske parametre som dem der anvendes til at stille diagnosen (**figur 1**). Fasereaktanterne (CRP, SR) er meget sjældent normale under et relaps, hvilket dog ikke gælder patienter i TCZ behandling. Hos patienter med normale blodprøver og PMR lignende symptomer efter ophør med GK bør synachten test overvejes. Hverken muskuloskeletal UL eller PET-CT anbefales til monitorering af PMR eller GCA aktivitet i behandlingsforløbet, fordi de kan forblive positive, trods normalisering af de kliniske og biokemiske mål for aktivitet<sup>94-96</sup>. UL eller PET-CT kan evt. medvirke til at afkræfte aktivitet (negativ undersøgelse) eller bidrage differentialdiagnostisk (**tabel 3**). TAB er heller ikke egnet som aktivitetsmarkør, idet den kan forblive positiv i overraskende lang tid<sup>62</sup>.

### **Monitorering under behandlingsforløbet**

Følgende anbefales monitoreret under behandlingsforløbet: Kliniske tegn til sygdomsaktivitet, komplikationer til GCA/PMR, oversigt over immundæmpende behandling, herunder varighed og bivirkninger. Kontroller anbefales det første år foretaget med ugers mellemrum i starten og sidenhen med 3-6 måneders intervaller<sup>26,66</sup>. GK behandlingsrespons ved PMR er blevet beskrevet ud fra tre forhold: 1)  $\geq 70\%$  bedring i PMR patient VAS ; 2)  $\geq 70\%$  reduktion i varighed af morgenstivhed; 3) Normalisering af CRP og/eller SR. Ved komplet respons er alle tre punkter opfyldt, ved partielt respons er to ud af de tre punkter opfyldt og ved non-respondere ingen af punkterne<sup>10,97</sup>.

Forslag til biokemisk monitoreringsregime: CRP og/eller SR, hæmatologiske kvantiteter, glucose, kreatinin, alaninaminotransaminase, basisk fosfatase, calcium samt evt urinstix) hver 14. dag til normalisering af CRP/ESR og herefter hver 4.-8. uge.

Gevinsten af at screene for aneurisme udvikling i relation til GCA er ikke afklaret. EULAR guidelines anbefaler røntgen af thorax ved GCA diagnose, herefter hvert 2.-4. år. CT eller MR bør anvendes til patienter med påvist aortit pga. association til aneurismedannelser<sup>98,99</sup>. Evidensen vurderes dog ikke stærk nok til, at alle GCA patienter rutinemæssigt skal screenes for aortit. Ved diagnosticering af aneurisme henvises til fx. cardio.dk for anbefalet opfølgning. Ved risikofaktorer for udvikling af aneurisme anbefales tættere monitorering, jf. kardiologiske guidelines herfor.

Monitorering i behandlingsforløbet bør tillige omfatte opmærksomhed på komorbiditet, især holdt op mod GK-bivirkninger/komplikationer, og differentialdiagnoser til GCA/PMR<sup>26,66</sup>.

### **Komplikationer ved GCA/PMR**

**Synstab.** Risikofaktorer: synspåvirkning, tyggeclaudicatio, høj alder og positiv TAB<sup>100,101</sup>. Synstab hos GCA patienter indtræder næsten altid i perioden før GK behandling er påbegyndt. Andre øjenkomplikationer, fx. glaukom og katarakt, er relateret til GK behandling<sup>102</sup>

**Kardiovaskulær sygdom og cerebral iskæmisk sygdom:** Et stort observationelt studie af 3408 patienter med GCA og 17.027 alders- og køns-matchedde kontroller viste øget risiko for myokardie infarkt, cerebrovaskulær sygdom og perifer karsygdom det første år efter diagnosen<sup>103,104</sup>. Rygestop anbefales, lige som fokus på livsstilsfaktorer

**Aneurisme udvikling:** En mindre andel af patienter med LV-GCA vil udvikle aneurismer – oftest i

aorta ascendens<sup>98,105</sup>. Mulige risikofaktorer er rygning, hankøn, hypertension og kendt kardiovaskulær sygdom<sup>106</sup>.

**Relaps:** Fasereaktant niveauet på diagnosetidspunktet er fundet associeret til risiko for relaps og behandlingsvarighed<sup>107-109</sup>. Et nyligt studie viste, at GCA relaterede komplikationer oftest forekommer inden behandlingen starter. Til gengæld er de fleste nye skader relateret til behandlingen<sup>102</sup>.

### Risikofaktorer for komplikationer og bivirkninger til GK behandling<sup>3</sup>

<b>Tabel 9: GC bivirkninger og risikofaktorer</b>	
<b>Hjerte og kar</b>	<b>Knogler</b>
Hypertension	Osteoporose
Kardiovaskulær sygdom	Osteonekrose
Dyslipidæmi	<b>Øjne</b>
Atherosklerose	Katarakt
Hjertebanken	Glaukom
<b>Lunger</b>	<b>Alment/psykisk</b>
Kortåndethed	Træthed
<b>Endocrint</b>	Humørændring
Vægtøgning	Søvnbesvær
Diabetes mellitus/glucose intolerans	<b>Muskler</b>
Måneansigt	Steroidinduceret myopati
<b>Hud</b>	<b>Mave-tarm system</b>
Dårlig sårheling	Mavesår
Hudatrofi og blå mærker	

### Risikovurdering i relation til TCZ behandling

Se særskilt farmakologisk NBV.

## Supplerende medicin mod GCA komplikationer og GK bivirkninger

### Osteoporose forebyggelse/behandling

GCA og PMR kræver GK behandling i et omfang så osteoporose diagnostik, forebyggelse og behandling er påkrævet fra starten. Der henvises til Dansk Knoglemedicinsk Selskab's hjemmeside vedr. calcium + D-vitamin tilførsel og supplerende bisphosphonat.

### Tromboseprofylakse med acetylsalicylsyre (ASA)

NBV gruppen vurderer at selv en minimal risiko for skade udløst af ASA (evt. ved samtidig heparin, warfarin og NOAC'er) er uacceptabel, i lyset af den manglende evidens for gavnlige effekt. ASA kan



overvejes i individuelle tilfælde hos patienter i risiko for eller med manifesterede iskæmiske komplikationer og/eller kardiovaskulær sygdom.

### Proton pumpe hæmmer (PPI)

PPI anbefales efter lægeligt skøn ud fra GK dosis, komedicinering og tidligere sygdom.

## Prognose

Prognosen ved GCA/PMR sygdom er ikke velbelyst. Studier har fundet dårligere prognose ved høj alder og høj initial inflammation. Høj alder var associeret med hyppigere bivirkninger ved GK behandling<sup>5</sup>. Høje fasereaktanter ved debut var associeret til øget risiko for relaps og aneurisme udvikling og i et enkelt studie højere mortalitet<sup>110</sup>. Andre studier har ikke kunnet påvise generelt øget mortalitet ved GCA/PMR<sup>106,111,112</sup> mens det dog var tilfældet ved aneurisme udvikling<sup>4,113</sup>. Varigheden af GK-behandling er ikke klart belyst, men flere studier har ladet forstå, at den ofte er mere langvarig end generelt antaget. Der er så godt som ingen patienter, som ophører med prednisolon ind for en 6 måneders periode. Mellem 0-28% af GCA patienter kom ud af prednisolon behandling inden for 12 måneder<sup>71,114-117</sup>, mellem 22-72,2% ophørte inden for 2 år<sup>69,114,115,117</sup>, mellem 42.1-56% inden for 5 år<sup>114,117-119</sup> og 92,6% inden for 10 år<sup>5</sup>. Samtidig PMR og høje fasereaktanter initialt prædikterede langvarig GK behandling.

## Ny diagnostik og behandling af GCA og PMR

De nye undersøgelsesteknikker og nye behandlingsmuligheder af GCA og til dels PMR afføder behov for at understøtte den faglige tilgang til denne patientgruppe:

### Nødvendige faciliteter og faglig ekspertise - GCA-enhed på hospitalsniveau

**GCA-enhed:** En specialiseret reumatologisk funktion på hospitalsniveau. Lægerne som er knyttet til GCA-enheden er eksperter i vaskulitsygdom og opdateret på nyeste faglige viden på området. Det samme gælder for tilknyttede sygeplejersker. For at opretholde et højt kompetenceniveau skal der være et tilstrækkeligt flow af patienter til GCA-enheden. Vurderingen i NBV-gruppen er, at GCA-enhederne bør se patienter på ugentlig basis.

**Bemanding:** Der kræves på hverdage mulighed for dag-til-dag vurdering af patienter mistænkt for GCA. Endvidere mulighed for at henviseren telefonisk kan konferere diagnostiske og behandlingsmæssige anliggender med en læge i GCA-enheden. Der bør være tilstrækkeligt med vaskulitlæger til, at de kan interagere i et fagligt udviklende miljø og konferere i tvivlsanliggender. GCA-enheder bør samarbejde nationalt og få fælles erfaringer med et fagligt område, som aktuelt udvikler sig i hastigt tempo internationalt.

**Billeddiagnostiske kompetencer:** GCA-enheder skal råde over velegnet UL-apparatur til undersøgelse af arterier. Lægerne i en GCA-enhed skal beherske vaskulær UL undersøgelsesteknik og kunne fortolke UL resultater. Det samme gælder mht. UL færdigheder til PMR vurdering. Validiteten af vaskulær UL som diagnostisk test for GCA er meget operatørfhængig. Undersøgelsen kan være afgørende for både diagnose og behandling, så det er vigtigt, at UL operatørerne er velkvalificerede. De bør derfor have gennemført kursusforløb i vaskulær UL af sammenlagt mindst 3 dages varighed med både teoretisk og superviseret, praktisk træning. Operatører bør have udført mindst 30-50 skanninger af normale og mindst 10 skanninger af patienter med C-GCA<sup>63</sup>. Vaskulær UL-diagnostik bør varetages af få operatører pr. GCA-enhed og gerne med indbyrdes løbende supervision.

Når GCA-enheden anvender PET-CT som diagnostisk test for GCA skal man være opmærksom på det begrænsede diagnostiske vindue ( $\leq 3$  dage) efter påbegyndt GK behandling<sup>51</sup>. PET centerets læger skal besidde de nødvendige kompetencer mht. vaskulit- og PMR diagnostik.

### Specialiseringsniveau: GCA

#### Diagnostik

GCA er en akut behandlingskrævende sygdom. Diagnosen anbefales verificeret/suppleret med UL af arterier og/eller PET-CT (alternativt MR-/CT-angio eller TAB)<sup>11</sup>. Kombinationen af akut behandlingsbehov (undgå

synstab) og GK's negative indvirkning på BDU's diagnostiske sensitivitet understreger behovet for hurtig udredning i specialiseret reumatologisk regi (**figur 2**).

Reumatologiske GCA-enheder, med de nødvendige faciliteter, faglig ekspertise og mulighed for subakut vurdering af patienter mistænkt for GCA, bør derfor etableres. Etablering af specialiserede Fast-Track GCA-enheder har kunnet reducere risikoen for permanent synstab og har vist sig at være omkostningseffektive<sup>120,121</sup>.

Såfremt en reumatologisk GCA-enhed endnu ikke er etableret lokalt, må diagnostikken i en overgangsfase bero på en samlet vurdering af 1) klinisk og biokemisk præsentation, 2) evt. anden BDU og 3) TAB (**tabel 4 og 5**).

## Behandling

Behandling af GCA bør generelt varetages i specialiseret reumatologisk regi (GCA-enheder). Dog kan akut GK behandling startes af den instans der rejser mistanken om GCA før patienten ses til diagnostisk vurdering i GCA-enheden.

Behandlingserfaringen med TCZ til GCA i en klinisk hverdag er endnu sparsom og monitorering af sygdomsaktiviteten er vanskelig. Det anbefales derfor, at TCZ behandling varetages på reumatologiske afdelinger med GCA-enheder med den fornødne ekspertise. Yderligere erfaring med TCZ bør opnås gennem registrering i en kvalitetsdatabase (Danbio, se særskilt afsnit).

## Specialiseringsniveau: PMR

### Diagnostik

Det er ikke et krav at anvende BDU til at diagnosticere PMR. Kliniske symptomer og biokemiske fund, herunder især forhøjet CRP/SR, er tilstrækkeligt (**figur 1**). UL af bevægeapparatet kan dog ofte styrke grundlaget for PMR diagnosen (**tabel 2**). Vaskulær UL kan afsløre subklinisk GCA hos PMR patienten, når forandringerne i karvæggen er lokaliseret til kraniets, halsens eller armhulens arterier. PMR diagnosticeres i stigende grad også tilfældigt når der anvendes PET-CT i udredningen af det typisk mere komplekse symptombillede i en differentialdiagnostisk afklaring overfor infektionssygdom eller cancer.

Det kan i Danmark være lokale forhold, som er afgørende for i hvilket omfang primærsektoren eller reumatologiske hospitalsafdelinger varetager PMR udredning og behandling. Komplexiteten i sygdomsbilledet og behandlingsforløbet kan også være afgørende for specialiseringsniveauet.

For den bedste håndtering af diagnose og behandling af PMR anbefaler NBV-gruppen:

1. Forud for start på prednisolon behandling opstilles de kliniske og parakliniske præmisser (konkret CRP/SR værdi) for diagnosen hos den enkelte patient, så udgangspunktet altid kan opses i behandlingsforløbet og kommunikerer videre i sundhedsvæsenet ved behov.
2. Behandlingsresponsen på prednisolon registreres.
3. Prednisolon dosis begrænses til det anbefalede niveau og der tilstræbes en stringent aftrapning (**tabel 8**), justeret efter en kritisk tilgang til om præsenterede symptomer er udtryk for relaps. Prednisolon behandlingen monitoreres tillige med CRP/SR målinger med passende mellemrum.

Forudsætningerne for henvisning af en patient til PMR udredning i reumatologisk regi er (**tabel 2**):

1. Alder >50 år (ofte ældre) OG
2. Uforklarede, proksimale, symmetriske muskelsmerter af oftest <12 ugers varighed OG
3. Uforklaret, forhøjet CRP og/eller SR
4. Hvis ikke alle 1-3 er opfyldt og mistanken om PMR opretholdes, så kan lægen vælge at kontakte kollega på reumatologisk afdeling og konferere grundlaget for henvisning.

## Behandling

Når PMR patienten er færdigudredt og prednisolon behandling iværksat, kan det videre forløb varetages enten fortsat reumatologisk regi eller i primærsektoren, afhængigt af lokale forhold (**tabel 8**)

Patienter med followup i primærsektoren kan henvises til reumatologisk revurdering, hvis patienten ikke kan trappes ned til  $\leq 5$  mg prednisolon dagligt. Endvidere ved atypiske PMR manifestationer, som giver anledning til reumatologisk, differentialdiagnostisk overvejelse, jf. tabel 3. Den praktiserende læge kan dog også vælge at afklare håndteringen af denne type patienter ved telefonisk kontakt til reumatolog.

## Danbio database registrering

NBV-gruppen vurderer, at data registrering i Danbio vedr. GCA diagnose og behandling er af stor vigtighed af følgende årsager:

Der er tale om en syndrom diagnose, som kan være vanskelig at afgrænse differentialdiagnostisk.

Internationalt pågår der aktuelt store bestræbelser på at forbedre den diagnostiske sensitivitet og specificitet af udredningen. En registrering af patientdata vil fremme disse bestræbelser og sikre ensartethed i Danmark i det diagnostiske grundlag.

Behandlingen af GCA er også meget i fokus internationalt. Glukokortikoid forbruget ønskes reduceret pga. bivirkningerne. Desuden er TCZ kommet til som nyt behandlingstilbud og andre behandlingstilbud med biologisk medicin vil formentlig komme til i løbet af en kort årrække. Begge dele kræver, at der stilles skarpt på den diagnostiske sikkerhed og på kvaliteten af vurderingen af sygdomsaktivitet i behandlingsforløbet. Det er en udfordrende disciplin, fordi der savnes præcise mål for sygdomsaktivitet.

Registrering af kernedata vedr. sygdomsaktivitet vil skærpe opmærksomheden omkring et velafstemt behandlingsniveau i forløbet og tillige omkring komorbiditet og bivirkninger til behandlingen.

Der er udfærdiget indikatorer til Danbio registrering - jf. addendum til NBV'en.

Til goadkenderne



## Referencer

1. Compston, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* (2018). doi:10.1007/s12020-018-1588-2
2. Faurischou, M., Ahlstrom, M. G., Lindhardsen, J., Obel, N. & Baslund, B. Risk of diabetes mellitus among patients diagnosed with giant cell arteritis or granulomatosis with polyangiitis: Comparison with the general population. *J. Rheumatol.* (2017). doi:10.3899/jrheum.160797
3. Petri, H., Nevitt, A., Sarsour, K., Napalkov, P. & Collinson, N. Incidence of giant cell arteritis and characteristics of patients: Data-driven analysis of comorbidities. *Arthritis Care Res.* **67**, (2015).
4. Baslund, B., Helleberg, M., Faurischou, M. & Obel, N. Mortality in patients with giant cell arteritis. *Rheumatol. (United Kingdom)* (2014). doi:10.1093/rheumatology/keu303
5. Proven, A., Gabriel, S. E., Orces, C., O'Fallon, W. M. & Hunder, G. G. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: Duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* **49**, 703–708 (2003).
6. Stone, J. H. *et al.* Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N. Engl. J. Med.* **377**, 317–328 (2017).
7. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* **33**, 1122–8 (1990).
8. Smetana, G. W. & Shmerling, R. H. Does this patient have temporal arteritis? *J. Am. Med. Assoc.* (2002). doi:10.1001/jama.287.1.92
9. Dasgupta, B. *et al.* 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* **64**, 943–954 (2012).
10. Dasgupta, B., Hutchings, A. & Matteson, E. L. Polymyalgia rheumatica: The mess we are now in and what we need to do about it. *Arthritis Care and Research* **55**, 518–520 (2006).
11. DeJaco, C. *et al.* EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* **annrheumdis-2017-212649** (2018). doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649
12. Luqmani, R. *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. (Rockv).* **20**, 1–270 (2016).
13. Schmidt, W. A. & Gromnica-Ihle, E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica: A prospective study using colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries. *Rheumatology* **41**, 46–52 (2002).
14. Hall, S. *et al.* THE THERAPEUTIC IMPACT OF TEMPORAL ARTERY BIOPSY. *Lancet* **322**, 1217–1220 (1983).
15. Poller, D. N., Van Wyk, Q. & Jeffrey, M. J. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J. Clin. Pathol.* **53**, 137–139 (2000).
16. Klein, R. G., Campbell, R. J., Hunder, G. G. & Carney, J. A. Skip lesions in temporal arteritis. *Mayo Clin Proc* **51**, 504–510 (1976).
17. de Boysson, H. *et al.* Large-vessel involvement and aortic dilation in giant-cell arteritis. A multicenter study of 549 patients. *Autoimmunity Reviews* **17**, (2018).
18. Brack, A., Martinez-Taboada, V., Stanson, A., Goronzy, J. J. & Weyand, C. M. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* **42**, 311–317 (1999).
19. Davies, C., Frost, B., Eshan, O., McLain, A. D. & Shandall, A. Temporal artery biopsy...who needs one? *Postgrad. Med. J.* **82**, 476–8 (2006).
20. Lenton, J., Donnelly, R. & Nash, J. R. Does temporal artery biopsy influence the management of temporal arteritis? *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians* **99**, 33–36 (2006).
21. Iagnocco, A., Finucci, A., Ceccarelli, F., Scirocco, C. & Rutigliano, I. M. Musculoskeletal ultrasound in the evaluation of Polymyalgia Rheumatica. *Med. Ultrason.* **17**, 361–6 (2015).
22. G., O. *et al.* Assessment of the new 2012 EULAR/ACR clinical classification criteria for polymyalgia rheumatica: A prospective multicenter study. *J. Rheumatol.* **43**, 893–900 (2016).
23. Macchioni, P., Boiardi, L., Catanoso, M., Pazzola, G. & Salvarani, C. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: Comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1190–1193 (2014).
24. Cantini, F. *et al.* Inflammatory changes of hip synovial structures in polymyalgia rheumatica. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23**, 462–468 (2005).
25. Falsetti, P., Acciai, C., Volpe, A. & Lenzi, L. Ultrasonography in early assessment of elderly patients with polymyalgic symptoms: a role in predicting diagnostic outcome? *Scand. J. Rheumatol.* **40**, 57–63 (2011).
26. Dasgupta, B. *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* **49**, 186–190 (2010).
27. Yamashita, H. *et al.* Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: Evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod. Rheumatol.* **22**, 705–711 (2012).
28. Wakura, D. *et al.* Differentiation between polymyalgia rheumatica (PMR) and elderly-onset rheumatoid arthritis using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: Is enthesitis a new pathological lesion in PMR? *PLoS One* **11**, (2016).
29. Takahashi, H. *et al.* Differences in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings between elderly onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Mod. Rheumatol.* **25**, 546–551 (2015).
30. Sondag, M. *et al.* Utility of 18F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a controlled study. doi:10.1093/rheumatology/kew202
31. McGonagle D, Pease C, Marzo-Ortega H & *et al.* Comparison of extracapsular changes by magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* **28**, 1837–1841 (2001).
32. Marzo-Ortega, H. *et al.* Evidence for a different anatomic basis for joint disease localization in polymyalgia rheumatica in comparison with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **56**, 3496–3501 (2007).
33. Salvarani, C. *et al.* Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 758–761 (2008).
34. Mackie, S. L. *et al.* Whole-body MRI of patients with polymyalgia rheumatica identifies a distinct subset with complete patient-reported response to glucocorticoids. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 2188–2192 (2015).
35. Ochi, J. *et al.* MRI findings of the shoulder and hip joint in patients with polymyalgia rheumatica. *Mod. Rheumatol.* **25**, 761–767 (2015).
36. Chrysidis, S. *et al.* Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. *RMD Open* **4**, (2018).
37. Schmidt, W. A. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology* **57**, ii22–ii31 (2018).
38. Terslev, L., Diamantopoulos, A. P., Döhn, U. M., Schmidt, W. A. & Torp-Pedersen, S. Settings and artefacts relevant for Doppler ultrasound in large vessel vasculitis. *Arthritis Research and Therapy* **19**, (2017).
39. Schmidt, W. A., Kraft, H. E., Vorpahl, K., Volker, L. & Gromnica-Ihle, E. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N. Engl. J. Med.* **337**, 1336–1342 (1997).
40. Karahaliou, M. *et al.* Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: A prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res. Ther.* **8**, (2006).
41. Hauenstein, C. *et al.* Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. *Rheumatology* **51**, 1999–2003 (1999).
42. Aschwanden, M. *et al.* Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1356–1359 (2010).
43. Stellingwerf, M. D. *et al.* Different Scoring Methods of FDG PET/CT in Giant Cell Arteritis. *Medicine (Baltimore)*. **94**, e1542 (2015).
44. Lensen, K. D. F. *et al.* Large-vessel vasculitis: Interobserver agreement and diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT. *Biomed Res. Int.* **2015**, (2015).
45. Walter, M. A. *et al.* The value of [<sup>18</sup>F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **32**, 674–681 (2005).
46. Förster *et al.* Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex

- sonography and FDG-PET. *Vasa* **40**, 219–227 (2011).
47. Slart, R. H. J. A. *et al.* FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **45**, (2018).
  48. Nielsen, B. D. *et al.* Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* (2018). doi:10.1007/s00259-018-4106-0
  49. Cinar, I., Wang, H. & Stone, J. R. Clinically isolated aortitis: pitfalls, progress, and possibilities. *Cardiovascular Pathology* **29**, 23–32 (2017).
  50. Prieto-González, S. *et al.* Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1388–1392 (2014).
  51. Nielsen, B. D. *et al.* Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45**, 1119–1128 (2018).
  52. Clifford, A. H. *et al.* Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Newly Diagnosed Patients with Giant Cell Arteritis Who Are Taking Glucocorticoids. *J. Rheumatol.* **44**, 1859–1866 (2017).
  53. Rhéaume, M. *et al.* High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: Results of a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 161–168 (2017).
  54. Prieto-González, S. *et al.* Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1170–1176 (2012).
  55. Prieto-González, S. *et al.* Effect of glucocorticoid treatment on computed tomography angiography detected large-vessel inflammation in giant-cell arteritis. A prospective, longitudinal study. *Med. (United States)* **94**, e486 (2015).
  56. Hernández-Rodríguez, J. *et al.* Description and validation of histological patterns and proposal of a dynamic model of inflammatory infiltration in giant-cell arteritis. *Med. (United States)* **95**, (2016).
  57. Stacy, R. C., Rizzo, J. F. & Cestari, D. M. Subtleties in the histopathology of giant cell arteritis. *Semin. Ophthalmol.* **26**, 342–348 (2011).
  58. Cavazza, A. *et al.* Inflamed temporal artery: histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations. *Am. J. Surg. Pathol.* **38**, 1360–70 (2014).
  59. Le Pendu, C. *et al.* Poor Predictive Value of Isolated Adventitial and Periadventitial Infiltrates in Temporal Artery Biopsies for Diagnosis of Giant Cell Arteritis. *J. Rheumatol.* jrheum.170061 (2017). doi:10.3899/jrheum.170061
  60. Achkar, A. A., Lie, J. T., Hunder, G. G., Fallon, W. M. O. & Gabriel, S. E. How Does Previous Corticosteroid Treatment Affect the Biopsy Findings in Giant Cell ( Temporal ) Arteritis ? 987–992 (2017).
  61. Bury, D., Joseph, J. & Dawson, T. P. Does preoperative steroid treatment affect the histology in giant cell (cranial) arteritis? *J. Clin. Pathol.* **65**, 1138–1140 (2012).
  62. Maleszewski, J. J. *et al.* Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: A prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. *Mod. Pathol.* **30**, 788–796 (2017).
  63. Schmidt, W. A. Ultrasound in vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **32**, 71–77 (2014).
  64. Boellaard, R. *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J Nucl Med Mol Imaging* **42**, 328–354 (2015).
  65. Bowling, K., Rait, J., Atkinson, J. & Srinivas, G. Temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: Does the end justify the means? *Ann. Med. Surg.* **20**, (2017).
  66. Dasgupta, B. *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology* **49**, 1594–1597 (2010).
  67. Mahr, A. D. *et al.* Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* **56**, 2789–2797 (2007).
  68. DeJaco, C. *et al.* 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1799–1807 (2015).
  69. Jover JA, Hernández-García C, Morado I. C., Vargas E, Bañares A, F-G. B. Combined treatment of giant-cell arteritis with Methotrexate and prednisone. *Ann. Intern. Med.* **134**, 106–114 (2001).
  70. Hoffman, G. S. *et al.* A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteritis. **46**, 1309–1318 (2002).
  71. Villiger, P. M. *et al.* Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **387**, (2016).
  72. Unizony, S. H. *et al.* Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int. J. Rheumatol.* **2013**, (2013).
  73. Medicinrådet om RoActemra. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tocilizumab til kæmpecelle arteritis. 1–27 (2018).
  74. NICE. Tocilizumab for treating giant cell arteritis. *NICE Guidel.* (2018). doi:10.1105/tpc.112.102996
  75. Stone, J. *et al.* Tocilizumab for Sustained Glucocorticoid-Free Remission in Giant Cell Arteritis. *N. Engl. J. Med.* **377**, 317–328 (2017).
  76. Jeppe, P. & Christensen, S. Medicinrådets anbefaling vedrørende tocilizumab som standardbehandling til kæmpecellearteritis. 1–2
  77. Devauchelle-Pensec, V. *et al.* Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: A prospective longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1506–1510 (2016).
  78. Lally, L., Forbess, L., Hatzis, C. & Spiera, R. Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 2550–2554 (2016).
  79. R.F., S. *et al.* A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clinical and Experimental Rheumatology* **19**, 495–501 (2001).
  80. Veen, M. J. Van Der & Dinant, H. J. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis ? 218–223 (1996).
  81. Caporali, R. *et al.* Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **141**, 493–500 (2004).
  82. Diamantopoulos, A. P., 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).
  83. Adizie, T., Christidis, D., Dharmapaliah, C., Borg, F. & Dasgupta, B. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A case series. *Int. J. Clin. Pract.* **66**, 906–909 (2012).
  84. Langford, C. A. *et al.* A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 846–853 (2017).
  85. Berti, A., Cornec, D., Medina Inojosa, J. R., Matteson, E. L. & Murad, M. H. Treatments for giant cell arteritis: Meta-analysis and assessment of estimates reliability using the fragility index. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (2018). doi:10.1016/j.semarthrit.2017.12.009
  86. Schaufelberger, C. *et al.* No additional steroid - sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. **9742**, (2009).
  87. Hoffman, G. S. *et al.* Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial.[Summary for patients in Ann Intern Med. 2007 May 1;146(9):112; PMID: 17470826]. *Ann. Intern. Med.* **146**, 621–630 (2007).
  88. Seror, R. *et al.* Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 2074–2081 (2014).
  89. De Silva, M. & Hazleman, B. L. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: A double-blind study. *Ann. Rheum. Dis.* **45**, 136–138 (1986).
  90. Quartuccio, L. *et al.* Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. **51**, 1677–86 (2012).
  91. Bienvenu, B. *et al.* Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev. Med. Interne* **37**, (2016).
  92. Salvarani, C. *et al.* Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: A randomized trial. *Ann.*

- Intern. Med.* **146**, 631–639 (2007).
93. Kreiner, F. & Galbo, H. Effect of etanercept in polymyalgia rheumatica: A randomized controlled trial. *Arthritis Res. Ther.* **12**, (2010).
  94. Grayson, P. C. *et al.* <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 439–449 (2018).
  95. Muto, G. *et al.* Large vessel vasculitis in elderly patients: early diagnosis and steroid-response evaluation with FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT. *Rheumatol. Int.* **34**, 1545–1554 (2014).
  96. Blockmans, D. *et al.* Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* **55**, 131–137 (2006).
  97. Matteson, E. L. *et al.* Patient-reported outcomes in polymyalgia rheumatica. *J. Rheumatol.* **39**, 795–803 (2012).
  98. García-Martínez, A. *et al.* Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for Aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Annals of the Rheumatic Diseases* **73**, 1826–1832 (2014).
  99. Nueninghoff, D. M., Hunder, G. G., Christianson, T. J. H., McClelland, R. L. & Matteson, E. L. Incidence and Predictors of Large-Artery Complication (Aortic Aneurysm, Aortic Dissection, and/or Large-Artery Stenosis) in Patients with Giant Cell Arteritis: A Population-Based Study over 50 Years. *Arthritis Rheum.* (2003). doi:10.1002/art.11353
  100. Schmidt, W. A., Krause, A., Schicke, B., Kuchenbecker, J. & Gromnica-Ihle, E. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? *Rheumatology* **48**, 383–385 (2009).
  101. Singh, A. G. *et al.* Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J. Rheumatol.* **42**, 309–15 (2015).
  102. Kermani, T. A. *et al.* Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology* 322–328 (2017). doi:10.1093/rheumatology/kex460
  103. Tomasson, G. *et al.* Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: A cohort study. *Ann. Intern. Med.* **160**, 73–80 (2014).
  104. Ungprasert, P., Wijarnpreecha, K., Koster, M. J., Thongprayoon, C. & Warrington, K. J. Cerebrovascular accident in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin. Arthritis Rheum.* (2016). doi:10.1016/j.semarthrit.2016.07.005
  105. García-Martínez, A. *et al.* Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: A cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Care Res.* **59**, 422–430 (2008).
  106. Robson, J. C. *et al.* The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 129–35 (2015).
  107. Hachulla, E. *et al.* Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **19**, 171–6 (2001).
  108. Alba, M. A. *et al.* Relapses in patients with giant cell arteritis: Prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Med. (United States)* **93**, 194–201 (2014).
  109. Neshor, G., Neshor, R., Mates, M., Sonnenblick, M. & Breuer, G. S. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **26**, S30-4 (2008).
  110. Uddhammar, A., Eriksson, A.-L., Nyström, L., Stenling, R. & Rantapää-Dahlqvist, S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J. Rheumatol.* **29**, 737–742 (2002).
  111. Gran, J. T., Myklebust, G., Wilsgaard, T. & Jacobsen, B. K. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: A study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology* **40**, 1238–1242 (2001).
  112. González-Gay, M. A. *et al.* Giant cell arteritis in Lugo, Spain, is associated with low longterm mortality. *J. Rheumatol.* **24**, 2171–2176 (1997).
  113. Kermani, T. A. *et al.* Large-vessel involvement in giant cell arteritis: A population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1989–1994 (2013).
  114. de Boysson, H. *et al.* Giant-Cell Arteritis: Do We Treat Patients with Large-Vessel Involvement Differently? *Am. J. Med.* (2017). doi:10.1016/j.amjmed.2017.03.054
  115. Myklebust, G. & Gran, J. T. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: A prospective two-year study in 273 patients. *Scand. J. Rheumatol.* (2001). doi:10.1080/030097401753180327
  116. Mazlumzadeh, M. *et al.* Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* (2006). doi:10.1002/art.22163
  117. Labarca, C. *et al.* Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *Rheumatol. (United Kingdom)* (2015). doi:10.1093/rheumatology/kev348
  118. Hachulla, E. *et al.* Prognostic factors and long term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* (2001).
  119. Restuccia, G. *et al.* Long-term remission in biopsy proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *J. Autoimmun.* (2017). doi:10.1016/j.jaut.2016.10.002
  120. Patil, P. *et al.* Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, (2015).
  121. Diamantopoulos, A. P., 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* **55**, 66–70 (2016).

## Appendix: Danbio indikatorer vedr. GCA sygdom og -behandling