

Is there a place for cyclophosphamide in the  
treatment of giant cell arteritis?

A case series and systematic review.

Seminars in arthritis and rheumatism, jan. 2013

Croci-torti Aurélie

Biblio du 17/ 04/ 2013

Sce immuno-rhumatologie



# OBJECTIF

---

- Évaluer l'efficacité du CYC dans l'artérite à cellule géante (ACG) cortico dépendante ou avec effets secondaires sévères liées à la corticothérapie.



# BACKGROUND

---

- ❑ ACG : vascularite la plus fréquente, sujet âgé
- ❑ GC : traitement de référence
- ❑ Evolution : rechutes fréquentes (env. 50% patients), surtout a moins de 10mg/jr
- ❑ Nécessité d'une CT parfois prolongée à des doses modérées à hautes : iatrogenie ++
- ❑ T plus de 10 mg/jr plus de 6M corrélée négativement à la survie à long terme
- ❑ Alternatives : MTX, AZT, HCQ, dapsons, antiTNF



# METHODE - PATIENTS

---

- Etude **rétrospective**, monocentrique
  
- **Critères d'inclusion** :
  - diagnostic ACG porté sur critères ACR 1990
  - réponse initiale aux GC
  - puis cortico-dépendance ou EI
  - absence d'autre maladie inflammatoire, néoplasie ou infection
  - suivi d'au moins un an après perf de CYC
  
- **Cortico-dépendance** : plus de 20mg/j plus de 6 mois ou plus de 10 pdt 1 an
  
- **Iatrogénie importante** : diabète type 2 mal contrôlé, patho psychiatrique sévère, cushing, ostéoporose sévère fracturaire
  
- **Examens**: BAT, bodyTDM, ou TEP, VS/CRP, bio standard



# METHODE - DEFINITIONS

---

## □ REPONSE CYC :

**Rémission** : absence de signes clinico bio plus de 12 mois, avec moins de 7.5mg/j

**Rechute** : recrudescence signes cliniques ou bio attribuée à l'ACG

## □ REVUE DE LA LITTERATURE :

Source : Pubmed

Keywords: GCA, temporal arteritis, horton disease, cyc

Exclusion si doute diag/ manque de données

Taux de Gc, démarche thérapeutique, indication / réponse cyc,

# RESULTATS- caractéristiques des patients

**Table 1**

Main characteristics of 15 patients with glucocorticoid-dependent giant cell arteritis and/or severe glucocorticoid-related side effects.

Patient no.	Gender	Age at diagnosis (years)	Comorbidities	ACR criteria	TAB	Clinical manifestations at diagnosis onset	Aorta involvement
1	F	75	-	5	+	Headaches, blurred vision, PMR, weight loss, jaw claudication	-
2	F	68	HBP, ICM, diabetes	3	-	Headaches, jaw claudication, PMR	-
3	F	75	HBP	3	-	Headaches, blurred vision, PMR, jaw claudication	-
4	F	64	-	3	-	Headaches, fever, PMR, weight loss, jaw claudication	-
5	F	65	HBP	3	-	Headaches, unilateral blindness, PMR, jaw claudication, weight loss, fever	-
6	F	57	HBP	4	-	Headaches, PMR, fever, weight loss	+
7	M	76	-	5	+	Headaches, weight loss, jaw claudication	-
8	F	67	-	4	-	Headaches, PMR, fever, jaw claudication	-
9	F	55	-	4	+	Headaches, fever, weight loss	-
10	F	83	-	5	+	Headaches, fever, weight loss	-
11	F	66	-	4	+	Headaches, weight loss, fever	+
12	F	66	Angor	5	+	Headaches, blurred vision, fever, PMR, weight loss	-
13	M	63	-	5	+	Headaches, blurred vision, fever, PMR	+
14	F	75	-	4	-	Headaches, PMR, jaw claudication, weight loss	+
15	F	78	HBP, diabetes	5	+	Headaches, fever	+
Total	13F/2M	67 (55-83) <sup>a</sup>		4 (3-5) <sup>a</sup>	8+/7-	Headaches (15, 100%), weight loss (10, 67%), PMR (10, 67%), fever (10, 67%), jaw claudication (8, 53%), visual disturbance (5, 33%)	5+/10-

F: female; M: male; PMR: polymyalgia rheumatica; HBP: high blood pressure; ICM: ischemic cardiomyopathy.

<sup>a</sup> median (range).



# RESULTATS

---

- CTC initiale : moy **50mg** (30-70mg) : amelioration rapide
- **Rechute** , à en moyenne **3.65 mois** (1-16), a env **15mg/jr** de CTC (10-40)
- 7 patients : plus de 2 rechutes
- Rechutes : ttt par ascencion de la CTC
- 4 patients : proposition autre IS avant le CYC
- **Indication CYC :**
  - 13/15 : cortico dependance
  - 11/15 : iatrogenie des CTC



# RESULTATS- modalites de ttt

---

- **CYC IV**
- 5 patients : 3 perf a 15 jours puis mensuel
- Autres : perfusions **mensuelles**
- Moyenne de **6 perf** (3-10) soit **6 mois** (3-7)
- 13 patients : **500mg/m<sup>2</sup>**, 2 patients: 500mg
- ttt entretien : 3 patients ttt par **MTX 1 mois**





# RESULTATS - suivi

---

- A 12 M : **12 patients (80%)** avec **CTC  $\leq$  7.5 (remission)**
- Dont **9 sans rechutes** a 43 mois ( 14-75)
- **Rechute dans 6 cas** a 6.5 mois (3-36) sous CTC a **9.5mg** (0-15)
- Pas de retraitement par CYC
- 2 DC : infection myocardique / CHC
- **Tolérance** : 12 EI (11 infections dt 4 hospit), 3 hematotoxicite, 1 allergie (mesna)

# RESULTS- traitement, réponse

**Table 2**

Treatment of 15 patients with glucocorticoid-dependent giant cell arteritis and/or severe glucocorticoid-related side effects.

Patient no.	Indication for CYC	Other immunosuppressive drugs before CYC	Dose of prednisone when CYC was introduced (mg)	Dose of prednisone at M6/M12 after the last pulse of CYC (mg)	Relapse after CYC (n), months (n)	Remission?	Total follow-up (months)	
							Before CYC	After CYC
1	Cd, Tax	-	35	9/5	No	Yes	6	75
2	Cd, Tax	-	15	0/0	No	Yes	17	36
3	Tax	-	12	6/5	No	Yes	3	71
4	Cd, Tax	MTX	17.5	10/10	Yes, 3	No	35	69
5	Cd, Tax	MTX	20	10/9	Yes, 36	No	37	70
6	Tax,	-	30	15/12.5	Yes, 8	No	4	49
7	Cd, Tax	-	30	3/3	No	Yes	6	23
8	Cd, Tax	-	25	3/0	Yes, 5	No	10	50
9	Cd, Tax	HCQ / MTX	7.5	5/0	Yes, 13	No	100	49
10	Cd	-	20	7/5	No	Yes	11	25
11	Cd	-	15	5/5	No	Yes	14	43
12	Cd, Tax	DAP, HCQ, MTX, THA	17.5	5/5	Yes, 3	No	121	14
13	Cd	-	20	5/2	No	Yes	10	26
14	Cd	-	20	3.5/0	No	Yes	31	18
15	Tax	-	12	5/0	No	Yes	8	27
Total	Cd (13, 87%), Tax (11, 73%)		20 (7.5-35) <sup>a</sup> mg	5 (0-15) <sup>a</sup> /5 (0-12.5) <sup>a</sup> mg	6 relapses 6.5 (3-36) <sup>a</sup> mo	9 remissions	11 (4-121) <sup>a</sup> mo	43 (14-75) <sup>a</sup> mo

CYC: cyclophosphamide; Cd: corticosteroid-dependence; Tax: toxicity of corticosteroids; mo: months; M6: month 6; M12: month 12; MTX: methotrexate; HCQ: hydroxychloroquine; DAP: dapsone; THA: thalidomide; mg: milligrams; n: number.

<sup>a</sup> Median (range).

$P \leq 0.0001$

**Table 3**  
 Characteristics of 88 patients with giant cell arteritis and who were given cyclophosphamide (retrieved from a literature review)

Reference	Analyzable patients	TAB	Indication of CYC	IV/Oral	Previous IS agents	Maintenance therapy	Outcomes	Adverse events	Follow-up (months)
Quartuccio et al. [15]	19	9+/15	Cd in 15, Tox in 13	Oral in 19	MTX in 12	MTX in 14	Response in 15 (79%), reduction of GC doses $\leq 5$ mg/day in 9 (47%) at the end of follow-up, GC discontinuation in 6 Relapse in 4 (1-48 mo after CYC)	1 fatal liver failure, 3 hematological AEs, 2 infections, 3 cutaneous and/or mucosal AEs, 1 liver-test disorder Discontinuation of CYC in 5	36 (1-100)
Henes et al. [13]	6/10 <sup>a</sup>	NA	Cd in 6  Vascular stenosis in 6	IV in 6	MTX in 3  AZT in 1	AZT in 4  MTX in 2	Response in all  Decrease in FDG uptakes in all Relapse in 1 (21 mo after CYC)	At least 1 serious AE (pneumocystis pneumonia)	39 (16-46)
Loock et al. [14]	31/35 <sup>b</sup>	13+/35	Cd in all Tox in 25	IV in 25 Oral in 10	MTX in 30 AZT in 14 LEF in 8	MTX in 15 AZT in 8 LEF in 1	Response in 28 (90%), reduction of GC doses $< 7.5$ mg at 12 mo in 25 and in 8 at the end of follow-up, GC discontinuation in 3 Relapse in 12 (20.5 mo after CYC)	6 leucopenias, 6 infections, 2 allergies to mesna, 1 hemorrhagic cystitis Discontinuation of CYC in 2	49
Sailler et al. [29]	2	2+	Epidural inflammation in 2	Oral in 1  IV in 1	None	IvIG in 1	Response in 2 and GC discontinuation in 1 1 lost to follow-up	NA	NA
Rüegg et al. [28]	2	1+/2	Vertebral artery occlusion in 2	Oral in 1  IV in 1	None	None	Response in 1, but death of 1 and locked-in state in the other	1 severe pneumonia Discontinuation of CYC in both	NA
Calguneri et al. [23]	1	+	Visual loss	Oral	None	None	Response, GC dose at 17.5 mg/day at the end of follow-up	NA	24
Serradell et al. [30]	1	+	Limb and mesenteric claudication	IV	None	None	Response and GC discontinuation	NA	NA

**Table 3** (continued)

Reference	Analyzable patients	TAB	Indication of CYC	IV/Oral	Previous IS agents	Maintenance therapy	Outcomes	Adverse events	Follow-up (months)
de Vita et al. [12]	4	NA	Cd and Tox in 4	IV in 4	None	None	Angioplasty of the mesenteric artery Response in all and reduction of GC doses <5 mg/day in all at the end of follow-up	None	16 (10–21)
Gouet et al. [25]	6	6+	Cd in 6	Oral in 6	None	None	Response in 2 (33%), reduction of GC dose at 11 and 7 mg/day	4 infectious and/or hematological AEs	NA
De la Casa Monje et al. [24]	6	6+	Tox in 6	NA	None	None	Response in 5 (83%)	None Discontinuation of CYC in 1	NA
Peña Sánchez de Rivera et al. [26]	4	4+	Tox in 4	Oral in 4	None	None	Response in all, GC discontinuation in 2	1 leukopenia	NA
Buttner et al. [22]	1	+	Multiple cerebral infarcts	Oral	None	None	Response and reduction of GC dose	NA	4
Roelcke et al. [27]	1	+	Meningoradiculitis	Oral	Cytosine arabinoside	AZT	No response	Hemorrhagic cystitis Discontinuation of CYC	18
Bhatia et al. [21]	1	NA	Cd and Tox	IV	AZT	RTX	Response	Severe pneumonia	6
Alba et al. [20]	3	NA	Cd in 3	NA	NA	None	Response in 3	NA	56

Cd: corticosteroid-dependence; IS: immunosuppressant; RTX: rituximab; IV: intravenous; Tox: toxicity of glucocorticoids; TAB: temporal artery biopsy; mo: months; AEs: adverse events; FDC: 18-Fluorodeoxyglucose; NA: not available.

Response: improvement of clinical and biological findings; Relapse: reoccurrence of symptoms or inflammatory parameters on laboratory findings attributable to GCA and requiring a sustained increase of GC.

<sup>a</sup> The four other patients suffered from Takayasu arteritis and were ruled out.

<sup>b</sup> Outcomes from 31 of 35 patients completing cyclophosphamide treatment were available for analysis.



# Revue de la littérature

---

- 15 articles analysés, soit **88 patients**
- Indication CYC : 75% pr CTC dépendance, 60 % iatrogénie, 16 % atteinte sévère
- 56 % patients : autres IS préalable (45 MTX, 16 AZT)
- 44 CYC PO, 39 IV
- Durée du ttt et dose cumulée peu précisé
- Ttt entretien : 47 ( 31 MTX, 13 AZT, 1 LF, 1 RTX, 1 Ig)
- Au total : 74 (84 %) répondeur au CYC et 13 (18%) arrêt total de CTC.
- 17 rechutes contrôlées par reascencion des doses
- Tolérance : EI chez 29 patients(33%) dt 11 motivant arrêt du CYC.
- Moyenne de suivi de 24 (1-100) mois

# DISCUSSION

---

- **GC** : reste le ttt de première intention mais problème des rechutes et de la ctc dépendance: pas d'alternative thérapeutique validée, quid des bolus ?
  
- **Place MTX** :
  - validé au début de la maladie en association à la CTC si atteinte sévère
  - pas d'étude prospective en entretien, semble peu efficace
  
- **Place CYC** :
  - efficace dans d'autres vascularites nécrosantes
  - Pas de schéma standardisé (6 cycles 500mg/m<sup>2</sup>/mois ?)
  - étude : plus de 80% de réponse, et 50% de rémission ultérieure
  - contrôle intéressant des atteintes des gros vaisseaux
  - intérêt chez les patients plus jeunes (forme plus agressive?)
  - Tolérance : infections , hématotoxicité
  
- **Nécessité d'un ttt d'entretien ? Si oui lequel ??**
  
- **Limites** : études rétrospectives, petites séries de patients, hétérogénéité schéma