

Aktuelle Optionen zur Behandlung der Riesenzellarteriitis

Frank Moosig, Marc Schmalzing, Peer Malte Aries, Jörg Henes, Peter Lamprecht, Jürgen Rech, Torsten Witte



Um potenziell schwere Komplikationen zu vermeiden, muss bei Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA) zügig eine Behandlung eingeleitet werden. Bisher waren meist langfristig verabreichte Glukokortikoide (GC) die Standardbehandlung. Damit lässt sich die Erkrankung häufig jedoch nur unzureichend kontrollieren, zudem besteht das Risiko GC-induzierter Langzeitschäden. Daher stehen steroidsparende Therapieoptionen im Mittelpunkt des Interesses.

Einleitung

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist in Europa die häufigste Großgefäßvaskulitis und galt bis dato, mit der Gabe von Glukokortikoiden (GC), als einfach zu behandeln. Aktuelle Daten zeigen jedoch, dass die GC-Therapie oft über mehr als 2 Jahre und in kumulativ hohen Dosierungen erfolgt. Zudem sind Rezidive bei Dosisreduktion oder nach Therapieende häufig, sodass eine potente GC-sparende Therapie wünschenswert ist. Anlässlich der neuen Therapieoptionen stellt diese Übersichtsarbeit den aktuellen Kenntnisstand zur RZA-Therapie dar.

Ätiologie und Pathogenese

Experimentelle Daten weisen auf eine genetische Prädisposition und Antigen-getriggerte Pathogenese der RZA hin. Die Erkrankung ist mit den humanen Leukozytenantigenen (HLA)-kodierenden Genen HLA-DRB1 und HLA-DQA1 sowie Polymorphismen verschiedener proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin 6 (IL) und Tumornekrose-Faktor (TNF), assoziiert [1].

Jahreszeitliche Schwankungen und eine höhere Inzidenz in Ballungsräumen lassen auch eine Rolle von Umweltfaktoren vermuten. In einer kürzlich publizierten bevölkerungsbezogenen Fallkontrollstudie wurde eine Assoziation mit vorausgegangenen Infektionen sowie Herpes Zoster berichtet [2]. Eine Rolle weiterer bisher unbekannter Kofaktoren wird postuliert.

Merke

Die RZA ist eine potenziell mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehende chronisch-entzündliche Vaskulitis.

Verlauf und Prognose

Früher galt die RZA als eine entzündlich rheumatische Erkrankung mit vermeintlich günstigem Verlauf. Aktuelle Daten verdeutlichen jedoch ein relevantes Risiko für

krankheits- und therapiebedingte Komplikationen. Mehr als die Hälfte der Patienten erleidet, unter einer alleinigen Therapie mit GC, ein Rezidiv in den ersten 12 Monaten nach Therapiebeginn, fast 80 % in den ersten 5 Jahren [3]. Weibliches Geschlecht, systemische Manifestationen, wie Fieber bei der Erstmanifestation und eine Steroidtherapie < 10 mg Prednisolon/Tag, sind mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert [4]. Auch die Beteiligung der extrakraniellen Gefäße scheint mit häufigeren Rezidiven einherzugehen. Nach neueren Erkenntnissen aus der Bildgebung ist das Rezidivrisiko mit einer entzündlichen Restaktivität in der Gefäßwand zu erklären, die zudem die Wahrscheinlichkeit struktureller Gefäßschäden, wie aortaler Aneurysmen und Dissektionen, erhöht. Dissektionen und kardiovaskuläre Komplikationen treten bereits in den ersten Jahren der RZA-Manifestation auf, wobei sich manifeste Aneurysmen verstärkt ab dem 5. Jahr entwickeln.

Mit dem Verlauf der Erkrankung nehmen therapiebedingte, zumeist GC-assoziierte Komplikationen zu. Glaukom, Diabetes mellitus, Osteoporose, Frakturen und Infektionen entwickeln sich innerhalb der ersten 2–4 Jahre (Mittel nach 2,7 bzw. 2,8, 3,0, 3,2 und 4,1 Jahren) [5]. Über 40 % der Fälle von Diabetes mellitus und Glaukom treten sogar bereits im 1. Jahr der Steroidtherapie auf. Innerhalb von 10 Jahren entwickeln 86 % der behandelten RZA-Patienten GC-Nebenwirkungen [6–9]. Das Nebenwirkungsrisiko hängt erwartungsgemäß von Dauer und Dosis der GC-Therapie ab [6]. Zahlreiche Untersuchungen bringen eine ungünstige Gesamtprognose mit der Aneurysmabildung in Verbindung. Die Gesamtmortalität der Patienten mit RZA scheint neueren Daten zufolge nicht erhöht, wobei es auch Arbeiten gibt, die vor allem bei hohen initialen GC-Dosen eine Übersterblichkeit berichten. Insbesondere das Risiko an einer Infektion zu versterben, ist bei langfristiger Prednisolontherapie (> 10 mg Prednisolonäquivalent nach 12 Monaten Therapie) erhöht [9].

Merke

Während die RZA früher als eine Vaskulitisform mit eher guter Prognose galt, zeigen aktuelle Daten ein relevantes Risiko für Rezidive und Langzeitkomplikationen.

Therapie

Glukokortikoide

Dosierung und Therapieschemata

Glukokortikoide (GC) sind nach wie vor ein zentraler Bestandteil der RZA-Behandlung. Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt die rasche Einleitung einer GC-Therapie in der initialen Dosierung von 1 mg/kg/Tag Prednisolonäquivalent (max. 60 mg) als einmalige Tagesdosis am Morgen [10]. Andere Autoren empfehlen keine Begrenzung auf eine Maximaldosis. Wichtig ist, die Behandlung unverzüglich zu beginnen und nicht auf die Komplettierung ergänzender Diagnostik zu warten.

In der klinischen Anwendung und in Studien werden die unterschiedlichsten GC-Therapieregime eingesetzt. Vergleichende Studien existieren nicht; bei Patienten mit ischämischen Komplikationen empfiehlt sich die GC-Hochdosistherapie mit Initialdosierungen von 250 – 1000 mg Methylprednisolon über 3 Tage [7]. In den meisten Fällen zeigt sich eine rasche Besserung der Akutsymptomatik innerhalb von 24 – 48 Stunden. Die Initialdosis von bis zu 1 mg/kg/Tag soll laut EULAR für 1 Monat beibehalten werden [10]. Andere Autoren empfehlen, je nach klinischem und laborchemischem Ansprechen, einen kürzeren Zeitraum von 2 – 4 Wochen [11]. Das Ausschleichen („Tapering“) der GC wird unterschiedlich gehandhabt. Meistens wird in wöchentlichen Schritten reduziert, bei höheren Dosierungen auch rascher und ab einer Tagesdosis von 20 mg Prednisolonäquivalent alle 2 Wochen um 2,5 mg. Ab 10 mg sind sogar noch kleinere Dosisreduktionsstufen von 1 mg alle 4 Wochen üblich.

Merke

Wegen der Gefahr der Erblindung soll die Therapieeinleitung nicht verzögert werden, wie etwa durch eine beabsichtigte Sicherung der Diagnose mittels Biopsie oder bildgebender Verfahren.

Konventionelle Immunsuppressiva

GC-sparende Therapie

Angesichts der genannten Nachteile einer alleinigen GC-Therapie und der bis heute aktuellen Annahme einer autoimmunen Genese der RZA erschien es naheliegend, eine steroidsparende Therapie mit konventionellen Immunsuppressiva durchzuführen. Dennoch sind nur vergleichsweise wenige Daten aus kontrollierten Studien

verfügbar. Vermutlich aufgrund des verbreiteten Einsatzes von Methotrexat (MTX) in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA), wurde überwiegend dieses Medikament bezüglich seiner Wirksamkeit untersucht, sodass hierzu die umfangreichste Datenlage vorliegt. Insgesamt sind aktuell 3 kontrollierte Studien und eine Metaanalyse zu MTX verfügbar.

Die erste größere kontrollierte Studie mit 40 Patienten zeigte einen deutlichen, steroidsparenden Effekt und eine niedrigere Rezidivrate unter additiver MTX-Therapie. Zwei weitere Studien (n = 98 und n = 42) ergaben wiederum keinen wesentlichen Vorteil einer zusätzlichen MTX-Therapie.

Unter Berücksichtigung der Originaldaten konnten die 3 genannten kontrollierten Studien in einer Metaanalyse erneut ausgewertet werden [12]. Mahr et al. kamen dabei zu dem Ergebnis, dass sich durch den Einsatz von MTX sowohl die Rezidivraten senken, als auch Steroide einsparen lassen. Die „number needed to treat“ zur Vermeidung eines ersten Rezidivs lag bei 3,6 in der Metaanalyse, was eine vergleichsweise gute Wirksamkeit nahelegt. Die ausschließliche Anwendung niedriger und oraler MTX-Dosierungen limitiert die Interpretation der Wirksamkeit von MTX bei RZA. Bei RA ist die stärkere Wirksamkeit von MTX bei parenteraler Dosierung belegt. Der Effekt der Dosis ist aber auch bei der RA noch Gegenstand der Diskussion. Höhere Dosen sind möglicherweise bei oraler Gabe nicht effektiver. Für MTX liegt keine Zulassung zur Behandlung der RZA vor, sodass die Behandlung einen „Off-Label-Use“ darstellt. Problematisch ist zudem, dass nicht wenige Patienten der betreffenden Altersgruppe Kontraindikationen, hier vor allem eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), aufweisen.

In kleineren Studien und Fallserien konnten begrenzte Effekt bei oft hohen Nebenwirkungsraten für Azathioprin [13], Cyclosporin A [14] und Leflunomid nachgewiesen werden, sodass diese Medikamente allenfalls als Reservemedikamente eine Rolle spielen.

Eine etwas größere retrospektive Fallserie zum Einsatz von Cyclophosphamid bei Patienten mit refraktärer RZA mit mindestens einer steroidsparenden Vortherapie, in den meisten Fällen MTX, wies eine Ansprechrate von 90 % auf, wobei 25 % der Patienten eine Remission erreichten [15]. Ohne Berücksichtigung von Biologika stellte Cyclophosphamid daher eine Option bei refraktären Verläufen dar.

Biologika

IL-6-Rezeptor-Blockade

Im September 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung des IL-6-Rezeptorblockers Tocilizumab (TCZ) zur Behandlung der RZA. Die Zulassung beruhte nach vielverspre-

chenden Ergebnissen einer Fallserie [16] und den Daten einer Phase-II-Studie [17] auf den Ergebnissen der randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie GiACTA (► **Tab. 1**), [18]. Diese bisher größte publizierte Studie in der Indikation RZA umfasste 251 Patienten mit bioptisch oder bildgebend bestätigter aktiver RZA. Bei rund 47 % der Studienteilnehmer bestand eine neu diagnostizierte RZA, 53 % der Patienten wiesen eine rezidierte Erkrankung auf.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:2:1 in 4 Therapiearme randomisiert [18]:

- Kurzzeit-Prednison (Tapering über 26 Wochen + wöchentlich Placebo (PBO) s. c.; PBO + 26; n = 50)
- Langzeit-Prednison (Tapering über 52 Wochen + wöchentlich Placebo s. c.; PBO + 52; n = 51)
- TCZ s. c. 162 mg wöchentlich mit Prednison-Tapering über 26 Wochen (n = 100)
- TCZ s. c. 162 mg alle 2 Wochen mit Prednison-Tapering über 26 Wochen (n = 50)

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt galt der Vergleich (zwischen den beiden TCZ-Gruppen) des prozentualen Anteils der Patienten, die eine anhaltende Remission von Woche 12 (Remissionsinduktion) bis Woche 52 hatten und der mit einem protokollgemäßen Ausschleichen von Prednison einherging [18]. Die Remission war definiert als: fehlende klinische Zeichen, Symptome einer RZA sowie der Normalisierung der Entzündungsparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) < 30 mm/h; CRP-Wert < 1 mg/dl). Eine anhaltende Remission wurde als Remission von Woche 12 bis einschließlich Woche 52 sowie die Einhaltung des Prednison-Tapering-Protokolls definiert.

Um Verzerrungen vom Effekt von TCZ auf den CRP-Wert zu minimieren, wurde beim primären Endpunkt und dem wichtigsten sekundären Endpunkt eine Sensitivitäts-Analyse durchgeführt, die die Anforderung eines normalisierten CRP-Werts von der Definition der anhaltenden Remission ausschloss [18].

Insgesamt erreichten 56 % der Patienten unter TCZ 1-mal wöchentlich und 53 % der Patienten unter TCZ 2-mal wöchentlich eine anhaltende Remission zur Woche 52. Dazu im Vergleich 14 % der Patienten in der Placebo-Gruppe + Prednison-Tapering über 26 Wochen (primärer Endpunkt; $p < 0,001$ für jede Tocilizumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo) [18]. Im Rahmen der GiACTA-Studie müssen somit 2,38 Patienten mit TCZ behandelt werden, damit ein Patient eine andauernde Remission erfährt (NNT). Die NNT zur Vermeidung eines ersten Rezidivs betrug 2,22. Zudem ließ sich die mediane kumulative Steroiddosis unter beiden TCZ-Regimen, im Vergleich mit der Prednison-Langzeittherapie, zu Woche 52 nahezu halbieren ($p < 0,001$ für alle Vergleiche zwischen TCZ und Placebo).

► **Tab. 1** Option für ein „schnelles“ GC-Tapering unter Tocilizumab in Anlehnung an die GiACTA-Studie (mod. nach [18]).

Woche	Dosis (mg)
1	60
2	50
3	40
4	35
5	30
6	25
7	20
8	15
9	12,5
11	10
12	9
13	8
14	7
15	6
17	5
19	4
21	3
23	2
25	1
27	0

Angaben in Prednisonäquivalent. Diese schnelle Dosisreduktion bezieht sich nur auf Patienten, die mit Tocilizumab behandelt werden und bei denen eine engmaschige Verlaufskontrolle durch einen versierten Arzt sichergestellt ist. In anderen Fällen sollten auch langsamere Reduktionsschemata zur Anwendung kommen. Jeder Reduktionsschritt sollte nur erfolgen, sofern es keine Anzeichen einer zunehmenden Krankheitsaktivität oder eines refraktären Verlaufes gibt. Zu beachten ist die stark eingeschränkte Aussagekraft des CRP-Wertes unter Tocilizumab.

Im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit wurden keine neuen Ereignisse beobachtet und das Nebenwirkungsprofil stimmte mit dem bei RA überein [18]. Der prozentuale Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen war in allen Medikationsgruppen vergleichbar. Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) wie schwere Infektionen waren unter alleiniger Prednison-Therapie häufiger. Kein Patient verstarb, zudem wurden keine gastrointestinales Perforationen berichtet.

Eine aktuelle Analyse der GiACTA-Studie zeigte auch bei den Patienten-relevanten Endpunkten (PRO) signifikante Vorteile. Zu Woche 52 waren die Verbesserungen bei den Parametern zur Erfassung der körperlichen und psychisch empfundenen Lebensqualität bei 6 von 8 Domänen unter

dem wöchentlichen TCZ-Therapieregime (TCZ + 26) statistisch signifikant größer als unter der alleinigen GC-Ausschleichtherapie über 52 Wochen (PBO+ 52) ($p < 0,01$). Dies traf auch auf den Parameter zur Erfassung der Fatigue zu ($p < 0,01$).

TNF- α -Inhibitoren

Da TNF-Inhibitoren in offenen Studien bei der Takayasu-Arteriitis wirksam waren, wurden sie auch in einer Fallserie und 3 kontrollierten Studien bei der RZA untersucht.

Infliximab 5 mg/kg i. v. nach 0, 2 und 6 Wochen, zusätzlich zu einer standardisierten GC-Therapie, führte nur bei 43 % der Patienten im Vergleich zu 50 % der Patienten im Placebo-Arm zu einer Remission. Aus diesem Grund wurde die Studie nach 22 Wochen vorzeitig abgebrochen [19]. Unter Etanercept 2×25 mg/Woche s. c. war die Rate GC-Remissionen bei 17 therapierefraktären RZA-Patienten höher als im Placebo-Arm (50 bzw. 22 %) [20]. Angesichts der geringen Zahl an Patienten erreichte dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Bei einer 10-wöchigen Therapie mit Adalimumab 40 mg s. c. alle 2 Wochen ließ sich bei 70 neu diagnostizierten RZA-Patienten mit Prednison (initial 0,7 mg/kg KG) die Rate an Remissionen nach 26 und 52 Wochen sowie die kumulative Steroiddosis nicht beeinflussen [21].

Abatacept und Ustekinumab

Für Abatacept und Ustekinumab konnten eine remissionserhaltende und auch steroideinsparende Wirkung nachgewiesen werden [22, 23]. Beide Medikamente spielen derzeit bei noch immer geringer Datenlage und fehlender Zulassung keine wesentliche Rolle.

Merke

Der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab ist das bisher erste und einzige Biologikum, das eine Wirksamkeit bei RZA bewiesen hat.

Begleitmedikationen

Neben der Immunsuppression werden der Nutzen einer Thrombozytenaggregations-Hemmung (TAH) sowie einer Statin- und Antihypertensiva-Therapie bei RZA-Patienten diskutiert. Ziel der TAH ist die Reduktion der Rate ischämischer Komplikationen durch die RZA. Dagegen abzuwägen ist das potenzielle Blutungsrisiko durch die Therapie. Die Daten zur TAH bei RZA stammen alle aus retrospektiven Arbeiten, die 2014 in einer hochwertigen Metaanalyse und einer Cochrane-Analyse zusammengefasst wurden [24, 25]. Hierbei zeigte sich, dass die Einnahme von TAH vor der Diagnose der RZA nicht vor einem ischämischen Ereignis im Rahmen der Erstmanifestation der RZA schützt. Die Gabe von TAH/Antikoagulanzen nach der Diagnose der RZA und parallel zur GC-Therapie reduziert das Risiko für ischämische Ereignisse marginal. Daher kann in Abhängigkeit vom indivi-

duellen Blutungsrisiko und unter Einbeziehung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu einer Gabe von TAH bei der RZA geraten werden. Welches hierbei die beste Therapie darstellt, ergibt sich aus der aktuellen Datenlage nicht.

Auch wenn einige Autoren von einem positiven Effekt einer Statin-Therapie auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei der RZA berichten, fehlt bisher eine ausreichende Evidenz, um eine Statin-Therapie bei RZA grundsätzlich zu empfehlen. Eine Arbeit von Alba et al. konnte in einer retrospektiven Auswertung einen positiven Effekt einer Angiotensin-II-Rezeptorblockade auf das rezidivfreie Überleben zeigen. Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern oder ohne antihypertensive Behandlung zeigten eine deutlich höhere Rate an Rezidiven.

Insgesamt reichen solche Berichte sicherlich nicht für eine generelle Empfehlung. Da es sich aber bei den RZA-Patienten um eine ältere Patientengruppe mit grundsätzlich erhöhtem kardiovaskulärem Risiko handelt, sollten die klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus selbstverständlich geprüft werden und bei der Behandlung die oben erwähnten Überlegungen mit einbezogen werden.

Zusammenfassung der Vorschläge

Die aktuellen Studiendaten sind noch nicht in Leitlinienempfehlungen eingeflossen. Die Autoren der vorliegenden Arbeit schlagen daher zum jetzigen Zeitpunkt folgende Handlungsoptionen vor:

- RZA-Patienten sollten in enger Abstimmung mit oder von einem internistischen Rheumatologen betreut werden.
- Bei begründetem Verdacht sollte unverzüglich eine GC-Therapie eingeleitet werden, die nicht durch die Diagnostik verzögert werden sollte.
 - Initialdosis 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent; bei Ischämie oder drohendem Visusverlust Methylprednisolon 250 – 1000 mg über 3 Tage.
- Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollte eine Evaluation des Risikos für mögliche GC-assoziierte Folgeschäden erfolgen (v. a. HbA1c-Messung, Infektanfälligkeit, Knochendichtemessung, ophthalmologische Untersuchung wie z. B. Augeninnendruck).
- Bei Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren sollte die primäre Einleitung einer additiven GC-sparenden Therapie erwogen werden.
- Eine GC-sparende Therapie sollte ebenfalls bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein späteres Rezidiv erwogen werden (hohe Entzündungswerte, Aortitis, Fieber, extrakranielle Gefäßbeteiligung, Frauen).
- Bei allen anderen Patienten kann die GC-sparende Therapie mit dem Ziel der Reduktion des Rezidivrisikos

und der GC-assoziierten Nebenwirkungen erwogen werden.

- Die bisher einzige zur Behandlung der RZA zugelassene Substanz ist Tocilizumab (TCZ), es besitzt steroidsparendes Potenzial.
- Unter der Therapie mit TCZ kann die GC-Dosis bei ausgewählten Patienten unter regelmäßiger Überwachung gemäß dem in der GiACTA-Studie geprüften GC-Tapering-Protokoll, reduziert werden.
- Alternativ ist die Datenlage der weiteren Immunsuppressiva für MTX noch am besten (Off-Label-Therapie).
- Eine einheitliche Definition der Remission gibt es bei dieser Erkrankung aktuell nicht. In Bezug auf das Therapieziel orientiert man sich klinisch an der Normalisierung der serologischen Entzündungsparameter, Symptombefreiheit sowie Erreichen einer Prednisolondosis ≤ 5 mg/Tag bzw. komplettes Ausschleichen der Steroide sollte angestrebt werden.
- Zu beachten ist, dass das CRP unter TCZ-Therapie nur eingeschränkt beurteilbar ist.
- Die Therapie sollte mindestens über 1 Jahr erfolgen.
- Verlaufsbeurteilung: Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Aortitis sollte nach einer extrakraniellen Manifestation gesucht werden. Sofern diese vorhanden ist, sollte im Verlauf eine Schnittbildgebung (MRT, CT, PET) durchgeführt werden, um strukturelle Veränderungen zu erkennen.
- In Übereinstimmung mit den EULAR-Empfehlungen kann eine Gabe von niedrigdosierter Azetylsalicylsäure (ASS) (88 – 150 mg/Tag) erwogen werden, insbesondere, wenn andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse vorliegen.
- Infektionsprophylaxen unter Immunsuppression sollten entsprechend den STIKO-Empfehlungen erfolgen.
- Eine Osteoporoseprophylaxe sollte nach nationalen Leitlinien (DVO) erfolgen.
- Ein Magenschutz durch Protonenpumpen-Inhibitoren sollte bei Gabe von ASS und GC erfolgen.

KERNAUSSAGEN

- Für die Diagnose und Therapie der RZA ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit schneller Überweisung essenziell.
- Durch die Gefahr der raschen Erblindung ist die RZA ein Notfall, der unverzüglich mit hochdosiertem GC behandelt werden muss.
- Ein Rezidiv tritt unter alleiniger GC-Therapie häufig auf, zudem erschweren Langzeitkomplikationen das Outcome. Daher sollte eine steroidsparende, additive Behandlung erwogen werden.
- In der GiACTA-Studie erreichten unter der TCZ-Therapie signifikant mehr Patienten eine anhaltende Remission. Zudem konnte im Vergleich zur GC-Monotherapie die kumulative Steroiddosis

signifikant gesenkt werden. Somit steht erstmals eine zugelassene Biologika-Therapie für die RZA zur Verfügung.

Interessenkonflikt

Das Manuskript wurde im Rahmen von Expertengruppentreffen unter Mitarbeit eines medizinisch wissenschaftlichen Schreibdienstes erstellt. Die Autoren erhielten Honorare von Roche/Chugai.

Autorinnen/Autoren



Frank Moosig

Prof. Dr. med. 1990–1996 Studium Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität, Kiel. 2003/2004 Facharzt Innere Medizin, Schwerpunkt Internistische Rheumatologie. 2015 Ausscheiden als leitender Arzt der Vaskulitis-Klinik, Klinikum Bad Bramstedt und als Leiter

des ANCA-Referenzlabor und Gründung des Rheumazentrums Schleswig-Holstein Mitte zusammen mit Prof. Dr. J. Holle



Marc Schmalzing

Dr. med. Facharzt für Rheumatologie, Innere Medizin und Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinik Würzburg. Oberarzt des Schwerpunkts Rheumatologie/Klinische Immunologie.



Peer Malte Aries

Dr. med. 1990–1996 Studium Humanmedizin, u. a. Philips-Universität, Marburg. 2006 Facharzt, Schwerpunkt Internistische Rheumatologie. 2005 Oberarzt, Abteilung Rheumatologie und klinische Immunologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Rheumaklinik Bad

Bramstedt. 2009 Gründung „Facharztzentrum Struenseehaus“ und „Studienzentrum Rheumatologie im Struenseehaus“.



Jörg Henes

Prof. Dr. med. 2012 Facharzt Rheumatologie, Innere Medizin. 2012 Oberarzt und Leiter Bereich Rheumatologie, Universitätsklinikum Tübingen.



Prof. Dr. med. Peter Lamprecht

Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck



PD Dr. med. Jürgen Rech

Facharzt Innere Medizin 2007, Schwerpunkt Internistische Rheumatologie 2010, 2008 Oberarzt + 2009 Leiter der Studien- und Infusionsambulanz, Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3, Rheumatologie & Immunologie.



Torsten Witte

Prof. Dr. med. Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Frank Moosig

Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte
Kuhberg 5a – 7
24534 Neumünster
info@rheuma-sh.de

Literatur

- [1] Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL et al. A Genome-wide Association Study Identifies Risk Alleles in Plasminogen and P4HA2 Associated with Giant Cell Arteritis. *Am J Hum Genet* 2017; 100: 64–74
- [2] Rhee RL, Grayson PC, Merkel PA et al. Infections and the risk of incident giant cell arteritis: a population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1031–1035
- [3] Ciccía F, Rizzo A, Ferrante A et al. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 675–683
- [4] Labarca C, Koster M, Crowson CS et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 347–356
- [5] Baslund B, Helleberg M, Faurischou M et al. Mortality in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 139–143
- [6] Wilson JC, Sarsour K, Collinson N et al. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 819–827
- [7] Hellmich B. Management der Polymyalgia rheumatica und der Großgefäßvaskulitiden. *Internist* 2016; 57: 1069–1078
- [8] Proven A, Gabriel SE, Orces C et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 703–708
- [9] Schmidt J, Smail A, Roche B et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 2016; 68: 1477–1482
- [10] Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318–323
- [11] Bienvénu B, Ly KH, Lambert M et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Intern* 2016; 37: 154–165
- [12] Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789–2797
- [13] De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 136–138
- [14] Schaufelberger C, Möllby H, Uddhammar A et al. No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 327–329
- [15] Look J, Henes J, Kötter I et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 70): S70–S76
- [16] Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade: a case series. *Swiss Med Wkly* 2011; 17: 141
- [17] Villiger PM, Adler S, Kuchen S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921–1927
- [18] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 317–328
- [19] Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621–630
- [20] Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 625–630
- [21] Seror R, Baron G, Hachulla E et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant cell arteritis: results of a multi-centre randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2074–2081
- [22] Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4lg) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 837–845
- [23] Conway R, O'Neill L, O'Flynn E et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1578–1579
- [24] Martínez-Taboada VM, Lopez-Hoyos M, Narvaez J et al. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 788–794
- [25] Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA et al. Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD010453

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0832-3563>
Dtsch Med Wochenschr 2019; 144: 595–600
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 0012-0472

