

Riesenzellarteriitis: Aktuelle Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Giant Cell Arteritis: Current Insights on Epidemiology, Pathogenesis, Diagnostics and Treatment

Autor

Gernot Keyßer

Institut

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Department für Innere Medizin, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale)

Schlüsselwörter

giant cell arteritis, temporal arteritis, corticosteroids, methotrexate, tocilizumab

Key words

Riesenzell-Arteriitis, Arteriitis temporalis, Corticosteroide, Methotrexat, Tocilizumab

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0968-6782>

Akt Rheumatol 2019; 44: 245–252

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

apl.Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Department für Innere Medizin

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Ernst-Grube-Straße 40

06097 Halle (Saale)

Tel.: +49/345/557 1996, Fax: +49/345/557 4934

gernot.keyszer@uk-halle.de

ZUSAMMENFASSUNG

Als Riesenzellarteriitis (RZA, englisch giant cell arteritis, GCA) bezeichnet man eine Vaskulitis der großen Gefäße, also der Aorta sowie der aortennahen Gefäße erster und zweiter Ordnung. RZA sind in Manifestation und Verlauf vielgestaltige Erkrankungen, die häufig hohe Ansprüche an die Diagnostik und

die langfristige Betreuung der Patienten stellen. Fortschritte in Ultraschall-, MRT- und Positronen-Emissionstomografie haben die Diagnostik erleichtert und den Blick für seltenere und ungewöhnliche Manifestationsformen geschärft, die früher oft unerkannt geblieben sind. Therapie der ersten Wahl sind auch heute noch Corticoide. Deren langfristige und hochdosierte Anwendung ist bei den meist älteren und oft polymorbiden Patienten nicht unproblematisch. MTX stellt eine sinnvolle Möglichkeit zur Corticoid-Einsparung dar. Die Einführung der Therapie mit Interleukin-6-Rezeptor-Antikörpern hat neue therapeutische Möglichkeiten für Patienten eröffnet, bei denen langfristige Steroidgaben gefährlich oder kontraindiziert sind. Hauptziel der Behandlung ist die Vermeidung von Komplikationen wie Erblindung, Gefäßverschlüssen oder Aneurysmata sowie die Verhinderung von Therapiekomplikationen.

ABSTRACT

The term “giant cell arteritis” (GCA) refers to large vessel vasculitides of the aorta and its associated first and second order vessels. GCA is complex with respect to manifestation and course of the disease, with diagnosis and long-term care for GCA patients often being demanding tasks. Progress achieved in ultrasonography, MRI and positron emission tomography has facilitated the diagnostic workup and has allowed the detection of rare and uncommon cases that went unrecognised in the past. Corticosteroids are still considered the treatment of first choice. However, their long-term application may be problematic in the mostly elderly patients, who frequently suffer from various other diseases. Methotrexate is considered a reasonable, steroid-sparing alternative. The introduction of antibodies against the receptor of interleukin-6 has offered new therapeutic options for patients in whom corticosteroids are contraindicated. The main goal of treatment is the avoidance of complications (such as blindness, vessel occlusion or the formation of aneurysms) as well as the prevention of treatment-related complications.

Einführung

Als Riesenzellarteriitis (RZA, englisch Giant cell arteritis, GCA) bezeichnet man eine Vaskulitis der großen Gefäße, also der Aorta sowie der aortennahen Gefäße erster und zweiter Ordnung. In der revidierten Chapel-Hill-Klassifikation wird zwischen der Takayasu-Arteriitis (Beginn vor dem 50. Lebensjahr) und der RZA unterschieden. Beide Entitäten weisen eine sehr ähnliche Histologie auf, allerdings sind bei der Takayasu-Arteriitis die Temporalarterien in der Regel ausgespart. Unter der RZA im eigentlichen Sinne wird eine granulomatöse Vaskulitis der Carotiden und cranialen Gefäße jenseits des 50. Lebensjahres verstanden, stark an gelehnt an die Arteriitis temporalis (engl. temporal arteritis, TA) [1]. Auch die älteren ACR-Kriterien des American College of Rheumatology definieren die RZA im Wesentlichen als Arteriitis temporalis [2]. Die Beteiligung intracranialer Gefäße ist selten. Verbesserungen in der bildgebenden Diagnostik durch MRT und Positronen-Emissionstomografie (PET) haben die Diagnostik bei Patienten mit RZA auch tiefer gelegener Gefäßabschnitte deutlich erleichtert. Der Versuch einer taxonomischen Differenzierung führte dazu, dass in den letzten Jahren zwischen Großgefäßvaskulitiden im allgemeinen (Großgefäß RZA, engl. large vessel-GCA, LV-GCA) und der TA im engeren Sinne (Craniale RZA, englisch cranial GCA) unterschieden wurde [3], auch wenn diese Unterscheidung in der klinischen Praxis nicht immer gelingt (s. u.). Erste Beschreibungen dieser Krankheitsbilder stammen aus dem 19. Jahrhundert. Die histologische Charakterisierung einer granulomatösen Arteriitis der Temporalgefäße wurde erst in den 1930er und 1940er Jahren durch Horton et. al. publiziert. Die Bezeichnung Morbus Horton für die TA hat sich daher im deutschen Sprachgebrauch bis heute erhalten.

Prävalenz und Inzidenz der RZA

Die RZA ist die häufigste primäre Vaskulitisform bei Personen oberhalb des 50. Lebensjahres, mit einem Gipfel in der 8. Lebensdekade. Sie scheint allerdings in der afrikanischen, asiatischen, hispanischen und arabischen Bevölkerung sehr selten zu sein, auch wenn die vorliegenden Daten lückenhaft sind [4]. Die Inzidenz der RZA ist in Skandinavien mit etwa 27 Fällen auf 100 000 Einwohner höher als in Südeuropa (7/100 000) [5]. Auch in den USA ist RZA in nördlichen Bundesstaaten häufiger als in den Südstaaten (19 vs. 7 Fälle auf 100 000) (Übersicht in [5]). Bei den über 50-jährigen nimmt die jährliche Ereignishäufigkeit zu: Bezogen auf 100 000 Einwohner beträgt sie 2,8 bei unter 60-jährigen, 15,5 bei unter 70-jährigen und 34,5 bei unter 80-jährigen [6]. Zur Prävalenz der RZA gehen die Angaben weit auseinander, unter anderem aufgrund verschiedener Falldefinitionen (z. B. klinische Diagnose vs. bioptisch gesicherte Fälle) und unterschiedlicher Screeningverfahren [7]. Eine aktuelle Arbeit geht in den USA in der Population der über 50-jährigen von einer Gesamtprävalenz von 204 auf 100 000 Einwohner aus (bei Frauen 304, bei Männern 91 pro 100 000) [8]. Auch wenn die Inzidenz der RZA seit dem 1990iger Jahren stabil zu sein scheint, ist von einer steigenden Prävalenz in den nächsten Jahrzehnten auszugehen, dies v. a. dem zunehmenden Altersdurchschnitt der untersuchten Bevölkerung geschuldet [7]. Das Lebenszeit-Risiko von Frauen beträgt für die RZA 1,0 % und für die PMR 2,4 %, für Männer entsprechend 0,5 und 1,7 % [9].

Offen ist, ob es einen jahreszeitlichen Rhythmus der RZA-Inzidenz gibt. In einer Studie von über 200 bioptisch gesicherten TAFällen wurden 58 % in den Herbst- und Wintermonaten gewonnen, die Vergleichsgruppe mit negativem Biopsieergebnis kam in beiden Jahreszeiten nur auf 39 % [10]. Allerdings sind andere Studien zu widersprechenden Ergebnissen gekommen [7].

Ätiologische Faktoren

Zu den genetischen Risikofaktoren der RZA gehören das weibliche Geschlecht und das HLA-System. Unter den ätiologisch bedeutsamen HLA-Klasse-II-Allelen finden sich auch solche, die in der Risikokonstellation der rheumatoiden Arthritis beteiligt sind, wie DRB1 * 0401 und DRB1 * 0404 (Übersicht in [7]). Weiterhin wurden Genpolymorphismen von Zytokin-Genen, Angiogenese-Faktoren und Strukturen des angeborenen Immunsystems (toll-like-Rezeptoren u. a.) als Risikofaktoren für Inzidenz oder Krankheitschwere identifiziert. Die größte Assoziationsstudie an mehr als 2000 RZA-Patienten beschrieb die o.g. HLA-Klasse II-Gene, aber auch Polymorphismen von Plasminogen und Kollagen-Synthese-Faktoren als ätiologisch bedeutsam [11].

Infektiöse Faktoren sind wiederholt als Auslöser einer RZA vermutet worden. Versuche, eine derartige Assoziation nachzuweisen, wurden entweder mit epidemiologischen [12] oder serologischen [13] Methoden vorgenommen, außerdem mit der Suche von Erregermaterial in Biopsiepräparaten [14] oder durch Mikrobiom-Analyse [15]. Die Ergebnisse sind nicht konsistent. Erwähnenswert sind 2 retrospektive Untersuchungen an großen Fallzahlen, die eine Assoziation einer RZA mit einer vorangegangenen Herpes-zoster-Infektion nahelegen [16, 17]. Auch die Tatsache einer vorangegangenen Infektion per se ging in einer der beiden Kohorten mit einem erhöhten RZA-Risiko einher [17].

Neben Infektionen tragen offenbar auch Faktoren, die mit einer arteriosklerotischen Gefäßschädigung einhergehen, zum Risiko einer RZA bei. Dazu gehören das Rauchen und die arterielle Hypertonie (Übersicht in [7]). Zur Prävalenz eines Diabetes mellitus bei Erstdiagnose liegen z.T. widersprüchliche Daten vor: Eine landesweite Studie in Schweden fand vermehrt Diabetesfälle bei hospitalisierten RZA-Patienten [18], eine aktuelle Meta-Analyse beschreibt eine negative Korrelation zwischen Diabetes und RZA bei Erstmanifestation [19]. Die Hazard-Ratio für eine RZA beträgt beim Vorliegen einer Gicht 2,05 (95 % CI: 1,82, 2,54) [20]. Schwangerschaften könnten in Bezug auf das RZA-Risiko möglicherweise protektiv sein, die Datenlage erscheint jedoch unzureichend [21].

Pathogenese

Dendritische Zellen in der Adventitia großer Gefäße sind für die Entzündungsreaktion in der Gefäßwand bedeutsam [22]. Diese Zellen werden durch das intrinsische Abwehrsystem über Toll-like-Rezeptoren aktiviert [23] und befördern die Rekrutierung und Proliferation von Th1- und Th17-Zellen, sowie die Aktivierung ortständiger Bindegewebszellen, die sich zu aktivierten Myofibroblasten umwandeln [22]. Die T-Zell-Aktivierung führt zu einer vermehrten Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen. Explant-Kulturen von Arterien-Biopsaten zeigen, dass besonders Interleukin -6 (IL-6) hochreguliert wird [24], ein Zytokin welches die lokale Entzün-

derung im Gefäß fördert, aber auch für die allgemeinen Krankheits-symptome wie Abgeschlagenheit, Myalgien, Fieber und Gewichtsverlust verantwortlich ist. Auch Gamma-Interferon wird vermehrt exprimiert und korreliert mit dem Ausmaß der Gefäßwandentzündung [25]. Die Sekretion von IL-17 durch Th-17-Zellen führt zur Rekrutierung zusätzlicher Entzündungszellen in die Gefäßwand [22, 26].

Alterungsvorgänge des Immun- und Gefäßsystems können für die Entstehung einer RZA eine Rolle spielen. So steigt die basale Sekretion von inflammatorischen Zytokinen wie IL-6 im Alter an. Zellen des angeborenen Immunsystems weisen im Alter eine erhöhte Grundaktivität auf, sodass bei älteren Menschen häufig eine unterschwellige Entzündungsreaktion besteht (= „Inflamm-aging“) [27]. Auch das adaptive Immunsystem ist Veränderungen unterworfen. Anhaltender Proliferationsdruck (durch rezidivierende Infekte), der Verlust der Thymusfunktion und der Einfluss pro-inflammatorischer Zytokine begünstigen die T-Zell Seneszenz und eine chronische T-Zell-Aktivierung (Übersicht in [27]). In den alternden Arterien kommt es zu einer Ausdünnung der Media und zur Abnahme der Elastizität der Membranae elasticae. Eine Akkumulation von advanced glycation endproducts und oxidativer Endprodukte kann eine Aktivierung von dendritischen Zellen (und eventuell gealterte T-Helferzellen) bewirken (Übersicht in [27]).

Ein weiterer pathogenetisch bedeutsamer Faktor für die Entstehung der RZA ist möglicherweise eine altersbedingte Störung der endogenen Kortisolproduktion. Bei der RZA/PMR und anderen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses, der rheumatoiden Arthritis oder dem Sjögren Syndrom wurde ein Missverhältnis zwischen (zu geringer) Kortisolsekretion und Entzündungsreaktion beobachtet (Übersicht in [27]). Es wurde vermutet, dass die kontinuierliche Stimulation der hypothalamisch-corticotropen Achse durch IL-6 zu einem zunehmenden Sensitivitätsverlust gegenüber entzündlichen Stimuli führt [28]. Allerdings ist umstritten, ob dieses Phänomen zur Pathogenese der Erkrankung beiträgt oder lediglich Folge der chronischen Erkrankung ist [29].

Klinisches Bild der RZA

Typische Symptome einer cranialen RZA sind Kopfschmerzen. Eine Kieferclaudicatio und Sehstörungen erhöhen – v. a. im Zusammenhang mit deutlich erhöhten Akute-Phase-Parametern – die Wahrscheinlichkeit einer cranialen RZA [30]. Häufig ist die Kopfhaut berührungsempfindlich. Insbesondere die Arteria temporalis kann schmerzhaft verdickt, gelegentlich pulslos sein (Übersicht in [31]). Der Anteil der Patienten mit Augensymptomen oder Erblindung geht offenbar in den letzten Jahren dank erhöhter Aufmerksamkeit und verbesserter Diagnostik zurück [3] (siehe Abschnitt „Komplikationen“).

Die RZA steht in enger Beziehung mit der Polymyalgia rheumatica (PMR). Symptome einer PMR treten bei 40–60% einer RZA auf, und etwa 16–21% der PMR-Patienten haben eine RZA bei Diagnosestellung oder entwickeln diese im Verlauf [32]. Für die Bezeichnung der PMR als einer abortiven Verlaufsform einer RZA (forme fruste) spricht, das beide Entitäten Patienten bevorzugen, die über 60 Jahre alt sind. Beide gehen mit erhöhten Akutphase-Parametern einher. Die RZA ist sehr häufig von Myalgien des Schulter- und Be-

ckengürtels begleitet, die sich von denen bei einer PMR nicht unterscheiden. Außerdem sind auch bei einer PMR ohne zerebrale Symptomatik histologische oder molekularbiologische Veränderungen in der Gefäßwand von Temporalarterien nachweisbar [33]. Beide Krankheitsbilder reagieren prompt und nachhaltig auf die Gabe von Corticosteroiden. Eine Übersicht über die überlappende klinische Symptomatik von Großgefäß-RZA, cranialer GCA und PMR liefert ► **Tab. 1**.

Eine RZA ohne Befall der cranialen Gefäße kann längere Zeit unbemerkt verlaufen und größere Probleme bei der Diagnosestellung bereiten. Die Klinik ist einerseits von entzündlichen Allgemeinsymptomen geprägt, andererseits vom betroffenen Gefäßgebiet, sodass je nach Manifestation abgeschwächte Pulse einer oder mehrerer Extremitäten oder Strömungsgeräusche zur Diagnose führen (Übersicht in [31]).

Diagnostik

Richtungsweisende Laborbefunde für die RZA existieren nicht. Die Senkung ist häufig stark beschleunigt, allerdings gibt es auch (seltene) bioptisch gesicherte Fälle einer AT mit normalen Entzündungswerten [31].

Kernstück der RZA-Diagnostik ist die Bildgebung. Während Ende des letzten Jahrhunderts die Temporalisbiopsie als Goldstandard der Diagnosesicherung angesehen wurde [34], ist seit Beginn des 21. Jahrhunderts die Kombination von Klinik, Labor und suffizienter Bildgebung Standard für die Diagnosestellung geworden und hat ihre Gleichwertigkeit in der diagnostischen Sicherheit im Vergleich zur Biopsie belegt [35]. Aktuelle EULAR-Empfehlungen gehen bei eindeutiger Klinik und spezifischem Ultraschallbefund von einer gesicherten cranialen RZA aus [36]. Bei Verwendung moderner Geräte und bei erfahrenen Untersuchern liegt die durchschnittliche Sensitivität bei 77%, die Spezifität bei 96% [37]. Grundsätzlich sollen auch andere Gefäßgebiete als die Arteriae temporales sonografisch untersucht werden, (v. a. A. axillaris, Carotiden, Vertebralarterien), da auch sie entzündliche Veränderungen auf-

► **Tab. 1** Symptomatik der Riesenzellvaskulitiden (RZA, engl. giant cell arteritis, GCA) und der Polymyalgia rheumatica (PMR). LV-GCA: Large vessel giant cell arteritis, RS3PE: Remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema. Modifiziert nach [3].

Symptome/Merkmale	Craniale RZA (Arteriitis temporalis) (engl: cranial GCA)	Extra-craniale RZA (engl.: LV-GCA)	PMR
Kopfschmerz	++	–	–
Arterienanschwellung/-druckschmerz	+	–	–
Kieferclaudicatio/Zungenschmerz	++	–	–
Augensymptome/-komplikationen	++	–	–
Fieber, Gewichtsverlust	+	++	++
PMR-Symptome	+	++	++
Akute-Phase-Reaktion	++	++	++
Periphere Arthritis/RS3PE-Syndrom	+	–	(+)

weisen können [37]. Als valider sonografischer Befund gilt der Nachweis des typischen Halo-Zeichens der untersuchten Arterie [38], welches spezifischer ist als der Nachweis von Stenosen und Verschlüssen, die auch arteriosklerotisch bedingt sein können. Eine Alternative für die Diagnostik der cranialen RZA kann das hochauflösende MRT liefern, sollte eine kompetente Sonografie nicht kurzfristig zur Verfügung stehen [36].

Bis zu zwei Drittel der Patienten mit bioptisch gesicherter TA weisen Manifestationen an anderen Gefäßgebieten auf, in erster Linie an der Aorta und dem truncus brachiocephalicus, aber auch an den Carotiden und anderen Gefäßgebieten [39]. Daher empfiehlt sich bei einer cranialen RZA ggf. eine Erweiterung der Bildgebung, z. B. mit MRT und die PET. Auch bei RZA ohne Hinweise auf craniale Beteiligung sind die letztgenannten Verfahren richtungsweisend. Beide haben die konventionelle Angiografie abgelöst, da jene keine Aussagen zu den Veränderungen in der Gefäßwand erlaubt [40].

Die Positronen-Emissionstomografie (PET) beruht auf der Tatsache, dass sich radioaktiv markierte Fluorodeoxyglucose in glycolytisch aktiven Zellen (z. B. aktivierten Makrophagen) anreichert. Diese Methode ist geeignet, Entzündungen der Aorta und aortennahen Gefäße darzustellen [40]. Die EULAR-Empfehlungen zur Bildgebung raten zur Anwendung der PET bei der Suche nach einer Großgefäß-RZA, nicht jedoch zur Sicherung einer cranialen RZA: Das stark stoffwechselaktive Gehirn überstrahlt das Entzündungssignal in der Kopffregion [36]. In Abgrenzung zur RZA zeigt das PET bei der PMR Anreicherungen in entzündeten stammnahen Gelenken, aber auch in Strukturen der Wirbelsäule [41].

MRT und Ultraschall sind auch Verfahren zur Verlaufskontrolle. Diese ist für jeden Patienten individuell zu gestalten [36]. Bei der Beurteilung von Komplikationen der RZA (Stenosen, Verschlüsse, Aneurysmata) kann ggf. zusätzlich die CT-Angiografie zum Einsatz kommen [36]. Diese eignet sich prinzipiell ebenso zur Verlaufskontrolle [42], ist jedoch strahlenbelastend.

Bei zweifelhafter Klinik oder unklaren Resultaten der Bildgebung hat die Temporalisbiopsie auch weiterhin einen Stellenwert [36]. Histopathologisch zeigt sich die RZA als Panarteriitis mit granulomatöser Entzündungsreaktion und Ansammlung von mehrkernigen Riesenzellen in der Gefäßwand (Übersicht in [43]). Die Membrana elastica interna und externa erscheinen fragmentiert, die Intima ist proliferativ verdickt, sodass eine Lumeneinengung bis hin zum kompletten Gefäßverschluss resultiert. In den RZA Läsionen dominieren CD4+ T Zellen und aktivierte Makrophagen [44].

Therapie

Corticosteroide

Die RZA wird in der First-Line-Behandlung mit Corticoiden behandelt. Die Steroidtherapie soll bei begründetem Verdacht so schnell wie möglich begonnen werden, um das Risiko einer Erblindung zu verringern. Von einer Therapieverzögerung (z. B. durch Wartezeiten auf eine Bildgebung) wird dringend abgeraten [45]. Auch wenn qualitativ hochwertige Studien zur Festlegung der optimalen Steroiddosis als Start- und als Erhaltungsdosis nicht existieren, gibt es anerkannte Empfehlungen zur Steroidbehandlung [46]. Dabei wird zwischen einer unkomplizierten RZA und einer RZA mit Komplikationen unterschieden [47].

Bei einer unkomplizierten RZA sollte eine Prednisolonbehandlung von 0,7–1 mg/kg eingeleitet werden [48]. Diese Behandlung sollte über 2 bis 4 Wochen erfolgen und anschließend schrittweise gesenkt werden. Über die Dauer der Behandlung gibt es keine gesicherten Empfehlungen. Die EULAR-Empfehlungen sprechen von einer mehrjährigen Behandlung und konstatieren, dass bei einigen Patienten eine lebenslange Steroidtherapie notwendig sein wird [48]. In einer Kohorte von 120 RZA-Patienten lag die mediane Behandlungsdauer mit Prednisolon bei 22 Monaten, die kumulative Dosis bei ca. 6,4 g [49]. 75 % der Behandelten erreichten nach ca. 11 Monaten den Bereich von 5 mg Prednisolon [49].

Unter einer RZA mit Komplikationen wird v. a. die Augenbeteiligung verstanden. Hier werden deutlich höhere Prednisolon-Dosierungen empfohlen, z. B. die Bolusgabe von 250 bis 1000 mg über 3 Tage (Übersicht in [47]). Allerdings ist die Datenlage zu diesem Vorgehen lückenhaft, und eine Rückbildung einer einmal eingetretenen Erblindung dürfte ein seltenes Ereignis sein. Bei nachgewiesener Aortitis sind ggf. längere Behandlungszeiten erforderlich (Übersicht in [47]). Es gibt keine Evidenz und keine Leitlinienempfehlungen zur Frage, ob die initiale Steroiddosis an die Ausdehnung des Gefäßbefalls angepasst werden sollte.

Die Steroidtherapie der RZA ist durch ihren langfristigen Verlauf und das ältere und oft komorbide Patientenkontinuum nicht unproblematisch. Das Risiko, steroidassoziierte Begleiterkrankungen zu entwickeln (Glaukom, Osteoporose, Frakturen, Diabetes, und schwere Infektionen) ist bei Tagesdosen über 5 mg pro Tag deutlich erhöht [50]. Beim Vorliegen einer RZA mit Begleiterkrankungen und Kontraindikationen für eine Steroidtherapie sowie bei unzureichendem Ansprechen auf die Initialtherapie sollte eine steroidsparende Substanz zum Einsatz kommen. Bereits in den Empfehlungen der EULAR von 2009 wird auf den frühen Einsatz steroidsparender Medikamente (v. a. mit Methotrexat, MTX) hingewiesen [48]. Eine Behandlung mit MTX ist bei über 50 % der Patienten effektiv [51]. MTX kann bei RZA langfristig erfolgreich sein [52], reduziert die Rate von Rezidiven signifikant [53] und erlaubt die Einsparung von Corticoiden [54].

Studien mit dem Interleukin-6-Antikörper Tocilizumab haben der Behandlung der RZA neue Impulse gegeben [55]. Die Substanz verringert signifikant die Rezidivrate und die kumulative Steroiddosis [56]. Eine vierarmige Studie konnte zeigen, dass durch eine wöchentliche Gabe von 162 mg Tocilizumab eine signifikant höhere Remissionsrate und eine niedrigere kumulative Steroiddosis erreicht werden konnte als mit Prednisolon alleine [57]. Diese Behandlung war sowohl bei neu diagnostizierter als auch rezidivierender RZA erfolgreich [58]. Auch unter Alltagsbedingungen bewirkt Tocilizumab nach einem Jahr bei ca. 70 % eine Remission [59]. Allerdings zeigten sich bei diesem Patientenkollektiv, welches vor Therapiebeginn oft intensiv vorbehandelt war, mit ca. 10 Infektionen auf 100 Patientenjahre eine vergleichsweise hohe Infektionsrate [59]. Die Therapie mit Tocilizumab führt nur bei einem Drittel der Patienten zum Rückgang der im MRT nachweisbaren Wandentzündung [60]. Auch eine histologische Persistenz der Riesenzellarteriitis nach Tocilizumab wurde am Einzelfall berichtet [61]. Nicht geklärt ist, wie lange eine RZA mit Tocilizumab behandelt werden sollte. Vergleichende Studien zur Effektivität von MTX und Tocilizumab bei RZA wurden bisher nicht durchgeführt.

Die EULAR-Leitlinien zum Management der RZA von 2009 werden derzeit überarbeitet. Die schwedische Gesellschaft für Rheumatologie hat aktuelle Leitlinien zur Behandlung der RZA erstellt, in denen die Corticoide nach wie vor an erster Stelle der Therapie stehen [62]. Tocilizumab wird bei rezidivierendem Verlauf empfohlen, wenn 5 Kriterien erfüllt werden [62]:

- 1.) Rezidiv unter oder nach Corticoidbehandlung
- 2.) Gesicherte Diagnose durch Biopsie oder eindeutige Bildgebung
- 3.) Klinisch aktive RZA
- 4.) Erhöhtes CRP oder BSG
- 5.) Offensichtliche Steroid-Nebenwirkungen oder hohes Risiko, dass solche Nebenwirkungen auftreten werden

Ganz ausdrücklich wird in diesen Leitlinien eine Tocilizumab-Behandlung nur für ein Jahr empfohlen [62].

Rezidive

Eine Kohortenstudie beschrieb, dass die Hälfte der mit Steroiden behandelten Patienten ein Rezidiv erleidet, ein Fünftel davon mehrfach [49]. Diese Rezidive traten über die gesamte Behandlungsdauer auf, im Median nach 7 Monaten [49]. Frauen, Patienten mit schweren Allgemeinsymptomen und Augenkomplikationen schießen in einer anderen Kohorte häufiger Rezidive zu erleiden [53]. Allerdings identifizierte eine Meta-Analyse von 8 Studien lediglich die Dauer der Corticoid-Therapie als prädiktiv für die Rezidivrate, mit höheren Rezidivzahlen bei kürzerer Behandlung. In dieser Analyse waren die Initialdosis, das Geschlecht oder das Alter ohne Einfluss [63].

Patienten unter MTX haben eine etwa 70 % geringere Rezidivrate als RZA-Patienten unter Steroiden allein [53]. Auch Tocilizumab senkt die Rezidivrate nachhaltig und hochsignifikant [56, 57], allerdings schwächt sich dieser Effekt ab, wenn das Präparat nur alle 2 Wochen gegeben wird [57]. Nach dem Absetzen von Tocilizumab erleidet ca. die Hälfte der Patienten ein Rezidiv. Parameter zur Vorhersage dieses Rezidivs konnten bisher nicht identifiziert werden [64].

Komplikationen

Sehstörungen wie Amaurosis fugax oder Doppelbilder können bei bis zu 20 % der RZA-Patienten als Initialsymptom auftreten. Unter immunsuppressiver Therapie sinkt die kumulative Ereignisrate auf 2 % (Übersicht in [65]). Zu den am meisten gefürchteten Komplikationen der RZA gehört der komplette Visusverlust, der in den meisten Fällen durch eine akute ischämische Opticus-Neuropathie (AION) hervorgerufen wird. Ursache einer AION ist die Arteriitis der hinteren Ziliararterien. Bei 6–10 % der Patienten mit unbehandelter cranialer RZA manifestiert sich diese Komplikation, die ein- und beidseitig auftreten kann (Übersicht in [66]). Patienten mit Verlust des Augenlichts sind in der Regel älter, haben seltener typische (Allgemein-)symptome wie Fieber oder eine schmerzhaft verdickte Temporalarterie und seltener erhöhte Entzündungswerte – Faktoren, die möglicherweise die Diagnosestellung verzögern [67, 68]. Der einseitigen Erblindung kann mit hoher Wahrscheinlichkeit die Erblindung des verbliebenen Auges folgen, wenn keine umgehende Behandlung erfolgt [69].

Stenosen oder Verschlüsse extrakranieller Gefäße sind für apoplektische Insulte oder transitorische ischämische Attacken verantwortlich, die bei 1,5–7 % der RZA-Fälle auftreten können (Übersicht in [66]). Gefährdet sind v. a. Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese und solche mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren [70]. Diese cerebrale Ischämien betreffen in der Mehrzahl der Fälle das Stromgebiet der Arteria vertebralis [71].

Prognostisch bedeutsame Komplikationen der RZA sind Gefäßstenosen und die Bildung von Aneurysmata, insbesondere der Aorta (Übersicht in [7]). Periphere Stenosen treten bei RZA etwa doppelt so häufig auf wie in einer Vergleichspopulation, konventionelle Risikofaktoren verstärken diesen Trend [72]. Gefäßverengungen finden sich am häufigsten im Stromgebiet der proximalen Arterien (Arteria subclavia, axillaris und proximale Arteria brachialis) [73]. Nicht selten sind sie bereits bei Beginn der Erkrankung nachweisbar, seltener bei Schüben. Über das Ausmaß des Risikos für eine Aneurysmbildung existieren unterschiedliche Zahlen, im Bereich zwischen 2,8 und 18,9 pro 1000 Patientenjahre (Übersicht in [7]). Auch 5 Jahre nach Therapiestart können sich noch Aneurysmen bilden. Aneurysmen treten fast nur an der thorakalen und abdominalen Aorta auf, in der Regel nach jahrelangem Verlauf [73]. Der protektive Effekt der Therapie auf die Bildung von Stenosen scheint nachgewiesen zu sein, in Bezug auf die Bildung von Gefäßverengungen unter Therapie ist die Datenlage wenig eindeutig. Es existieren noch keine zuverlässigen Aussagen darüber, ob eine MTX- oder Tocilizumab-Therapie die Rate von Erblindungen oder Aneurysmata reduziert.

Verursacht durch die Steroidtherapie entwickeln RZA-Patienten häufig therapiebedingte Komplikationen. So wurde bei bis zu 13 % der RZA-Patienten im Verlauf der Behandlung ein Diabetes mellitus manifest, verglichen mit 4–7 % in der Vergleichspopulation [74]. Die relativen Risiken (RR) für Osteoporose und schwere Infektionen sind gegenüber einer Referenzstichprobe erhöht [75]. Möglicherweise ebenso steroidbedingt ist die erhöhte Rate von venösen Thromboembolien, die bei RZA-Patienten im Verlauf auftreten [75]. Interessanterweise ist die Mortalität der RZA bei Diagnosestellung zwar erhöht, im Langzeitverlauf sprechen aktuelle Daten jedoch nicht von einer Übersterblichkeit [76].

Zusammenfassung und Ausblick

Die RZA ist eine in Manifestation, Verlauf und Komplikationsrate vielgestaltige Erkrankung, die hohe Ansprüche an die Diagnostik und die langfristige Betreuung der Patienten stellt. Fortschritte in der Bildgebung haben die Diagnostik erleichtert und den Blick für multilokuläre Manifestationsformen geschärft, die früher oft unerkannt geblieben sind. Die Einführung der Biologikatherapie hat therapeutische Möglichkeiten für Patienten eröffnet, bei denen höherdosierte Steroidgaben problematisch oder kontraindiziert sind. Aufgaben für die Zukunft sind die Erarbeitung von validierten Kriterien für Remission, Rezidiv und Therapieresponse, sowie die Überarbeitung der Leitlinien für das therapeutische Management. Darüber hinaus sollten Kohortenstudien die langfristigen Auswirkungen der Steroidapplikation und der steroidsparenden Therapien auf Prognose und Komplikationsrate besser untersuchen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, in den letzten 5 Jahren Vortragshonorare der Firmen Roche, Medac und Hexal erhalten zu haben.

Literatur

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65: 1–11. doi:10.1002/art.37715
- [2] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism* 1990; 33: 1122–1128
- [3] Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 506–515. doi:10.1093/rheumatology/kew273
- [4] Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmunity reviews* 2012; 11: A544–A554. doi:10.1016/j.autrev.2012.01.003
- [5] Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy* 2009; 11: 229. doi:10.1186/ar2669
- [6] Brekke LK, Diamantopoulos AP, Fevang BT et al. Incidence of giant cell arteritis in Western Norway 1972–2012: a retrospective cohort study. *Arthritis research & therapy* 2017; 19: 278. doi:10.1186/s13075-017-1479-6
- [7] Berti A, Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2018; 32: 271–294. doi:10.1016/j.berh.2018.09.001
- [8] Crowson CS, Matteson EL. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2017; 47: 253–256. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.04.001
- [9] Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63: 633–639. doi:10.1002/art.30155
- [10] Duhaut P, Pinede L, Bornet H et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: Differences in clinical spectrum at the onset of the disease. *Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes. Annals of the rheumatic diseases* 1999; 58: 335–341
- [11] 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. *American journal of human genetics* 2017; 100: 64–74. doi:10.1016/j.ajhg.2016.11.013
- [12] Duhaut P, Bosshard S, Calvet A et al. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. *Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes. The Journal of rheumatology* 1999; 26: 361–369
- [13] Cimmino MA, Grazi G, Balistreri M et al. Increased prevalence of antibodies to adenovirus and respiratory syncytial virus in polymyalgia rheumatica. *Clinical and experimental rheumatology* 1993; 11: 309–313
- [14] Wagner AD, Gerard HC, Freseman T et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis and rheumatism* 2000; 43: 1543–1551. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7 <1543::AID-ANR19>3.0.CO;2-8
- [15] Bhatt AS, Manzo VE, Pdamallu CS et al. In search of a candidate pathogen for giant cell arteritis: Sequencing-based characterization of the giant cell arteritis microbiome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1939–1944. doi:10.1002/art.38631
- [16] England BR, Mikuls TR, Xie F et al. Herpes Zoster as a Risk Factor for Incident Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2351–2358. doi:10.1002/art.40236
- [17] Rhee RL, Grayson PC, Merkel PA et al. Infections and the risk of incident giant cell arteritis: a population-based, case-control study. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76: 1031–1035. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210152
- [18] Zoller B, Li X, Sundquist J et al. Occupational and socio-economic risk factors for giant cell arteritis: A nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Scandinavian journal of rheumatology* 2013; 42: 487–497. doi:10.3109/03009742.2013.793777
- [19] Ungprasert P, Upala S, Sanguankeo A et al. Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Modern rheumatology* 2016; 26: 410–414. doi:10.3109/14397595.2015.1081722
- [20] Singh JA, Cleveland JD. The association of gout with incident giant cell arteritis in older adults. *Joint, bone, spine : Revue du rhumatisme* 2019; 86: 219–224. doi:10.1016/j.jbspin.2018.05.011
- [21] Duhaut P, Pinede L, Demolombe-Rague S et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Are pregnancies a protective factor? A prospective, multicentre case-control study. *GRACG (Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes). Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 118–123
- [22] Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nature reviews Rheumatology* 2013; 9: 731–740. doi:10.1038/nrrheum.2013.161
- [23] Ma-Krupa W, Kwan M, Goronzy JJ et al. Toll-like receptors in giant cell arteritis. *Clin Immunol* 2005; 115: 38–46. doi:10.1016/j.clim.2005.02.009
- [24] Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E et al. Blocking interferon gamma reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 1177–1186. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208371
- [25] Wagner AD, Bjornsson J, Bartley GB et al. Interferon-gamma-producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *The American journal of pathology* 1996; 148: 1925–1933
- [26] Ninan J, Lester S, Hill C. Giant cell arteritis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2016; 30: 169–188. doi:10.1016/j.berh.2016.05.001
- [27] Dejaco C, Wagner AD. Ätiologie und Pathogenese der Polymyalgie rheumatica und Riesenzellarteritis. *Aktuelle Rheumatologie* 2014; 39: 256–260
- [28] Spath-Schwalbe E, Born J, Schrezenmeier H et al. Interleukin-6 stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994; 79: 1212–1214. doi:10.1210/jcem.79.4.7962296
- [29] Pacheco MJ, Amado JA, Lopez-Hoyos M et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2003; 32: 266–272. doi:10.1053/sarh.2003.49993
- [30] Patil P, Williams M, Maw WW et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: Results of a longitudinal observational cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 2015; 33: S- 103–106
- [31] Keyßer G. Klinische Charakteristika und Laborbefunde von Polymyalgia rheumatica (PMR) und Riesenzellarteriitis (RZA). *Aktuelle Rheumatologie* 2014; 39: 223–226
- [32] Dejaco C, Brouwer E, Mason JC et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nature reviews Rheumatology* 2017; 13: 578–592. doi:10.1038/nrrheum.2017.142

- [33] Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Annals of internal medicine* 2003; 139: 505–515
- [34] Hall JK, Volpe NJ, Galetta SL et al. The role of unilateral temporal artery biopsy. *Ophthalmology* 2003; 110: 543–548 discussion 548. doi:10.1016/S0161-6420(02)01758-X
- [35] Karahaliou M, Vaiopoulos G, Pappaspyrou S et al. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: A prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis research & therapy* 2006; 8: R116. doi:10.1186/ar2003
- [36] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases* 2018; 77: 636–643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649
- [37] Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: ii22–ii31. doi:10.1093/rheumatology/kex461
- [38] Schmidt WA. Ultrasound in vasculitis. *Clinical and experimental rheumatology* 2014; 32: S71–S77
- [39] Prieto-Gonzalez S, Arguis P, Garcia-Martinez A et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: Prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71: 1170–1176. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200865
- [40] Pelletier-Galarneau M, Ruddy TD. PET/CT for Diagnosis and Management of Large-Vessel Vasculitis. *Current cardiology reports* 2019; 21: 34. doi:10.1007/s11886-019-1122-z
- [41] Schmidt WA, Blockmans D. Investigations in systemic vasculitis - The role of imaging. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2018; 32: 63–82. doi:10.1016/j.berh.2018.08.009
- [42] Prieto-Gonzalez S, Garcia-Martinez A, Tavera-Bahillo I et al. Effect of glucocorticoid treatment on computed tomography angiography detected large-vessel inflammation in giant-cell arteritis. A prospective, longitudinal study. *Medicine* 2015; 94: e486. doi:10.1097/MD.0000000000000486
- [43] Keyßer G, Lupatsch F. Histologische Sicherung der Arteriitis temporalis (AT) mittels Biopsie: Indikation, Durchführung, Interpretation. *Aktuelle Rheumatologie* 2014; 39: 267–269
- [44] Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234–245. doi:10.1016/S0140-6736(08)61077-6
- [45] Matteson EL, Buttgerit F, Dejaco C et al. Glucocorticoids for Management of Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2016; 42: 75–90 viii. doi:10.1016/j.rdc.2015.08.009
- [46] Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *Jama* 2016; 315: 2442–2458. doi:10.1001/jama.2016.5444
- [47] Pfeil A, Oelzner P, Hellmann P. The Treatment of Giant Cell Arteritis in Different Clinical Settings. *Frontiers in immunology* 2018; 9: 3129. doi:10.3389/fimmu.2018.03129
- [48] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68: 318–323. doi:10.1136/ard.2008.088351
- [49] Proven A, Gabriel SE, Orces C et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis and rheumatism* 2003; 49: 703–708. doi:10.1002/art.11388
- [50] 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. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2017; 46: 819–827. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.11.006
- [51] Restuccia G, Boiardi L, Cavazza A et al. Long-term remission in biopsy proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *Journal of autoimmunity* 2017; 77: 39–44. doi:10.1016/j.jaut.2016.10.002
- [52] Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Freitas D et al. Long-term continuation of methotrexate therapy in giant cell arteritis patients in clinical practice. *Clinical and experimental rheumatology* 2017; 35 (Suppl 103): 165–170
- [53] Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Morado I et al. Treatment with methotrexate and risk of relapses in patients with giant cell arteritis in clinical practice. *Clinical and experimental rheumatology* 2018; 36 (Suppl 111): 121–128
- [54] Carbonella A, Berardi G, Petricca L et al. Immunosuppressive Therapy (Methotrexate or Cyclophosphamide) in Combination with Corticosteroids in the Treatment of Giant Cell Arteritis: Comparison with Corticosteroids Alone. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016; 64: 672–374. doi:10.1111/jgs.14004
- [55] Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss medical weekly* 2011; 141: w13156. doi:10.4414/smww.2011.13156
- [56] 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. doi:10.1016/S0140-6736(16)00560-2
- [57] Stone JH, Kleerman M, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1494–1495. doi:10.1056/NEJMc1711031
- [58] Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GACTA trial. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2017; 46: 657–664. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.11.002
- [59] Calderon-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V et al. Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.01.003
- [60] Reichenbach S, Adler S, Bonel H et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 982–986. doi:10.1093/rheumatology/key015
- [61] Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis care & research* 2012; 64: 1720–1729. doi:10.1002/acr.21750
- [62] Turesson C, Borjesson O, Larsson K et al. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2019; 1–7 doi:10.1080/03009742.2019.1571223
- [63] Mainbourg S, Addario A, Samson M et al. Prevalence of giant cell arteritis relapse in patients treated with glucocorticoids: a meta-analysis. *Arthritis care & research* 2019. doi:10.1002/acr.23901
- [64] Adler S, Reichenbach S, Gloor A et al. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. doi:10.1093/rheumatology/kez091
- [65] Schäfer C. Komplikationen und Prognose der Polymyalgia rheumatica. *Aktuelle Rheumatologie* 2014; 39: 261–266
- [66] Soriano A, Muratore F, Pipitone N et al. Visual loss and other cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Nature reviews Rheumatology* 2017; 13: 476–484. doi:10.1038/nrrheum.2017.98
- [67] Salvarani C, Cimino L, Macchioni P et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism* 2005; 53: 293–297. doi:10.1002/art.21075
- [68] Saleh M, Turesson C, Englund M et al. Visual Complications in Patients with Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *The Journal of rheumatology* 2016; 43: 1559–1565. doi:10.3899/jrheum.151033

- [69] Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis and rheumatism* 1998; 41: 1497–1504. doi: 10.1002/1529-0131(199808)41:8<1497::AID-ART22>3.0.CO;2-Z
- [70] Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Koster MJ et al. Cerebrovascular accident in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2016; 46: 361–366. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.07.005
- [71] Mestre-Torres J, Simo-Perdigo M, Martinez-Valle F et al. Risk of ischaemic events at giant cell arteritis diagnosis according to PET/CT findings. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2019; 46: 1626–1632. doi:10.1007/s00259-019-04339-y
- [72] Ungprasert P, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W et al. Peripheral arterial disease in patients with giant cell arteritis: a meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases* 2016; 19: 819–825. doi:10.1111/1756-185X.12631
- [73] Kermani TA, Diab S, Sreih AG et al. Arterial lesions in giant cell arteritis: A longitudinal study. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019; 48: 707–713. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.05.002
- [74] Lai LYH, Harris E, West RM et al. Association between glucocorticoid therapy and incidence of diabetes mellitus in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *RMD open* 2018; 4: e000521. doi:10.1136/rmdopen-2017-000521
- [75] Mohammad AJ, Englund M, Turesson C et al. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *The Journal of rheumatology* 2017; 44: 84–90. doi:10.3899/jrheum.160249
- [76] Mohammad AJ, Nilsson JA, Jacobsson LT et al. Incidence and mortality rates of biopsy-proven giant cell arteritis in southern Sweden. *Annals of the rheumatic diseases* 2015; 74: 993–997. doi:10.1136/annrhumdis-2013-204652