

## S2k Leitlinie

### Management der Großgefäßvaskulitiden

#### AWMF - Registernummer: 060-007

Jan H. Schirmer<sup>1</sup>, Peer M. Aries<sup>2</sup>, Kai Balzer<sup>3</sup>, Peter Berlit<sup>4</sup>, Thorsten A. Bley<sup>5</sup>, Frank Buttgereit<sup>6</sup>, Michael Czihal<sup>7</sup>, Claudia Dechant<sup>8</sup>, Christian Dejaco<sup>9</sup>, Ute Garske<sup>10</sup>, Jörg Henes<sup>11</sup>, Julia U. Holle<sup>12</sup>, Konstanze Holl-Ulrich<sup>13</sup>, Peter Lamprecht<sup>14</sup>, Bernhard Nölle<sup>15</sup>, Frank Moosig<sup>12</sup>, Jürgen Rech<sup>16</sup>, Karin Scheuermann<sup>10</sup>, Marc Schmalzing<sup>17</sup>, Wolfgang A. Schmidt<sup>18</sup>, Matthias Schneider<sup>19</sup>, Hendrik Schulze-Koops<sup>8</sup>, Nils Venhoff<sup>20</sup>, Peter M. Villiger<sup>21</sup>, Torsten Witte<sup>22</sup>, Michael Zänker<sup>23,24</sup>, Bernhard Hellmich<sup>25</sup>

- 1) Klinik für Innere Medizin I, Sektion Rheumatologie, Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
- 2) Rheumatologie im Struenseehaus, Hamburg
- 3) Abteilung für Gefäß- und Endovaskulärchirurgie, St. Marien Hospital, GFO Kliniken Bonn
- 4) Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Berlin
- 5) Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg
- 6) Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (CCM), Charité Universitätsmedizin Berlin
- 7) Sektion Angiologie – Gefäßzentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München
- 8) Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München
- 9) Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Landesweiter Dienst für Rheumatologie, Südtiroler Sanitätsbetrieb
- 10) Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.
- 11) Medizinische Klinik II, Rheumatologie, Universitätsklinikum Tübingen
- 12) Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte, Neumünster
- 13) Institut für Pathologie und Konsultations- und Referenzzentrum für Vaskulitisdiagnostik, Medizinisches Versorgungszentrum am Marienkrankenhaus, Hamburg
- 14) Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universität zu Lübeck
- 15) Klinik für Ophthalmologie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
- 16) Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen
- 17) Medizinische Klinik II, Rheumatologie / Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Würzburg
- 18) Rheumatologie und klinische Immunologie, Immanuel Krankenhaus Berlin-Buch, Berlin
- 19) Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- 20) Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Vaskulitis-Zentrum Freiburg, Department Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- 21) Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital, Bern
- 22) Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 23) Abteilung für Innere Medizin, Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg, Bernau
- 24) Medizinische Hochschule Brandenburg, Neuruppin
- 25) Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Vaskulitiszentrum Süd, Medius Klinik, Kirchheim-Teck

#### Federführende Fachgesellschaft:

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

#### Beteiligung anderer Fachgesellschaften:

- Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
- Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
- Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR)
- Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (SGR)

#### Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissenstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet.

**Die Benutzer selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

## **Begründung für die Erstellung der Leitlinie**

Die rasche Diagnostik und Therapie der Großgefäßvaskulitiden (GGV) sind von großer Wichtigkeit, da es durch Gefäßverschlüsse und Aneurysmen zu schwerwiegenden Komplikationen kommen kann (z.B. Erblindung, zerebrale oder Extremitätenischämie) [131, 224]. Trotz einer Standardtherapie mit Glukokortikoiden (GC) kommt es bei einem erheblichen Teil der Betroffenen zu Rezidiven der Erkrankung und bei Subgruppen ist die Mortalität erhöht [50, 96, 131]. Darüber hinaus verursachen GC häufig Komorbiditäten [209, 270]. Wachsende Erkenntnisse zu Diagnostik (insbesondere bildgebende Verfahren) und Therapie der GGV ermöglichen inzwischen differenziertere und effektivere Therapiestrategien unter Verwendung GC-sparender Substanzen, einschließlich Biologika. Akutsprechstunden sichern eine rasche Diagnostik und Therapie und reduzieren damit das Auftreten eines akuten Visusverlustes als Komplikation der Riesenzellarteriitis (RZA) [68, 206].

Abgesehen von einer S1-Leitlinie zur zerebralen Vaskulitis [23], in der auch GGV berücksichtigt werden, sind bis dato keine evidenzbasierten Leitlinien für GGV in deutscher Sprache verfügbar. Die vorliegende Leitlinie thematisiert das Management der GGV umfassend und verfolgt dafür einen interdisziplinären Ansatz unter Einbezug zahlreicher am Management der GGV beteiligter Fachdisziplinen.

Die Leitlinie wurde unter Berücksichtigung anderer zu diesem Thema publizierter Leitlinien, wie den aktualisierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum Management der GGV [102], und den EULAR Empfehlungen zur Bildgebung bei GGV in der klinischen Praxis erstellt [63]. Obwohl die Polymyalgia rheumatica (PMR) ein häufiges Symptom der RZA darstellt, wird das Management der isolierten (nicht mit einer RZA assoziierten) PMR nicht in dieser Leitlinie behandelt. Hierzu verweisen wir auf die nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der PMR [40, 64].

### **Definition**

GGV sind Systemerkrankungen, die sich durch eine Entzündung hauptsächlich der großen arteriellen Gefäße manifestieren [122], das heißt im Bereich der Aorta und der von ihr abgehenden Arterien. Zu den GGV zählen die RZA und die Takayasu-Arteriitis (TAK). Ihre Definitionen gemäß der Chapel Hill Konsensuskonferenz sind in Tabelle 1 dargestellt.

Eine Vielzahl weiterer Erkrankungen kann mit einer Vaskulitis der großen Gefäße einhergehen. Hier sind z.B. die idiopathische Aortitis, inflammatorische Aortenaneurysmen (z.B. im Rahmen einer idiopathischen oder IgG4-assoziierten Periaortitis), M. Behçet oder das Cogan-Syndrom zu nennen [76, 122, 135]. Eine sichere Abgrenzung z.B. einer idiopathischen Aortitis von einer TAK oder einer extrakraniellen RZA ist nicht immer möglich. Es ist nicht Ziel dieser Leitlinie, über die Behandlung von RZA und TAK hinaus gesonderte Therapieempfehlungen für die Diagnostik und Behandlung dieser weiteren Erkrankungen mit Vaskulitis der großen Gefäße abzugeben. Deren medikamentöse Therapie erfolgt in der Regel nach aktuellen Empfehlungen der Therapie der korrespondierenden Systemerkrankung [38, 97].

### **Epidemiologie**

Die RZA betrifft häufiger Frauen als Männer im Alter von  $\geq 50$  Jahren. In Europa ist sie in dieser Altersgruppe die häufigste idiopathische Vaskulitis [90, 103]. Daten aus einer vergleichbaren

Bevölkerung (Olmsted County, Minnesota, USA) zeigen ein Lebenszeitrisko, an einer RZA zu erkranken für Frauen von ca. 1% und für Männer von ca. 0,5% [55].

An der im Vergleich zur RZA im europäischen Raum selteneren TAK (Inzidenz ca. 1 pro Million) erkranken überwiegend junge Frauen (< 50 Jahre, oft im Alter zwischen 20 und 30 Jahren). Der Einfluss unterschiedlicher Umweltfaktoren und prädisponierender genetischer Faktoren in der Pathogenese beider Erkrankungen wird in den weltweit regional differierenden Inzidenz- und Prävalenzzahlen erkennbar. Die TAK ist in Japan häufiger als in Europa und den USA, wohingegen die RZA in Japan seltener ist verglichen mit Europa und den USA [19, 203, 266].

Name	Definition
Großgefäßvaskulitis (GGV)	Vaskulitis, welche die großen Arterien häufiger betrifft, als andere Vaskulitiden. Große Arterien sind die Aorta und ihre großen Äste. Arterien jeder Größe können betroffen sein.
Riesenzellarteriitis (RZA)	Arteriitis, häufig granulomatös, meist die Aorta und/oder ihre großen Äste betreffend, mit einer Prädilektion für die Äste der Carotiden und Vertebralarterien. Betrifft häufig die Temporalarterie. Beginn meistens bei Patient(inn)en, die älter als 50 Jahre sind und häufig assoziiert mit Polymyalgia rheumatica.
Takayasu – Arteriitis (TAK)	Arteriitis, häufig granulomatös, hauptsächlich die Aorta und/oder ihre großen Äste betreffend. Beginn meistens bei Patient(inn)en, die jünger als 50 Jahre sind.

**Tabelle 1:** Definitionen von RZA und TAK nach der revidierten Chapel Hill Konsensus Konferenz (CHCC) von 2012 [122]

### Adressaten und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an alle in der Diagnostik und Behandlung der GGV (und häufig assoziierter Komplikationen und Begleiterkrankungen) beteiligten Personengruppen wie ärztliches und Pflegepersonal und soll als Informationsquelle und Leitfaden in der stationären und ambulanten Versorgung an GGV Erkrankter dienen. Zielgruppe sind einerseits Behandelnde in der Rheumatologie und anderen an der Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Disziplinen, die an der spezialfachärztlichen Versorgung von GGV beteiligt sind, darunter die Angiologie, Gefäßchirurgie, Innere Medizin, Neurologie, Ophthalmologie, Pathologie und Radiologie. Andererseits dient die Leitlinie zur Information für andere Fachdisziplinen (u.a. Nuklearmedizin, Labormedizin, Physikalische und rehabilitative Medizin) und die hausärztliche und allgemeine Versorgung (u.a. Allgemeinmedizin, Geriatrie; z.B. zur Früherkennung, Zuweisung und Frühdiagnostik).

Die Leitlinie soll basierend auf der verfügbaren Evidenz als Entscheidungshilfe bei der Diagnose, Therapie und Langzeitbetreuung an GGV Erkrankter dienen. Die Leitlinie gilt für alle Erwachsenen mit dem Verdacht oder Nachweis einer RZA oder TAK.

### Methodik

#### Systematik und beteiligte Fachgesellschaften

Die Erstellung der Leitlinie folgt der Systematik der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>) durch eine strukturierte Erarbeitung von Fragestellungen und Konsensfindung auf dem Boden der verfügbaren Literatur. Das methodische Vorgehen ist im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie ausführlich beschrieben.

Die Erstellung wurde unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und unter Beteiligung von Experten aus für die Thematik relevanten Fachgesellschaften realisiert. Beteiligt sind neben der DGRh der Berufsverband Deutscher Pathologen e.V., die Deutsche

Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA), Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG), Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR), Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (SGR), sowie zwei Patientenvertreterinnen der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V.. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde ebenfalls zur Teilnahme am Leitlinienprojekt eingeladen, war jedoch aus Kapazitätsgründen nicht in der Lage, ein Mitglied für die Leitlinienkommission zu entsenden.

## **Übergeordnete Prinzipien**

### **Übergeordnetes Prinzip A**

Die Versorgung der an Großgefäßvaskulitiden Erkrankten soll auf einer gemeinsamen Entscheidung zwischen den Erkrankten und Behandelnden unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit beruhen.

### **Übergeordnetes Prinzip B**

An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollten Zugang zu Informationen über ihre Erkrankung, insbesondere zu den Auswirkungen der Großgefäßvaskulitiden, ihren wichtigsten Warnsymptomen und ihrer Behandlung (einschließlich behandlungsbedingter Komplikationen) erhalten, sowie auf die Möglichkeit zur Teilnahme an Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.

An GGV Erkrankte profitieren von einer konsequenten Schulung hinsichtlich der Symptome ihrer Erkrankung und im Umgang mit den verordneten Therapien. Die Entscheidung über diagnostische und therapeutische Maßnahmen wird gemeinsam mit den Betroffenen im Sinne eines „shared decision making“ getroffen. Bei älteren an GGV Erkrankten, bei denen dementielle Entwicklung und Gebrechlichkeit relevante Komorbiditäten darstellen, ist es besonders bedeutsam, mit Einverständnis der Betroffenen, Angehörige in Schulung und Therapiekonzept mit einzubeziehen.

### **Übergeordnetes Prinzip C**

**Ziele der Behandlung sind die Verhinderung akuter und später Komplikationen durch die Großgefäßvaskulitiden, beziehungsweise durch die Toxizität der medikamentösen Therapie, die Reduktion der Mortalität sowie der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität an Großgefäßvaskulitiden Erkrankter.**

Außer der plötzlichen Erblindung als bedeutsamster Frühkomplikation bei RZA kann es durch die GGV zu multiplen weiteren entzündlich bedingten Komplikationen der Gefäße kommen, hierunter insbesondere zerebrale und Extremitätenischämien, und als wichtige Spätkomplikation Aneurysmen mit der Gefahr von Dissektionen und Ruptur (hier besteht z.B. bei einer Subgruppe der RZA eine erhöhte Mortalität) [131, 224]. Gleichermaßen besteht ein hohes Risiko insbesondere für GC-assoziierte Komplikationen und Infektionen unter immunsuppressiver Therapie [44, 209].

Mehrere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität an GGV Erkrankter in physischen und psychischen Bereichen signifikant reduziert ist verglichen mit gleichaltrigen Gesunden, aber auch mit diversen Gleichaltrigen mit anderen chronischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung) [2, 202, 277]. Die Lebensqualität wird aus Sicht der Betroffenen durch die Angst vor Visusverlust und anderen ischämischen Komplikationen sowie vor Nebenwirkungen der GC-Therapie bestimmt. Sie gleicht sich gesunden Kontrollen an, wenn eine anhaltende Remission unter niedrigdosierten oder ausgeschlichenen GC erreicht werden kann [124].

### **Übergeordnetes Prinzip D**

An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollen auf durch die Behandlung beeinflusste (einschließlich kardiovaskulärer) Komorbiditäten untersucht werden. Um das kardiovaskuläre Risiko und behandlungsbedingte Komplikationen zu verringern, sollten Lebensstilberatung und Maßnahmen der Prävention und medikamentösen Prophylaxe angeboten werden.

Bei GGV bestehen häufig Komorbiditäten. Einige davon können durch eine GC-Therapie aggraviert oder induziert werden. Zu den häufigsten GC-assoziierten Komplikationen gehören die Entstehung oder Aggravierung bereits bestehender Infektionserkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Glaukom, Katarakt und Nebennierenrindeninsuffizienz [39, 71, 121, 209, 255]. Bei Beginn einer GC-Therapie wird deren Vorhandensein oder ein anzunehmendes Risiko für ihre Entwicklung üblicherweise mit erhoben und in das Therapiekonzept einbezogen (z.B. früher Beginn einer GC-einsparenden Therapie). Informationen über Vermeidung therapiebedingter Komorbiditäten sind integraler Bestandteil von Schulungen für an GGV Erkrankte [104].

### **Infektionen und Impfungen**

Das Risiko von schwerwiegenden Infektionen ist insbesondere bei an RZA Erkrankten unter höheren GC-Dosen erhöht und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [234, 270, 271]. Für Empfehlungen zur Aktualisierung des Impfstatus verweisen wir auf die internationalen Empfehlungen der EULAR für entzündlich-rheumatische Erkrankungen und die jeweils aktualisierten Empfehlungen der national zuständigen Institutionen (unter immunsuppressiver Therapie können Besonderheiten, wie mögliche Kontraindikationen für Lebendimpfstoffe zu beachten sein) [16]. Vor Beginn immunsuppressiver Therapien ist der Ausschluss der jeweils Substanz-spezifischen Kontraindikationen oder besonders zu beachtender Komorbiditäten in der klinischen Routine etabliert (z.B. Niereninsuffizienz bei MTX und der Ausschluss von chronischen Virushepatitiden und latenter Tuberkulose vor Biologikatherapien). Bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten können spezifische Maßnahmen oder die Auswahl einer anderen immunsuppressiven Therapie notwendig werden (u.a. Antibiotikaprophylaxen, z.B. mit Isoniazid bei latenter Tuberkulose) [72, 268]. Personen unter medikamentöser Immunsuppression werden üblicherweise in der Routineversorgung hinsichtlich des Auftretens von therapieassoziierten Infektionen klinisch und mittels Laborkontrollen überwacht und im Falle des Auftretens einer Infektion ggf. frühzeitig antiinfektiv behandelt [66]. Trotz relevanter Risikofaktoren (hohes Alter, GC-Therapie) finden sich in der Literatur nur wenige Berichte von *Pneumocystis jirovecii* Pneumonien bei an GGV Erkrankten. Die in zwei retrospektiven Fallserien berichteten Fälle traten bei höherer GC-Dosis (>30mg/Tag) und niedriger Lymphozytenzahl auf und waren mit erhöhter Mortalität assoziiert [21, 133]. Es liegen positive Erfahrungen zu deren Einsatz bei z.B. Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) vor [49, 205]. Der Nutzen einer medikamentösen Chemoprophylaxe (z.B. Trimethoprin/Sulfamethoxazol 960mg dreimal wöchentlich) ist für die GGV bisher nicht untersucht, so dass derzeit keine Empfehlung für oder gegen einen Einsatz einer PJP-Prophylaxe bei den GGV ausgesprochen werden kann.

### **Kardiovaskuläres Risikomanagement und Diabetes mellitus**

Kardiovaskuläre Ereignisse sind bei einer Subgruppe (Beteiligung der Aorta) von Betroffenen mit RZA mitursächlich für eine erhöhte Mortalität [75, 131, 261]. GC-Therapien können das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen (insbesondere wenn bereits ein kardiovaskuläres Risikoprofil vorhanden ist) und zu einer Verschlechterung eines Diabetes mellitus führen, weshalb Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren inklusive eines Diabetes mellitus Teil eines supportiven Therapiekonzeptes bei GGV sind [211, 255].

## **Osteoporose**

Zur Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose wird auf die Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) verwiesen, insbesondere auf Maßnahmen zur Prophylaxe von Osteoporose und Frakturen (z.B. Empfehlungen zu körperlicher Aktivität und Sturzprophylaxe, sowie Prüfung der Medikation und zu Lebensstil und Ernährung inklusive Indikationen zur ausreichenden Versorgung mit Calcium und Vitamin D, Gewichtsoptimierung, Nikotinverzicht), zur Diagnostik (Abhängig von Alter und klinischem Gesamtkontext inkl. systemischer GC-Therapie Prüfung der Indikationsstellung einer osteologischen Basisdiagnostik inklusive einer Knochendichtemessung) und medikamentöser Therapie [59].

## **Weitere glukokortikoid-assoziierte Komorbiditäten**

Zum Umgang mit diversen weiteren GC-assoziierten Komorbiditäten (z.B. Glaukom, Katarakt, uvm.) verweisen wir auf die Empfehlungen der EULAR [71, 255].

## **Spezifische Empfehlungen**

### **1. Zeitpunkt von Diagnosestellung und Therapiebeginn**

#### **Empfehlung 1a**

**Bei Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis sollte *umgehend* eine Vorstellung bei einem auf die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Großgefäßvaskulitiden spezialisierten Team erfolgen. Auch bei Verdacht auf eine Takayasu-Arteriitis sollten Diagnostik und Therapie durch ein spezialisiertes Team erfolgen, bei drohender ischämischer Komplikation ebenfalls umgehend.**

#### **Empfehlung 1b**

**Bei begründetem Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis soll *umgehend* eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Nicht sofort zur Verfügung stehende Diagnostik soll den Beginn einer Glukokortikoid-Therapie bei Verdacht auf Riesenzellarteriitis nicht verzögern. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis nach abgeschlossener sorgfältiger Abklärung nicht, soll die begonnene Glukokortikoid-Therapie unter Überwachung rasch beendet werden.**

Bei neu aufgetretener RZA besteht ein erhebliches Risiko einer plötzlichen Erblindung, die meist durch eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) verursacht ist. Dieses kann durch eine sofortige GC-Therapie deutlich gesenkt werden [110]. Ein persistierender Visusverlust (Visusreduktion, Gesichtsfeldausfall oder vollständige Erblindung; ein- oder beidseitig) tritt auch heutzutage noch bei einem nicht unerheblichen Anteil der Fälle von RZA auf. Der Anteil permanenter Visusverluste bei der RZA reicht in den größeren Studien von ca. 6 bis 37% (in einer Studie ca. 8% vollständige ein- oder beidseitige Erblindung) [78, 88, 110, 206, 224, 276]. Die unterschiedliche Prävalenz lässt sich möglicherweise durch die unterschiedlichen Kollektive in den Studien erklären (z.B. rheumatologische versus ophthalmologische Kohorten, unterschiedliche verwendete Einschlusskriterien, unterschiedliche Definitionen permanenter visueller Symptome von Visusverschlechterung bis zur vollständigen Erblindung). Zu persistierendem Visusverlust bis zur Erblindung kommt es in aller Regel vor der Therapieeinleitung, während es nach Therapiebeginn mit GC nur noch selten zu einem frühen, akuten und persistierenden Visusverlust kommt [88, 110, 224]. Der Verdacht auf das Neuauftreten einer RZA erfordert daher eine

umgehende Diagnostik und Therapie (typische Symptome in Tabelle 2). Es konnte belegt werden, dass die Einrichtung sogenannter "fast track" Sprechstunden, in denen bei V.a. RZA binnen 24h eine fachspezifische Abklärung inklusive Ultraschalldiagnostik zumindest der Temporal- und Axillarerterien erfolgt und die Therapie entsprechend früher eingeleitet wird, das Risiko einer Erblindung ebenso wie die notwendige Dauer einer stationären Behandlung signifikant reduzieren kann [68, 206]. Die Empfehlung zur Diagnostik und Therapie durch in der Versorgung von GGV erfahrene interdisziplinäre Teams begründet sich dadurch, dass diesen alle erforderlichen diagnostischen Methoden einschließlich der unten genannten bildgebenden Verfahren in der Regel zeitnah zur Verfügung stehen und sie über ausreichende Expertise im Einsatz dieser Methoden und in der Versorgung von GGV verfügen.

In der täglichen Praxis kann sich die Zuweisung bei hochgradigem Verdacht auf eine RZA zu einem der oben beschriebenen Teams aus diversen Gründen verzögern. Kann keine umgehende Vorstellung des Patienten zur Diagnostik realisiert werden, ist bei begründetem Verdacht auf eine RZA (z.B. typische klinische Konstellation in Verbindung mit einer Erhöhung von BSG/CRP) dennoch eine sofortige Behandlung mit GC notwendig, um das Risiko einer Erblindung zu minimieren. Insbesondere bei Visusstörungen (und RZA-Verdacht) ist ein unmittelbarer Beginn der Therapie unabhängig vom Zeitraum bis zur diagnostischen Sicherung notwendig (s. Empfehlungen 3a und d). Unter einer solchen präemptiven GC-Therapie sinkt die Sensitivität der diagnostischen Verfahren rasch ab [98, 159]. Dies erfordert, dass diese diagnostischen Verfahren nach Einleitung einer GC-Therapie schnellstmöglich durchgeführt werden (s. Empfehlung 2b).

Die Mehrzahl der Symptome einer TAK ist nicht spezifisch (Tabelle 2). Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer TAK ist eine zeitnahe Abklärung und Therapie bei einem auf GGV spezialisierten Team, einschließlich der Bildgebung großer Gefäße, ebenfalls indiziert. Für die TAK fehlen Studien für ein Fast-Track-Verfahren. Die Dringlichkeit ergibt sich bei TAK aus der klinischen Konstellation: eine sofortige Überweisung ist bei Symptomen oder Befunden, die auf ein erhöhtes Risiko für akute bzw. kritische ischämische Komplikationen hinweisen, angezeigt.



Riesenzellarteriitis	Takayasu Arteriitis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (bei Erstmanifestation) <math>\geq 50</math> Jahre</li> <li>• erhöhte serologische Entzündungs-parameter (CRP/BSG)</li> <li>• neu aufgetretene anhaltende Cephalgien, oft temporal</li> <li>• Veränderungen der Temporalarterien (Schwellung, Verhärtung, abgeschwächter Puls, Druckschmerzhaftigkeit)</li> <li>• B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)</li> <li>• Polymyalgia rheumatica (insbesondere auf GC-Standarddosen refraktäre Polymyalgie)</li> <li>• Transiente oder permanente Sehstörungen (Amaurosis fugax, Diplopie, akuter Visusverlust bis zur ein- oder beidseitigen Erblindung)</li> <li>• Kieferclaudicatio</li> <li>• Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut (z.B. Kämm Schmerzen)</li> <li>• Claudicatio der Extremitäten, insbesondere obere Extremitäten</li> <li>• Pulsverlust / Blutdruckseitendifferenz der oberen Extremitäten</li> </ul> <p><i>selten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopfhaut- und Zungennekrosen</li> <li>• Symptome einer zerebralen Ischämie, insbesondere hintere Strombahn</li> <li>• Symptome sonstiger Organischämien (Myokard, Niere, Darm)</li> <li>• Symptome einer Aortendissektion bzw. -ruptur als Erstmanifestation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (bei Erstmanifestation) <math>&lt; 50</math> Jahre</li> <li>• erhöhte serologische Entzündungs-parameter (CRP/BSG)</li> <li>• B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)</li> <li>• neu aufgetretene Symptome oder Verschlechterung von Symptomen einer Extremitätenminderperfusion (Claudicatio intermittens, Subclavian steal Syndrom) insbesondere der oberen Extremität</li> <li>• Pulsverlust / Blutdruckseitendifferenz der oberen Extremitäten</li> <li>• Carotidynie</li> <li>• Symptome einer zerebralen oder okulären Ischämie</li> <li>• Symptome sonstiger Organischämien (Myokard, Niere, Darm), insbesondere renovaskuläre Hypertonie</li> </ul>

Tabelle 2: Typische Symptome und Befunde der RZA und TAK (modifiziert, orientiert an [102])

## 2. Diagnostik

### Empfehlung 2a

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis soll eine gezielte Anamnese und eine gründliche klinische Untersuchung insbesondere der arteriellen Gefäße einschließen. Zudem soll eine Labordiagnostik einschließlich C-reaktivem Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit erfolgen.

### Empfehlung 2b

Die klinische Verdachtsdiagnose einer Großgefäßvaskulitis soll zeitnah durch bildgebende Verfahren oder histopathologisch gesichert werden. Insbesondere, wenn bereits eine Glukokortikoid-Therapie begonnen wurde (zum Beispiel bei begründetem Verdacht auf Riesenzellarteriitis), sollte die Diagnostik wegen unter Therapie abnehmender Sensitivität rasch vervollständigt werden.

### Empfehlung 2c

Grundsätzlich sollten bei der Auswahl der diagnostischen Verfahren die klinische Fragestellung (zum Beispiel zu untersuchendes Gefäßareal) sowie standortspezifische Faktoren wie Verfügbarkeit und Untersuchererfahrung berücksichtigt werden.

### Empfehlung 2d

Bei unklaren oder negativen Befunden in Bildgebung oder Histologie, und fortbestehendem klinischem Verdacht sollte ein weiteres diagnostisches Verfahren eingesetzt werden.

Es sind keine allgemein konsentierten Diagnosekriterien zur Sicherung der GGV verfügbar. Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 wurden nicht als diagnostisches Instrument entworfen und können eine GGV weder sicher beweisen, noch ausschließen [12, 117]. Insbesondere die nicht selten vorkommende extrakranielle RZA wird von den ACR-Kriterien nicht adäquat erfasst [27, 186]. Eine Re-Evaluation der ACR-Kriterien an der Studienpopulation der „Diagnosis and Classification of Vasculitis Study“ (DCVAS) zeigte, dass die Sensitivität der ACR-Kriterien für die heute klinisch als RZA und TAK diagnostizierten Fälle niedriger ist als initial berichtet [237]. Für die TAK werden häufig die von *Ishikawa* vorgeschlagenen Diagnosekriterien verwendet, bzw. deren modifizierte Version nach *Sharma et. al.* [119, 243]. Die revidierten Kriterien der Chapel Hill Konsensuskonferenz von 2012 beinhalten eine nomenklatorische Gliederung, die spezifisch definierte Erkrankungsprozesse benennt und beschreibt (Tabelle 1). Die CHCC stellt den nomenklatorischen und definitorischen Konsens für die Gruppe der Vaskulitiden dar, auf dessen Grundlage die Entwicklung von Klassifikationskriterien und diagnostischen Kriterien in Studien verfolgt wird (z.B. DCVAS Studie) [122]. Weder für die RZA, noch für die TAK steht ein trennscharfer diagnostischer Biomarker zur Verfügung. Daher muss die Diagnose anhand einer Zusammenschau von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor, bildgebender Verfahren und ggf. Histopathologie gestellt werden. Der übliche Ort einer bioptischen Sicherung bei RZA ist die Arteria temporalis superficialis, die Diagnose einer GGV wird jedoch in einzelnen Fällen auch aus (z.B. bei gefäßchirurgischen Eingriffen gewonnenen) Proben anderer Gefäßregionen gestellt.

## Klinische Untersuchung

Bei V.a. GGV kann (über die Anamnese und internistische Basisuntersuchung hinaus) eine gründliche Untersuchung der arteriellen Gefäße zusätzliche Hinweise auf eine Erkrankung der großen Gefäße liefern (Tabelle 3).

Riesenzellarteriitis	• Takayasu Arteriitis
<ul style="list-style-type: none"><li>• Palpation der Temporalarterienpulse und Prüfung der Druckschmerzhaftigkeit der Temporalarterien und ggf. der Fazial- und Okzipitalarterien</li><li>• Prüfung der peripheren Pulse der oberen Extremitäten (Aa. brachiales, radiales, ulnares)</li><li>• Auskultation von Strömungsgeräuschen über Herz, Carotiden, Aa. subclaviae, axillares</li><li>• bei Claudicatio intermittens Prüfung der Pulse der unteren Extremitäten und Auskultation von Strömungsgeräuschen der Aa. femorales</li><li>• Blutdruckmessung an beiden Armen (Prüfung einer Seitendifferenz)</li><li>• Prüfung einer Druck- und Bewegungsschmerzhaftigkeit der proximalen Extremitätenmuskeln und Beweglichkeit in Schulter- und Hüftgelenken (Symptome einer Polymyalgia rheumatica)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prüfung der Pulse der Karotiden sowie der oberen und unteren Extremitäten (Aa. brachiales, radiales, ulnares; Aa. femorales, popliteae, tibialis posteriores, dorsalis pedis)</li><li>• Auskultation von Strömungsgeräuschen über Herz, Carotiden, Aa. subclaviae, axillares, Aorta abdominalis, Aa. femorales</li><li>• Blutdruckmessung an beiden Armen (Prüfung einer Seitendifferenz)</li><li>• Knöchel-Arm-Index</li></ul>

**Tabelle 3:** Auswahl klinischer Untersuchungen, die GGV-typische Befunde erfassen können

## Labor

Spezifische Laborparameter zur Diagnostik von GGV sind nicht verfügbar. In der Regel sind die unspezifischen Entzündungsparameter bei Diagnosestellung erhöht, wobei CRP und BSG gemäß einer großen retrospektiven Studie eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität zeigten [129]. In dieser Studie wiesen 4% der mittels TAB gesicherten Fälle von unbehandelter RZA weder eine erhöhte BSG, noch ein erhöhtes CRP bei Erstdiagnose auf [129]. Beim Auftreten von Rezidiven (evtl. unter immunsuppressiver Therapie) sind BSG und CRP häufig (aber nicht grundsätzlich) ebenfalls erhöht nachweisbar, die Werte sind in der Regel jedoch niedriger als bei Erstmanifestation [9]. Unter einer Therapie mit Tocilizumab (TCZ) ist zu beachten, dass hierunter in der Regel eine vollständige Suppression der CRP-Synthese und eine Normalisierung der BSG vorliegt, der Verlauf der serologischen Entzündungsparameter also zur Verlaufskontrolle einer GGV nicht mehr herangezogen werden kann [253, 254]. Dies zu berücksichtigen, kann bei der Auswahl der verwendeten Medikation relevant sein, wenn eine klinische Konstellation vorliegt, in der die serologischen Entzündungsparameter von besonderem Interesse für die Durchführung von Verlaufskontrollen sind (z.B. RZA ohne begleitende Polymyalgie oder Kopfschmerzsymptome, RZA und begleitendes nichtentzündliches Kopfschmerzsyndrom, durch Begleiterkrankungen wie Demenz schwer anamnestizierbare an GGV Erkrankte, etc.).

## Diagnostische Sicherung

Zur diagnostischen Sicherung sind bei der RZA und TAK verschiedene bildgebende Verfahren geeignet. Bei der RZA mit prädominant kranialer Beteiligung ist die Temporalarterienbiopsie (TAB) eine geeignete Alternative. Die stetige Weiterentwicklung diagnostischer Techniken ermöglicht zunehmend den Verzicht auf invasive diagnostische Verfahren zur Diagnosesicherung (z.B.

Sicherung der RZA mittels Sonographie oder Schnittbildgebung anstelle von TAB, Sicherung der TAK mittels Sonographie oder Schnittbildgebung) [63, 159, 200, 215]. Sowohl die Anwendung bildgebender Verfahren, die histopathologische Befundung als auch die operative Gewinnung eines repräsentativen Temporalarterienbiopsates setzen Erfahrung und Training in der Methodik voraus [63, 159]. Die konventionelle Angiographie ist zur reinen Diagnostik einer GGV heute obsolet und wird nur noch im Rahmen von Interventionen eingesetzt [63, 95].

Da es nach Beginn einer GC-Therapie zu einer raschen Reduktion der Sensitivität der diagnostischen Methoden kommt (z.B. Sonographie nach 1, TAB nach 3 Tagen), ist die schnelle Durchführung der diagnostischen Maßnahmen nach Beginn einer präemptiven GC-Therapie (wie bei V.a. RZA indiziert) notwendig [159]. Auch wenn die Durchführung innerhalb von 1 bis 3 Tagen nicht gelingt, ist eine schnellstmögliche Diagnostik mittels Bildgebung oder Biopsie sinnvoll, es muss dann die verringerte Sensitivität der Methoden berücksichtigt werden. Einzelne Verfahren können auch über einen langen Zeitraum noch diagnostische Befunde erbringen und ihre Durchführung auch unter länger laufender Therapie noch sinnvoll sein. Dies betrifft z.B. den Nachweis charakteristischer morphologischer Veränderungen der großen Gefäße in der Schnittbildgebung oder lange persistierende histopathologische Befunde (s. auch Abschnitt Histopathologie).

Eine negative Bildgebung (oder Biopsie) schließt eine GGV nicht sicher aus. Da keines der zur Verfügung stehenden Verfahren eine 100%ige Sensitivität aufweist, erfordern negative Ergebnisse eine Betrachtung im klinischen Gesamtkontext und bei fortbestehendem Verdacht die Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren [18, 159, 215]. Wenn z.B. ein hoher klinischer Verdacht auf eine RZA besteht und ein positiver Bildgebungstest vorliegt, wird die Diagnose einer RZA üblicherweise ohne zusätzliche Tests (TAB oder weitere Bildgebung) gestellt [63]. Bei geringer klinischer Wahrscheinlichkeit und negativem Bildgebungsergebnis wird die Diagnose einer RZA meist als unwahrscheinlich angesehen [63]. In allen anderen Situationen sind zusätzliche Verfahren (weitere Bildgebung oder Biopsie) zur Abklärung erforderlich.

## **Bildgebende Verfahren**

### **Empfehlung 2e**

**Bei Verdacht auf eine prädominant kraniale Riesenzellarteriitis sollte die Ultraschalluntersuchung der Arteriae temporales und axillares die bildgebende Modalität der ersten Wahl darstellen. Alternativ kann die hochauflösende MRT eingesetzt werden. Bei Verdacht auf eine prädominant extrakranielle Beteiligung sollte die MRT/MR-Angiographie, PET-CT oder CT eingesetzt werden.**

### **Empfehlung 2f**

**Zur Beurteilung einer zusätzlichen aortalen Beteiligung bei prädominant kranialer Riesenzellarteriitis kann die MRT, CT oder PET-CT eingesetzt werden.**

## **Empfehlung 2g**

**Bei Verdacht auf Takayasu-Arteriitis sollte die MR-Angiographie als Methode der ersten Wahl eingesetzt werden. Alternativ können eine PET/PET-CT, Sonographie oder CT-Angiographie durchgeführt werden.**

Im Jahr 2018 wurden detaillierte Empfehlungen der EULAR zum Einsatz bildgebender Verfahren bei GGV publiziert [63].

## **Ultraschall**

Die Ultraschalluntersuchung der Aa. temporales und axillares wird als erstes bildgebendes Verfahren bei Verdacht auf eine prädominant kraniale RZA empfohlen. Ein nicht komprimierbares "Halo"-Zeichen ist der Ultraschallbefund, der eine RZA mit kranialer Manifestation mit hoher diagnostischer Sicherheit anzeigt [14, 15, 48]. In spezialisierten Zentren unter Einsatz moderner Gerätetechnik sind Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls für die Diagnosestellung der RZA hoch, mit berichteter Sensitivität von mehr als 80% und Spezifität von mehr als 90% [14, 67, 70, 128]. Bei Kombination von passender Klinik und Sonographie verbessern sich Sensitivität und Spezifität, sodass die TAB nur in nicht eindeutigen Situationen nötig ist [159]. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von Pathologen und Ultraschall-Untersuchern bei der Beurteilung von Biopsaten bzw. Ultraschallvideos ist vergleichbar [159]. Erfahrene Sonographen erzielen eine hohe Reliabilität [229].

In vielen Fällen ist auch die Detektion extrakranieller Veränderungen der RZA mittels Sonographie möglich, typischerweise im Bereich der Aa. axillares [85, 236]. Die thorakale Aorta und die proximalen Anteile ihrer großen Abgänge, sowie die intrakraniellen Gefäße sind der Sonographie zur Sicherung von Wandveränderungen bei Vaskulitis hingegen nur eingeschränkt zugänglich. Die Sensitivität der Bildgebung wird durch eine begonnene GC-Therapie rasch reduziert. Sie sank nach Ergebnissen der TABUL Studie für die Sonographie um ca. 1/3 bereits nach einem Tag GC-Therapie [159].

Bei der TAK lassen sich in mehr als 80% der Fälle charakteristische sonographische Veränderungen der supraaortalen Arterien mit konzentrischer Wandverdickung (Macaroni-Zeichen) finden, am häufigsten in der A. carotis communis [162, 218]. Darüberhinaus kann der Befall weiterer häufig befallener Gefäßsegmente, etwa der abdominalen Aorta und der Nierenarterien, sonographisch beurteilt werden. Systematische Studien zur diagnostischen Güte der Sonographie in der Diagnostik der TAK liegen nicht vor.

## **MRT**

Eine hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) der oberflächlichen Schädelarterien kann als Alternative zur farbkodierten Duplexsonographie für die RZA-Diagnostik verwendet werden, wenn der Ultraschall nicht verfügbar oder nicht schlüssig ist (Sensitivität 78%, Spezifität 90% in einer deutschen Multicenter-Studie) [63, 137]. Diese Untersuchungsmethode ist bei 1,5 Tesla und 3 Tesla mit gleicher Auflösung möglich, allerdings kann mit 3 Tesla Scannern aufgrund der höheren Signalausbeute eine bessere Bildqualität erreicht werden. Auch die Sensitivität der MRT der Temporalarterien für die Diagnose der kranialen RZA nimmt unter GC-Therapie ab (Reduktion der Sensitivität nach mehr als einem Tag GC-Therapie um ca. 1/4) [98]. Kombiniert mit einer MR-Angiographie können zusätzlich zu den oberflächlichen Schädelarterien auch die großen extrakraniellen Gefäße einschließlich der thorakalen Aorta bezüglich Strukturveränderungen

(Wandverdickung, Stenosen und Verschlüsse, Aneurysmen) sowie Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand in einer umfassenden MR-Untersuchung ohne erneute Kontrastmittelgabe beurteilt werden.

Bei der TAK wird - aufgrund des meist jungen Alters der Erkrankten und der im Verlauf häufig notwendigen wiederholten Bildgebungen bei rezidivierendem oder mit morphologischen Veränderungen der Gefäße einhergehendem Verlauf - die MRT als Instrument ohne Strahlenexposition häufig eingesetzt [63, 274].

### **PET, PET-CT, PET-MRT und CT-Angiographie**

Bisher wurde die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) - Computertomographie (CT) mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) primär für den Nachweis einer extrakraniellen RZA angewendet [63]. In zwei kürzlich publizierten Studien konnte unter Einsatz moderner hochauflösender PET-Scanner eine Vaskulitis auch an der Arteria temporalis, maxillaris und vertebralis nachgewiesen werden [196, 226]. Auch mittels CT-Angiographie können im Einzelfall Hinweise auf das Vorliegen einer kraniellen RZA mit Beteiligung der Temporalarterien erhoben werden [54].

Die Darstellung entzündlicher Veränderungen der Wand der großen intrathorakalen Gefäße, als auch von (entzündlich bedingten) Stenosierungen und Aneurysmen ist mittels kontrastmittelgestützter CT-Angiographie oder  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT möglich [27, 34, 63, 146, 260]. Eine konzentrische Wandverdickung der thorakalen Aorta von  $> 2.2$  mm weist auf das Vorliegen einer RZA hin [24].

Bis dato erfolgte die  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/PET-CT-Diagnostik bei Verdacht auf GGV ohne allgemein akzeptierte methodische Standards [212]. Kürzlich wurde jedoch ein Konsensus-Statement zur standardisierten Befunderhebung in der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT-Diagnostik bei GGV und/oder PMR publiziert. Für die klinische Routine wird dort die visuelle, semiquantitative Beurteilung der vaskulären Radiotracer-Anreicherung gegenüber der hepatischen Anreicherung empfohlen [247]. Metaanalysen von Fall-Kontroll-Studien berechneten Sensitivitäten von 80-90% und Spezifitäten von 89-98% für die Diagnostik der GGV [247]. Da die Sensitivität der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT bei der RZA nach einer über 10 Tage durchgeführten hochdosierten GC-Therapie deutlich sinkt, aber nach einer Therapie von 3 Tagen noch erhalten ist [195], ist die  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT-Diagnostik analog zu den anderen diagnostischen Verfahren in dieser Indikation möglichst innerhalb von 3 Tagen nach Beginn einer GC-Therapie sinnvoll. Bei der TAK war in einer Metaanalyse die Sensitivität der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT vergleichbar mit der bei der RZA, während die Spezifität geringer zu sein schien. Die  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ist daher gut zur primären Diagnosestellung bzw. zum Ausschluss einer TAK geeignet. Der Einsatz der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET oder  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT als diagnostisches Instrument der ersten Wahl wird limitiert über die Verfügbarkeit und die heterogene Kostenerstattung in Deutschland (in der Indikation Großgefäßvaskulitiden wird sie zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Leitlinie nicht generell, aber z.B. im Rahmen der ambulanten spezialärztlichen Versorgung in der Rheumatologie als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung oder nach individueller Beantragung einer Kostenübernahme erstattet). Die Strahlenexposition eines  $^{18}\text{F}$ FDG-PET mit low-dose CT liegt bei modernen PET-CT-Scannern bei ca. 3-4 Millisievert (mSv), bei älteren Systemen bei etwa 7 mSv. Hierbei stammt die wesentliche Strahlenexposition aus der diagnostischen CT-Komponente. Die Strahlenexposition ist bei allen Untersuchungen (insbesondere bei Follow-up-Untersuchungen) stets zu berücksichtigen, deren Indikation sorgfältig zu stellen ist [247]. Ein Vorteil der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT ist die Detektion weiterer möglicher Differenzialdiagnosen, wie

Malignome oder anderer entzündlicher Prozesse, zum Beispiel wenn der Verdacht auf eine GGV aufgrund einer Konstellation mit Fieber, Gewichtsverlust und/oder Nachtschweiß (sogenannte B-Symptomatik) ungeklärter Ursache geäußert worden ist.

Eine prinzipielle Alternative zur [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-CT mit niedrigerer Strahlenexposition wäre die [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-MRT. Die Datenlage zur [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-MRT in der Vaskulitidiagnostik ist allerdings begrenzt und [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-MRT-Geräte sind nur in wenigen Einrichtungen verfügbar [73, 147].

### **Screening auf Großgefäßbeteiligung bei prädominant kraniieller Riesenzellerarteriitis**

Bei Diagnose einer prädominant extrakraniellen RZA (z.B. sonographisch oder mittels Biopsie) ist eine ergänzende Beurteilung einer Mitbeteiligung der großen extrakraniellen Gefäße, z.B. mittels MRT, CT oder [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-CT möglich. Die Subgruppe der RZA mit aortaler Beteiligung hat ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aortenaneurysmen, diese gehen mit einer erhöhten Mortalität durch kardiovaskuläre Komplikationen inkl. Dissektionen einher und können Anlass für wiederholte Kontrollen und ggf. gefäßchirurgischer Interventionen sein [26, 77, 131]. Bisher lassen sich aus den verfügbaren Quellen weder optimale Zeitpunkte eines Screenings auf Großgefäßbeteiligung / Aneurysmen (s. auch „Bildgebende Verlaufskontrollen nach Diagnosestellung und Therapiebeginn“) ableiten, noch resultieren aus Ihnen grundsätzliche Änderungen der medikamentösen Therapiekonzepte (außer bei V.a. durch persistierende Entzündung bedingte progrediente Aortendilatation), sodass die Indikationsstellung zum ergänzenden Screening auf Großgefäßbeteiligung bei Diagnosestellung individuell abzuwägen ist (vgl. auch Kapitel „Verlaufskontrollen“ und „Versorgung vaskulärer Komplikationen“).

### **Bildgebende Verlaufskontrollen nach Diagnosestellung und Therapiebeginn**

Wenn der Verdacht auf ein Rezidiv einer GGV besteht, ist die Bildgebung bei manchen Fällen hilfreich, um dieses zu bestätigen oder auszuschließen [63].

Aussagekräftige Daten zum Stellenwert der Ultraschalldiagnostik in der Abklärung des Rezidivverdachts bei den GGV liegen nicht vor. In jüngster Zeit wurden Arbeiten publiziert, die bei TAK und Beteiligung der Karotiden eine positive Korrelation zwischen Anreicherung der verdickten Gefäßwand in der Kontrastmittelsonographie und klinischer Aktivität wie auch metabolischer Aktivität in der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-CT zeigten, mit einer Sensitivität bzw. Spezifität der Kontrastmittelsonographie zwischen 70-100% bzw. 80-100% im Vergleich zur klinischen Krankheitsaktivität [83, 116, 157]. Welchen Stellenwert die Kontrastmittelsonographie in der Abklärung des Rezidivverdachts bei TAK erlangen kann, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

In einer prospektiven Kohortenstudie zeigte sich bei jeweils mehr als 60% der Fälle von GGV in klinischer Remission eine vaskuläre Inflammation in der Bildgebung mit sowohl [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-CT als auch MRT [216]. In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie fand sich bei 58% der Fälle von GGV in klinischer Remission in der [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-CT noch eine aktive arterielle Inflammation. Bei diesen Fällen war das Risiko zukünftiger Rezidive erheblich erhöht [92].

Derzeit ist noch unklar, ob die anhaltende Aufnahme des Radiotracers in die Gefäßwand ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET-CT) bzw. murale Kontrastmittelanreicherung und Wandverdickung (MRT) trotz klinischer Remission Ausdruck eines unspezifischen Remodelings oder einer fortbestehenden subklinischen Aktivität der GGV ist. Angesichts der gegenwärtig unklaren Relevanz dieser Befunde wird in den EULAR-Empfehlungen zur Bildgebung bei GGV bei klinischer und laborchemischer Remission keine routinemäßige Bildgebung empfohlen, individuell kann die Schnittbildgebung aber zur

Mitbeurteilung der Krankheitsaktivität erwogen werden, z.B. bei GGV mit aortaler Beteiligung unter TCZ-Therapie (humorale Entzündungsparameter nicht verwertbar), bereits eingetretenem aortalen Strukturschaden, bzw. vor geplanten Gefäßeingriffen [63]. In einer vergleichenden prospektiven Untersuchung bei Patienten mit RZA und extrakranieller Beteiligung sowie Patienten mit TAK eignete sich die MRT besser zur Beurteilung von Krankheitsausdehnung und Anatomie (Stenose/Aneurysmen) während die [<sup>18</sup>F]FDG-PET besser zur Aktivitätsbeurteilung geeignet war [216]. Trotz dieses Vorteils der [<sup>18</sup>F]FDG-PET-CT in der Beurteilung der entzündlichen Aktivität macht die mit der Methode verbundene Strahlenexposition insbesondere in der Verlaufsbeobachtung eine sorgfältige Indikationsstellung erforderlich [63].

Ultraschall, insbesondere aber MRT und CT-Angiographie eignen sich zur Verlaufsbeobachtung von strukturellen Schäden, insbesondere zum Monitoring von Stenosen, Okklusionen und / oder Aneurysmen [63]. Die Häufigkeit des Screenings sowie die bildgebende Methode werden bei Fehlen belastbarer Daten zu den Intervallen individuell festgelegt [63]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass gemäß populationsbasierter Untersuchungen das Risiko aortaler Spätkomplikationen ca. 5 Jahre nach Diagnose einer RZA ansteigt [161], und dass bestimmte Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko aortaler Dilatation einhergehen (z.B. weibliches Geschlecht, jüngeres Alter bei Diagnose, extrakranielle vaskuläre Symptome, Nachweis einer aortalen Beteiligung) [32].

## Histopathologie

### Empfehlung 2h

**Bei Verdacht auf eine kraniale Riesenzellerarteriitis soll eine Temporalarterienbiopsie erfolgen, wenn eine aussagekräftige Bildgebung nicht zur Verfügung steht. Die Probenlänge einer Temporalarterienbiopsie sollte mindestens 1 cm betragen.**

Die Sensitivität und Spezifität der histopathologischen Untersuchung im Vergleich zu bildgebenden Untersuchungsverfahren in der Diagnostik der RZA und TAK sind abhängig von den klinischen Eingangskriterien des untersuchten Kollektivs und der aus diesen Kriterien resultierenden Prätest-Wahrscheinlichkeit. Methodisch fehlt zudem ein „Goldstandard“, an dem bildgebende und andere Untersuchungsverfahren validiert werden können [63, 194].

Bei begründetem klinischen Verdacht und negativen bzw. nicht eindeutigen Befunden der Bildgebung, oder wenn eine aussagekräftige Bildgebung nicht zur Verfügung steht, wird die TAB zur histologischen Diagnosesicherung einer kranialen RZA eingesetzt [63].

Da die RZA häufig einen diskontinuierlichen Befall der Gefäße aufweist (sogenannte „skip lesions“), ist die Sensitivität der TAB abhängig von einer ausreichenden Probenlänge des Gefäßes. Diese sollte daher mindestens 1 cm betragen [278]. Eine vorherige Markierung der Lokalisation mit den sonographisch ausgeprägtesten Veränderungen verbesserte die Sensitivität der TAB in mehreren Studien nicht, darunter auch eine prospektive randomisierte Studie [84, 225]. Eine bilaterale TAB erhöht die diagnostische Wahrscheinlichkeit einer RZA nur gering (und ist daher in der klinischen Praxis nicht üblich) [30, 194].

Bei der TAK sowie beim extrakraniellen Typ der RZA [36, 62] ist die bioptische Verifizierung nicht Teil der Primärdiagnostik, jedoch ist bei ggf. erforderlichen gefäßchirurgischen bzw. kardiochirurgischen Eingriffen die histologische Untersuchung von Gefäß- oder Klappenbiopsaten



grundsätzlich sinnvoll (vgl. Empfehlung 9). Eine Beteiligung intraparenchymaler Arterien innerer Organe im Rahmen einer systemischen RZA wird meist als Zufallsbefund bioptisch diagnostiziert [107].

Der Einfluss einer bereits begonnenen GC-Therapie auf das histologische Untersuchungsergebnis wurde bei der RZA in verschiedenen Studien untersucht. Eine große retrospektive Fallserie zeigte, dass bei einem Teil der Betroffenen 2 Wochen nach Beginn einer GC-Therapie noch der histologische Nachweis einer RZA erbracht werden kann [3]. In einer anderen Studie gelang bei 80% der Untersuchten ein positiver histologischer Nachweis in einem Zeitraum von 7 – 28 Tagen nach Beginn der GC-Therapie [120]. Interessanterweise wurden unter einer GC-Therapie noch bei 50% bzw. 25% der Betroffenen mit einer RZA nach 9 bzw. 12 Monaten entzündliche Infiltrate in einer zweiten TAB nachgewiesen, obwohl klinisch eine Remission bestand [166]. Während diese Studien auf eine längere Persistenz des entzündlichen Infiltrates auch nach Beginn der immunsuppressiven Therapie deuten, sank dem gegenüber in der TABUL Studie die Sensitivität der TAB um ca. 1/3 nach  $\geq 7$  Tagen GC-Therapie. Die Einschlusskriterien der TABUL Studie umfassten jedoch ein weites Spektrum an Symptomen [159]. Eine TAB wird daher optimalerweise innerhalb von wenigen Tagen nach Beginn der GC-Therapie durchgeführt. Gleichwohl besteht mindestens bis zu 4 Wochen nach Beginn der Therapie eine gute Aussicht auf eine positive Histologie [120, 191], nach einigen Quellen sogar deutlich darüber hinaus [166].

Die histologische Aufarbeitung von Gefäßbiopsaten bei RZA und TAK beinhaltet die Einbettung mehrerer Querschnitte des Gefäßes sowie Stufenschnitte in Hämatoxylin/Eosin-Färbung, ferner eine Elastica-van-Gieson Färbung und in Zweifelsfällen immunhistochemische Untersuchungen zum Nachweis von Riesenzellen bzw. Makrophagen (z. B. CD68) sowie T-Lymphozyten (z. B. CD3). Die typischen histopathologischen Merkmale der RZA sind nach den ACR-Kriterien von 1990 eine Vaskulitis mit prädominant mononukleärer Zellinfiltration oder granulomatöser Entzündung, meist mit mehrkernigen Riesenzellen [117]. Prädilektionsort der Riesenzellen ist in der A. temporalis die Lamina elastica interna, deren Fasern häufig fragmentiert und von Makrophagen bzw. Riesenzellen destruiert sind [269]. Scharf umschriebene Granulome vom Sarkoidosetyp finden sich hier nicht. In der Regel liegt eine transmurale Entzündung durch T-Lymphozyten und Makrophagen vor mit Verdichtung im Bereich von Lamina elastica interna und Lamina elastica externa (bzw. am Übergang von Media und Adventitia) [42, 106], in weniger als 10% wird eine Vaskulitis der Vasa vasorum oder der periadventitialen kleinen Gefäße beschrieben, bei der Kleingefäßvaskulitiden eine Differenzialdiagnose darstellen können [220]. Die Intima der A. temporalis weist häufig eine Fibrose auf, Thromben können nicht selten auftreten. Eine Neutrophilie bzw. fibrinoide Gefäßwandnekrosen sind nicht typisches Teilbild einer RZA, treten jedoch selten auf.

Nicht immer sind alle morphologischen Diagnosekriterien erfüllt: In bis zu 50% der RZA - Fälle können Riesenzellen in der TAB fehlen [153]. Wenn das entzündliche Infiltrat im Übrigen die typische Lokalisation und Zusammensetzung aufweist, ist die Diagnose einer RZA dennoch histologisch möglich. Bei unklaren Befunden ist die Mitbeurteilung durch eine Referenzpathologie oft hilfreich.

Wenn keine entzündlichen Infiltrate nachweisbar sind (z.B. infolge einer bereits begonnenen GC-Therapie), kann keine sichere RZA-Diagnose anhand nichtentzündlicher histologischer Merkmale der Temporalarterien erfolgen (z.B. Ausdünnung der Media, Intimahyperplasie, Fragmentierung der Lamina elastica interna, Adventitiafibrose, Neoangiogenese, Kalzifikationen) [185].

Da sich das mikroskopische Bild in Aorta oder aortennahen Arterien bei RZA und TAK weitgehend gleicht [138], ist histomorphologisch alleine an Großgefäßen keine sichere Unterscheidung

zwischen RZA und TAK möglich, wenngleich immunhistochemische Untersuchungen und experimentelle Daten ätiopathologisch eine unterschiedliche Genese nahelegen [46, 165, 238].

Typisch ist in den großen Gefäßen bei RZA und TAK die Ausbreitung der Entzündung entlang der Vasa vasorum und die oft herdförmige mottenfraßartige Destruktion der elastischen Fasern in allen Schichten der Media durch Makrophagen bzw. Riesenzellen, teils auch mit Nekrosen [176], sowie der nachfolgende Ersatz des elastischen Fasergerüsts der Media durch zungenförmig um die Vasa vasorum einsprossendes kollagenes Bindegewebe. Aneurysmen der Aorta können auftreten, eine Intimabeteiligung der Aorta ist nicht charakteristisch [265]. Häufig kommt es zu Thromben, Stenosen oder Aneurysmen, gelegentlich zu einem Übergreifen der Fibrose bzw. Entzündung auf perivaskuläres Gewebe, z. B. Periaortitis oder Perikarditis [244].

Da die bioptische Diagnostik meist erst an gefäßchirurgischen Resektaten im Verlauf der Erkrankung oder als Zufallsbefund erfolgt, dominieren morphologisch späte Stadien. Floride und chronische Veränderungen können synchron in einem Gefäß nachweisbar sein [17].

Obwohl einzelne Autoren Zusammenhänge zwischen dem Typ oder der Intensität der histologischen Entzündung und dem klinischen Verlauf beschreiben, lassen sich für RZA und TAK aus der verfügbaren Literatur keine direkt aus dem histologischen Bild resultierenden therapeutischen Maßnahmen ableiten [13, 28, 37, 45, 106, 127, 164, 184, 232].

Die histomorphologische Differenzialdiagnose der RZA und TAK umfasst arteriosklerotische Veränderungen, ggf. Folgen vorausgegangener angioinvasiver Eingriffe, ANCA-assoziierte Vaskulitiden, M. Behcet und fibromuskuläre Dysplasien, an der Aorta weiterhin auch das inflammatorische abdominale Aortenaneurysma, IgG4-assoziierte Erkrankungen sowie eine infektiöse Aortitis (z. B. syphilitisch oder mykotisch).

### 3. Glukokortikoidtherapie

#### Empfehlung 3a

**Bei Erstdiagnose einer aktiven Riesenzellararteriitis ohne Sehstörungen oder einer aktiven Takayasu-Arteriitis soll eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Die Dosis sollte initial 40 bis 60 Milligramm Prednisolonäquivalent täglich betragen.**

Die verfügbaren Daten zeigen, dass eine Startdosis von 40 bis 60 mg Prednisolonäquivalent in der Regel zur initialen Kontrolle einer RZA ohne ischämische Komplikationen oder einer TAK ausreichend ist [80, 141, 172]. Eine präventive Wirkung von GC in Bezug auf die ischämisch bedingten Sehstörungen kann aus retrospektiven Studien abgeleitet werden [8, 99]. Es liegt jedoch keine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien vor, aus der eine optimale GC-Dosis abgeleitet werden könnte.

Höhere initiale GC-Dosierungen einschließlich der i.v. Pulsgabe von Methylprednisolon sind in mehreren Studien bei RZA ohne Sehstörungen untersucht worden. In der Zusammenschau lässt sich aus diesen Studien mit nicht einheitlichen Ergebnissen keine klare Evidenz ableiten, dass GC-Dosierungen von mehr als 60 mg Prednisolonäquivalent täglich im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte wie eine Reduktion ischämischer Komplikationen der Standarddosis von 40–60 mg tgl. überlegen ist, allerdings scheint ein höherer GC-Bedarf das Risiko GC-induzierter Komplikationen zu erhöhen [47, 172]. *Mazlumzadeh et. al.* beschrieben, dass es bei an RZA Erkrankten, die im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten Studie initial mit 15mg/kg KG

Methylprednisolon i.v. für 3 Tage (oder Placebo) zusätzlich zu einem Prednisolonreduktionsschema (beginnend mit 40mg tgl.) erhielten, in der Methylprednisolonpulsgruppe signifikant häufiger möglich war, Prednisolon in einen Dosisbereich  $\leq 5$ mg zu reduzieren [172]. *Chevalet et. al.* fanden dagegen in einer randomisiert-kontrollierten Studie keinen Anhalt für einen langfristigen Effekt initialer Methylprednisolonpulse [47]. *Labarca et. al.* beschrieben, dass initiale Prednisolondosen  $> 40$ mg p.o. mit einer früheren Möglichkeit zur Beendigung der GC-Therapie assoziiert sind [142].

Grundsätzlich ist im Verlauf stets eine Überprüfung erforderlich, ob die verordnete medikamentöse Therapie die GGV suffizient kontrolliert; in Einzelfällen sind individuell gewählte GC-Dosen (z.B. höher bei schwer beherrschbarem Verlauf, ggf. initiale GC-Pulstherapie) und ein individuell angepasstes Reduktionsschema notwendig.

Eine kleine Studie untersuchte die Effektivität von Prednisolon mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Erhaltungstherapie bei RZA verglichen mit unretardiertem Prednisolon. Beide Präparate schienen äquivalent wirksam zu sein [217]. GC-Therapien mit täglich alternierender Gabe führen zu einer deutlich schlechteren Kontrolle einer RZA (verglichen mit der täglichen Gabe) [118].

Aus der verfügbaren Literatur lässt sich keine eindeutige Empfehlung für unterschiedliche Behandlungsdauern oder GC-Dosen in Abhängigkeit der unterschiedlichen klinischen Subgruppen (z.B. kraniale VS aortale Beteiligung) der RZA ableiten (sofern es nicht zu ischämischen Komplikationen gekommen ist) [34, 57, 75, 186, 235].

### **Empfehlung 3b**

**Nach Erreichen einer Remission soll die Glukokortikoid-Dosis bei einer Glukokortikoid-Monotherapie schrittweise reduziert werden. Es sollten etwa 10 bis 15 Milligramm (Riesenzellarteriitis) / 15 bis 20 Milligramm (Takayasu-Arteriitis) Prednisolonäquivalent täglich nach 3 Monaten, sowie  $\leq 5$  Milligramm (Riesenzellarteriitis) /  $\leq 10$  Milligramm (Takayasu-Arteriitis) täglich nach einem Jahr erreicht werden.**

### **Empfehlung 3c**

**Die Glukokortikoid-Reduktion sollte unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden. Als Ziel sollte die individuell niedrigste effektive Glukokortikoid-Dosierung angestrebt werden, einschließlich eines individuell gesteuerten vollständigen Ausschleichens der Glukokortikoide bei nach 1 Jahr anhaltender Remission.**

Es existiert bis dato keine hochwertige Evidenz, aus der sich ein ideales GC-Reduktionsschema für die Therapie von GGV in der klinischen Praxis ableiten lässt.

In dieser Leitlinie werden die Definitionen der EULAR für Remission, leichtes und schweres Rezidiv verwendet (Tabelle 4).

In der randomisiert-kontrollierten doppelblinden GiACTA-Studie wurden zwei Gruppen mit RZA unter Prednisolonmonotherapie verglichen, die zusätzlich Placebo, jedoch keine Studienmedikation (TCZ) erhielten [253]. Diese Gruppen (GC-Monotherapie + Placebo) schlichen die GC binnen 26 bzw. 52 Wochen vollständig aus. In beiden Gruppen war die Rate anhaltender Remissionen in Woche 52 mit je 14,0% und 17,6% (bzw. 20,0% und 33,3% wenn normalisiertes CRP nicht als Teil der Definition einer anhaltenden Remission verwendet wird) niedrig. Das Studienprotokoll war jedoch darauf ausgelegt, die Effektivität der Studienmedikation und nicht die optimale Dauer einer GC-Therapie zu demonstrieren. Die Empfehlung zur Reduktion einer GC-Monotherapie sieht daher kein rasches und vollständiges Ausschleichen auf Basis der verfügbaren Daten vor, sondern eine langsame schrittweise Reduktion.

Da eine GC-Therapie mit einem erheblichen Risiko unerwünschter Wirkungen und Komplikationen einhergeht [91, 234], wird im Verlauf eine Reduktion auf mit einem niedrigeren Komplikationsrisiko verbundene Dosierungen vorgenommen. Die Dosis wird (sofern die klinischen Symptome sistieren und die Entzündungsparameter normalisiert sind) schrittweise auf 10 bis 15mg (RZA) bzw. 15 bis 20mg (TAK) Prednisolonäquivalent tgl. nach drei Monaten reduziert [141, 172].

In der langfristigen Erhaltungstherapie wird die GC-Dosis in kleinen Schritten unter Kontrollen von klinischen Beschwerden und Entzündungswerten reduziert, bis die für die Betroffenen individuell niedrigste effektive GC-Dosierung erreicht wird, z.B. zunächst  $\leq 5\text{mg}$  (RZA) bzw.  $\leq 10\text{mg}$  (TAK) Prednisolonäquivalent tgl. nach einem Jahr. Der Versuch eines langsamen weiteren Ausschleichens bis zum Absetzen wird in der Regel nach einer längeren rezidivfreien Remission individuell erwogen.

Bei Patienten mit RZA die mit GC-einsparender Medikation behandelt werden, ist eventuell eine schnellere GC-Reduktion möglich (s. Empfehlung 4).

Bei TAK kommt es bei bis zu 70% der Betroffenen im Verlauf zu Rezidiven mit vaskulären Komplikationen [50, 200]. Dazu trägt bei TAK offensichtlich eine rasche Prednisolondosisreduktion deutlich bei [200]. Insbesondere eine rasche GC-Reduktion auf  $<10\text{mg}/\text{Tag}$  in den ersten 6 Monaten begünstigt wiederholte Rezidive. Deshalb wird bei TAK ab ca. dem dritten Monat die GC-Dosis langsamer reduziert, als bei RZA: Die GC-Zieldosis bei TAK ist  $\leq 10\text{mg}$  Prednisolonäquivalent tgl. nach einem Jahr. Die verfügbaren Daten geben nur Anhalte für die GC-Dosierung, da sie Kohortenanalysen und nicht aus prospektiven Studien entstammen. Im individuellen Verlauf hängt die GC-Reduktion von dem Ergebnis der klinischen und laborchemischen Untersuchung, ggfs. ergänzt durch Bildgebung ab. Ziel ist immer die individuell niedrigste effektive Dosierung.

### **Empfehlung 3d**

**Bei akutem Visusverlust oder einer Amaurosis fugax im Rahmen einer aktiven Riesenzellarteriitis (oder eines begründeten Riesenzellarteriitis-Verdachts) sollte eine sofortige höherdosierte Glukokortikoid-Pulstherapie mit 500 bis 1000 Milligramm Methylprednisolon intravenös täglich über 3 bis 5 Tage erfolgen.**

Gefäßverschlüsse im Rahmen einer aktiven RZA können zu ischämischen Komplikationen im Bereich der Augen (AION, Zentralarterienverschluss, Amaurosis fugax, Diplopie) und des zentralen Nervensystems (in der Regel Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke) führen [9, 88].

Okuläre Symptome werden in retrospektiven Arbeiten bei ca. 1/3 der Fälle von RZA berichtet. Ein permanenter partieller und vollständiger Visusverlust tritt bei ca. 6 - 37% der an RZA Erkrankten auf [78, 88, 110, 224, 276]. Eine transiente Amaurosis oder ein Flimmerskotom sind die wichtigsten Warnzeichen für den drohenden permanenten Sehverlust eines Auges, ebenso scheint die Kieferclaudicatio gehäuft einer RZA-assoziierten Sehstörung vorauszugehen [88]. Nach Eintreten eines einseitigen Sehverlustes droht binnen Stunden bis wenigen Wochen (in einer retrospektiven Studie Median 5 Tage) der Sehverlust auch des anderen Auges [88].

Die akute Sehstörung bei RZA beruht meist auf einer AION in Folge eines Verschlusses der Aa. ciliares posteriores, welche die Papilla nervi optici und den posterioren Augenbereich mit Blut versorgen. Seltener liegt ein Verschluss der A. centralis retinae oder der A. ophthalmica zugrunde [100, 224].

Es gibt vereinzelt Hinweise aus retrospektiven Kohortenstudien mit hohem Bias-Risiko, dass bei RZA-bedingtem Visusverlust die sofortige Gabe von hochdosiertem (bis zu 1000mg) Methylprednisolon für 2 bis 5 Tage zu einer Verbesserung der Sehfähigkeit führen kann [43]. Andere retrospektive Studien konnten eine Überlegenheit einer initialen intravenösen Hochdosis-GC-Pulstherapie verglichen mit der oralen Therapie zur Verbesserung der Sehfähigkeit nach initialem RZA-bedingtem Visusverlust aber nicht demonstrieren [88, 100]. Das Verbesserungspotenzial für die Sehfähigkeit nach bereits eingetretenem Sehverlust wird unterschiedlich eingeschätzt. Die Möglichkeit zur Verbesserung visueller Symptome hängt wohl auch von einem möglichst sofortigen Beginn (wenige Stunden bis evtl. <24h) einer GC-Therapie nach Beginn der Sehstörung ab [88, 100]. Die sofortige hochdosierte intravenöse GC-Pulstherapie soll insbesondere auch dem Schutz des kontralateralen Auges bzw. der Verhinderung des Fortschreitens eines partiellen Visusverlustes in eine vollständige Erblindung dienen, wobei diese Hypothese nicht mit hochwertiger Evidenz belegt werden kann. Das Eintreten permanenter Sehstörungen bei RZA scheint nach retrospektiven Berichten vor allem vor Beginn einer GC-Therapie aufzutreten, jedoch nur selten danach [224]. Auch unter bereits begonnener GC-Therapie kann es in Einzelfällen (insbesondere in den ersten Tagen der Therapie) noch zu einer Amaurosis des anderen Auges kommen [88]. Der permanente Sehverlust durch RZA geht mit einer erhöhten Mortalität einher [91, 96].

Cerebrovaskuläre Komplikationen manifestieren sich bei ca. 3 bis 7% der Betroffenen, in der Regel als ischämischer Insult oder transitorische ischämische Attacke infolge einer Beteiligung der hirnversorgenden supraaortalen Gefäße [88, 227], wobei das vertebrobasiläre Stromgebiet im Gegensatz zu arteriosklerotisch bedingten Insulten häufiger betroffen erscheint [35]. Intrakraniell sind die V3- und V4-Abschnitte der Vertebralarterien bevorzugt betroffen [35, 88]. Das Auftreten cerebrovaskulärer Ereignisse ist häufiger bei RZA mit okulären Symptomen und eine erhebliche Quelle von Morbidität und Mortalität [35]. Häufig wird bei schwerwiegenden ischämischen Komplikationen in anderen Organsystemen (z.B. kritische Extremitätenischämie) ebenfalls eine Methylprednisolonpulstherapie durchgeführt. Da akute cerebrovaskuläre Ereignisse bei RZA in der Mehrzahl trotz bereits begonnener hochdosierter GC-Therapie eintreten [88], oftmals nur eine geringe Erhöhung der Akute-Phase-Proteine vorliegt [35] und bis dato keine prospektiven Studiendaten vorliegen, die eine Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte unter einer i.v.-GC-Pulstherapie zeigen, erfordert der Einsatz stets die Berücksichtigung möglicher Risiken (Infektgefährdung, Blutdruck- und Blutzuckerentgleisung, etc.). Die Mortalität bei Patienten mit RZA und Schlaganfall scheint unter einer kombinierten Therapie mit Kortikoiden und Immunsuppressiva geringer zu sein [10].

#### 4. Glukokortikoid-einsparende Therapie bei Riesenzellarteriitis

##### Empfehlung 4a

**Bei bestimmten an Riesenzellarteriitis Erkrankten (insbesondere refraktäre oder rezidivierende Erkrankung, Vorhandensein von oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden) sollte nach individueller Abwägung eine glukokortikoid-einsparende Therapie mit Tocilizumab durchgeführt werden. Methotrexat kann als Alternative eingesetzt werden.**

#### **Empfehlung 4b**

**Unter einer Therapie mit Tocilizumab bei Riesenzellarteriitis sollte eine schnellere Reduktion der Glukokortikoid-Dosis verglichen mit der Glukokortikoid-Monotherapie erfolgen. Auch unter Therapie mit Methotrexat bei Riesenzellarteriitis sollte eine raschere Glukokortikoid-Dosisreduktion angestrebt werden.**

#### **Empfehlung 4c**

**Bei anhaltender Remission bei der Riesenzellarteriitis sollte eine De-Eskalation oder Beendigung der Glukokortikoid-einsparenden Therapie erwogen werden.**

GC-induzierte oder GC-aggravierte Komorbiditäten und Komplikationen sind ein häufiges Problem bei RZA [142]. Zu den GC-assozierten Komorbiditäten zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Glaukom, Infektionen, Katarakt, Nebennierenrindeninsuffizienz und osteoporotische Frakturen [39, 44, 65, 121, 151, 209, 234, 270, 271]. Eine Task-Force der European League Against Rheumatism (EULAR) kam zu dem Ergebnis, dass Prednisolondosierungen von > 10mg tgl. (unabhängig von der behandelten Erkrankung) langfristig das Risiko von Komplikationen deutlich erhöhen, während Prednisolondosierungen von  $\leq$  5mg/d mit einem niedrigen Komplikationsrisiko einhergehen (hiervon ausgenommen sind Fälle mit hohem kardiovaskulärem Risiko).

Bis zu 70% der an RZA Erkrankten entwickeln einen rezidivierenden Verlauf [9, 96, 105]. Einige Autoren beschrieben höhere Entzündungswerte bei Erstdiagnose als Risikofaktor für eine rezidivierende Erkrankung [110, 193], andere konnten dies nicht bestätigen [96]. Ein verlässlicher Parameter zur Abschätzung von GC-Bedarf, der notwendigen Dauer einer GC-Therapie und des Rezidivrisikos ist nicht verfügbar.

Abhängig vom Risikoprofil für GC-aggravierte Komorbiditäten und dem Vorliegen einer rezidivierenden Erkrankung oder eines hohen GC-Bedarfs wird bei Betroffenen mit RZA individuell die Indikation zur begleitenden GC-einsparenden Therapie gestellt.

In einer randomisiert-kontrollierten doppelblinden Phase 3 - Studie (n = 251 RZA Fälle) konnte nachgewiesen werden, dass der Interleukin-6-Rezeptor Antagonist TCZ (in einer Dosis von 162mg s.c. wöchentlich) kombiniert mit einer GC-Therapie die Rate in Remission verbleibender Betroffener gegenüber denen mit einer GC-Monotherapie (+ Placebo) Behandelten signifikant erhöht, bei gleichzeitig deutlich reduziertem kumulativem GC-Bedarf und vergleichbaren Komplikationsraten [253]. Eine randomisiert-kontrollierte doppelblinde Phase 2 – Studie (n = 30 RZA-Fälle) zeigte ebenfalls eine höhere Rate von Remission nach 12 Wochen, ein erhöhtes rezidivfreies Überleben und einen verringerten GC-Bedarf in einer mit TCZ (8mg/kg i.v. vierwöchentlich) und Prednisolon behandelten Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (Prednisolon und Placebo) [263].

TCZ wurde auf dem Boden dieser Studiendaten für die Behandlung der Riesenzellarteriitis in einer Dosis von 162 mg s.c. wöchentlich zugelassen (und ist damit die bisher einzige in Europa zur Therapie der RZA zugelassene Substanz).

Die Therapie in beiden Studien ist über ca. 1 Jahr erfolgt, es liegen keine Daten oder verlässlichen Biomarker vor, aus denen eine notwendige Dauer der Fortführung einer Therapie mit TCZ sicher abgeleitet werden kann oder ob ein Reduktionsschema dem direkten Absetzen von TCZ vorzuziehen ist. Langzeitdaten der oben erwähnten Phase 2 – Studie zu TCZ bei RZA und der GiACTA-Studie zeigten, dass es nach Beendigung der Therapie mit TCZ bei einem Teil der Patienten

im Verlauf zu einem Rezidiv kam [6, 252]. Weitere retrospektive oder open-label Studiendaten belegen die Wirksamkeit von TCZ bei der RZA [41, 156].

Es liegen drei randomisiert-kontrollierte doppelblinde Studien zur Effektivität von Methotrexat (MTX) bei RZA mit uneinheitlichen Ergebnissen vor. *Jover et. al.* (n = 42 Fälle) beschrieben, dass die Kombination von MTX 10mg p.o. wöchentlich mit Prednisolon (verglichen mit Placebo + Prednisolon) mit einer Reduktion des Rezidivrisikos und einer niedrigeren kumulativen GC-Dosis assoziiert war [125]. Zwei weitere Studien konnten keinen Nutzen einer MTX-Therapie kombiniert mit GC verglichen mit einer GC-Monotherapie (+ Placebo) belegen. *Hoffman et. al.* (n = 98 Fälle) konnten unter einer MTX-Dosierung von 0,15 mg MTX / kg KG p.o. (bei guter Verträglichkeit erhöht auf 0,25mg / kg KG, maximal 15mg) wöchentlich keine Reduktion von Rezidiven und keinen GC-einsparenden Effekt für MTX nachweisen (mit der Ausnahme von signifikant weniger Rezidiven mit isolierter Polymyalgie) [111]. *Spiera et. al.* (n = 21 Fälle) verwendeten eine MTX-Startdosis von 7,5mg p.o. wöchentlich (Beginn sobald GC auf 30mg reduziert worden waren), die bei Rezidiven jeweils um 2,5mg wöchentlich erhöht wurde (Maximaldosis 20mg wöchentlich) [251]. Hierunter ließ sich kein GC-einsparender Effekt für MTX nachweisen.

Eine gemeinsame Analyse der Datensätze der drei zuletzt genannten Studien in einer Metaanalyse ergab jedoch, dass MTX sowohl signifikant das Rezidiv-Risiko reduziert, als auch GC-einsparend wirkt [163]. Die Metaanalyse zeigte ein signifikant reduziertes Risiko für das erste und zweite Rezidiv, eine höhere Wahrscheinlichkeit für GC-freie Remission über 24 Wochen und eine niedrigere kumulative GC-Dosis zu Woche 48 bei mit MTX Behandelten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Unter der Therapie mit MTX kam es nicht zu mehr unerwünschten Ereignissen als in den Placebo-Gruppen. Es ist zu beachten, dass MTX in den o.g. Studien per os und teils in relativ niedrigen Dosierungen verabreicht wurde. Ob MTX in höheren Dosen oder durch subkutane Verabreichung effektiver sein könnte (wie dies bei anderen rheumatischen Erkrankungen, z.B. Rheumatoider Arthritis angenommen wird), ist nicht durch Studien bei der RZA belegt [101]. Weitere retrospektive Studien geben Hinweise auf eine Effektivität von MTX bei RZA [139, 150]. Infolgedessen stellt MTX eine alternative Option zur GC-einsparenden Therapie dar, ist in dieser Indikation aber formal nicht zugelassen.

In der GiACTA – Studie wurde die GC-Dosis in den TCZ-Behandlungsarmen innerhalb von 26 Wochen vollständig ausgeschlichen. Mehr als 50% der an RZA Erkrankten blieben unter diesem Procedere auch nach 52 Wochen in Remission [253]. Daher sollte bei an RZA Erkrankten unter TCZ-Therapie eine raschere GC-Reduktion erwogen werden (unter entsprechenden Kontrollen, da unter dieser raschen GC-Reduktion auch in den TCZ-Behandlungsarmen Rezidive auftraten). Auch unter Therapie mit MTX könnte eine schnellere GC-Reduktion möglich sein, wobei mangels standardisierter Protokolle bzw. Studiendaten keine konkrete Empfehlung zu einem bestimmten Reduktionsschema abgegeben werden kann.

Es liegt keine Studie vor, in der MTX und TCZ direkt verglichen worden sind. Die unterschiedlichen Studiendesigns schließen belastbare Schlussfolgerungen über die mögliche Überlegenheit eines Wirkstoffs gegenüber dem anderen aus. Weitere Studien sind erforderlich, um die optimale Behandlungsdauer, das GC-Reduktions-Regime und Strategien zur Reduktion oder Beendigung der GC-einsparenden Therapie, die Kosteneffizienz und die Überwachung einer Therapie einer RZA unter TCZ oder MTX zu definieren.

### **Andere Immunsuppressiva bei Riesenzellarteriitis**

Für den Einsatz anderer Immunsuppressiva inklusive Biologika bei der RZA besteht keine oder eine nur sehr eingeschränkte Evidenz, da die wenigen kontrollierten randomisierten Studien entweder keine Wirksamkeit zeigten oder aufgrund methodischer Mängel einen signifikanten Bias aufweisen [182] und somit keine generelle Therapieempfehlung begründen können.

### **Weitere Konventionelle Immunsuppressiva (außer Methotrexat)**

Eine randomisiert-kontrollierte doppelblinde Studie berichtete einen GC-einsparenden Effekt für Azathioprin, jedoch wurden lediglich 31 Personen untersucht, diese litten teils an RZA, teils an PMR [61]. Aufgrund methodischer Mängel lässt sich aus diesen Daten keine überzeugende Evidenz für eine Wirksamkeit von Azathioprin bei der RZA ableiten [182].

Eine prospektive, nicht randomisierte Open-Label Studie und retrospektive Fallserien berichteten über einen möglichen Effekt von Leflunomid als GC-einsparende und das Rezidivrisiko reduzierende Substanz bei der RZA [5, 109, 257].

Retrospektive Fallserien berichten den erfolgreichen Einsatz von Cyclophosphamid (kontinuierlich p.o. oder i.v. Pulstherapie) bei RZA mit hohem GC-Bedarf [31, 155, 213].

Keine der Studien zu Leflunomid oder Cyclophosphamid war randomisiert, so dass ein niedriges Evidenzniveau vorliegt.

Cyclosporin A zeigte in einer kontrollierten Studie keinen GC-einsparenden Effekt. Eine Therapie mit Dapson zeigte in einer Studie Wirksamkeitssignale, ging jedoch mit häufigen und teils schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, sodass beide Medikamente zur Therapie der RZA keine günstige Datenlage haben [160, 230, 231].

### **Weitere Biologika (außer Tocilizumab)**

Es liegen drei doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studien zu anti-TNF-Therapien bei RZA vor. In einer Studie wurde eine remissionserhaltende Therapie mit Infliximab (n=29) oder Placebo (n=16), jeweils zusammen mit GC bei Erkrankten mit der Neudiagnose einer RZA nach einer Remissionsinduktion mit GC verglichen. Die Studie wurde aufgrund der Ergebnisse einer Interimsanalyse bereits nach 22, statt wie geplant nach 54 Wochen abgebrochen. Die Daten ergeben keinen Vorteil für Infliximab bezüglich einer Rezidivfreiheit oder Möglichkeit zur Reduktion von GC ohne Rezidiv [112]. Eine weitere Studie verglich eine Therapie mit Etanercept (n=9) oder Placebo (n=9) kombiniert mit GC. Obwohl in der Etanerceptgruppe bei mehr Fällen als in der Placebogruppe (50% und 22%, Unterschied nicht statistisch signifikant) nach 12 Monaten eine GC-freie Kontrolle der RZA möglich war und in der Etanerceptgruppe eine signifikant niedrigere kumulative GC-Dosis nachweisbar war, lässt die Studie aufgrund der kleinen Fallzahl keine definitiven Schlüsse zu [169]. Eine weitere Studie verglich Adalimumab (n=34) mit Placebo (n=36) jeweils in Kombination mit GC bei neu diagnostizierter RZA. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Erreichens einer Remission unter niedrigdosierten GC nachgewiesen werden [239]. Zusammenfassend hat keine dieser Studien zu anti-TNF-Therapien eine Wirksamkeit bei RZA belegen können.

Eine doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie zeigte eine (statistisch gerade signifikante) Reduktion des Rezidivrisikos, wenn Prednisolon mit Abatacept kombiniert wurde (gegenüber Placebo). Die Studie war nicht zur Untersuchung der Reduktion GC-induzierter Morbidität ausgelegt [144].

Es liegen eingeschränkte Daten zum Einsatz von Ustekinumab bei RZA vor, das möglicherweise einen GC-einsparenden Effekt bei RZA haben könnte [52, 53].



Weitere Studien sind notwendig, um die Effektivität von weiteren Biologika bei der RZA zu definieren.

## 5. Glukokortikoid-einsparende Therapie bei Takayasu Arteriitis

### Empfehlung 5

**An einer Takayasu-Arteriitis Erkrankte sollten zusätzlich zu Glukokortikoiden mit konventionellen Immunsuppressiva behandelt werden. Bei refraktären, rezidivierenden oder glukokortikoid-abhängigen Verläufen sollten Tumornekrosefaktor alpha - Inhibitoren oder Tocilizumab erwogen werden.**

Bei der TAK besteht ein hohes Risiko für Rezidive (bis zu 70%) und progrediente arterielle Läsionen [50, 200]. Retrospektive Kohortenstudien zeigen, dass immunsuppressive Medikamente zusätzlich zu GC bei TAK in den letzten Jahren zunehmend angewendet werden und dass analog zu dieser Entwicklung eine Besserung der Prognose belegt ist. Hierunter wird eine Reduktion des Auftretens neuer vaskulärer Läsionen und des Rezidivrisikos berichtet [94, 173, 200]. Die Empfehlung zum primären Einsatz einer konventionellen immunsuppressiven Therapie bei der TAK basiert daher auf Fallserien und Kohortenstudien, publizierte randomisiert-kontrollierte Studien liegen nicht vor [7]. Da es keine Zulassung für eine medikamentöse Therapie bei TAK gibt, ist formal jeder Einsatz einer Therapie mit konventionellen Immunsuppressiva oder Biologika bei TAK „Off-Label“.

### Konventionelle Immunsuppressiva

Drei kleine prospektive bzw. retrospektive Fallserien (insgesamt 61 Erkrankte) [87, 152, 246] und eine Meta-Analyse aus 2 dieser Fallserien [60] berichten bei insgesamt guter Verträglichkeit über eine Reduktion der Krankheitsaktivität und ein GC-einsparendes Potenzial unter Mycophenolat mofetil (MMF).

*Hoffman et. al.* berichteten über eine Remissionsrate von 81% und eine deutliche Reduktion des Bedarfs an GC in einer Open-Label-Studie zu MTX (in Kombination mit GC) bei 16 an TAK Erkrankten [113]. Im Rahmen einer kleinen, nicht kontrollierten Studie wurde der Einsatz einer Sequenz aus einer dreimonatigen oralen Cyclophosphamidtherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit wöchentlichem MTX untersucht [80]; für die Auswertung konnten 8 Fälle herangezogen werden, davon hatten 4 (50%) eine anhaltende Remission. Die Kurz- und Langzeitdaten einer weiteren kleinen prospektiven Fallserie (n = 15 Fälle) beschrieben eine hohe Remissionsrate (93%), einen rezidivprophylaktischen und GC-einsparenden Effekt und eine akzeptable Verträglichkeit von Leflunomid 20mg/d bei etwa 50% der hiermit behandelten an TAK Erkrankten [248, 250].

Eine kleine ebenfalls nicht kontrollierte Studie beschrieb eine Kontrolle der entzündlichen Krankheitsaktivität bei guter Verträglichkeit unter einer Kombinationstherapie von GC und Azathioprin bei TAK [262].

Eine aktuelle Sammlung von Fallserien und eine Metaanalyse fassen die bis dato publizierten Fallserien zusammen mit Hinweisen auf eine Effektivität der untersuchten Substanzen MTX, AZA, MMF, CYC, Tacrolimus und Leflunomid [20, 179].

## Biologika

Innerhalb des Publikationszeitraumes der verwendeten Literatur liegen zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien zum Einsatz von Biologika (TCZ und Abatacept) bei TAK vor. Beide Studien erreichten jedoch ihren primären Endpunkt nicht [145, 188]. Die Abatacept-Studie wurde an insgesamt 34 an TAK Erkrankten durchgeführt, es wurde – verglichen mit Placebo - kein therapeutischer Effekt nachgewiesen. In der Studie zu TCZ wurden insgesamt 36 Betroffene mit rezidivierender TAK eingeschlossen und erhielten entweder GC plus Placebo oder GC plus TCZ 162 mg/Woche. Die zu Studienbeginn individuell unterschiedliche GC-Dosis wurde nach einem definierten Schema ab Woche 4 um 10% pro Woche bis auf minimal 0.1 mg/kg KG reduziert; der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Rezidiv. Es zeigte sich in dieser Studie ein Trend zur Reduktion der Hazard Ratio (HR) für die Zeit bis zum ersten Rezidiv, der knapp nicht statistisch signifikant war und einen ebenfalls nicht signifikanten Trend in der Verbesserung einiger sekundärer Endpunkte in der „Intention to treat“ - Gruppe (eine als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Auswertung der „Per Protocol“ behandelten Gruppe ergab dagegen eine statistisch gerade signifikante Reduktion der HR für die Zeit bis zum ersten Rezidiv). Zusätzliche Erfahrungen mit der TCZ-Behandlung bei TAK liegen aus prospektiven und retrospektiven, nicht kontrollierten Fallserien mit überwiegend zuvor therapierefraktärem Verlauf vor. In diesen Auswertungen wurde unter Einsatz von TCZ eine Reduktion der Krankheitsaktivität und / oder des GC-Bedarfs berichtet [1, 86, 173, 175, 187, 201, 259, 279].

Diverse Autoren berichten den erfolgreichen Einsatz der TNF-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Infliximab zur Behandlung der TAK in offenen, nicht kontrollierten Studien und Fallserien, wobei die meisten Fallberichte zum Einsatz von Infliximab vorliegen [51, 94, 114, 173, 174, 181, 197, 199, 201, 214, 233, 240]. Kleine Fallserien berichten auch über den erfolgreichen Einsatz von Golimumab und Certolizumab [198, 256]. Eine Metaanalyse von *Barra et. al.* und ein Review von *Misra et. al.* bestätigen den anzunehmenden GC-einsparenden Effekt der Biologika-Therapie aus den Fallserien [20, 179].

Zwei größere Fallserien deuten darauf hin, dass der rezidivprophylaktische Effekt durch eine anti-IL6R- oder anti-TNF-Therapie (bei einem Teil der Behandelten kombiniert mit konventionellen Immunsuppressiva) größer sein könnte, als der durch konventionelle Immunsuppressiva [94, 173]. So war die Rate an anhaltenden Remissionen in einer norwegischen Kohortenstudie mit insgesamt 97 Fällen in der Gruppe, die einen TNF-Inhibitor erhielten, deutlich höher als in der Gruppe mit konventionellen Immunsuppressiva (42 vs. 20%) [94].

Eine retrospektive Fallserie beschreibt den Einsatz von Rituximab bei einer geringen Zahl Betroffener mit TAK (n=7) und uneinheitlichem Ansprechen auf die Therapie (Ansprechen bei n=3) [207].

In einer kleinen Serie von 3 Fällen und einem Einzelfallbericht wurde die Effektivität von Ustekinumab als GC-einsparende Medikation bei TAK beschrieben [258, 273].

Eine valide Evidenz aus kontrollierten Studien, die eine bessere Wirksamkeit von Biologika im Vergleich zu konventionellen Immunsuppressiva belegt, existiert bis dato noch nicht. Unter Berücksichtigung der bei dieser seltenen Erkrankung zur Verfügung stehenden eingeschränkten Evidenz stellen TNF-Inhibitoren und TCZ eine Reservetherapie bei therapierefraktärer TAK dar.

## Andere Therapieformen

Zwei große doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien beschreiben den Einsatz von Curcumin und Resveratrol bei TAK [241, 245]. Aus den nur sehr eingeschränkt verfügbaren Informationen zu Diagnosestellung, Komedikation und Definition von Krankheitsaktivität und bei kurzer Nachbeobachtungsdauer lassen sich keine Therapieempfehlungen für die Praxis ableiten.

## 6. Rezidivbehandlung

### Empfehlung 6

**Bei einem schweren Rezidiv einer Großgefäßvaskulitis soll erneut eine Glukokortikoid-Therapie begonnen, bzw. eine bestehende Glukokortikoid-Therapie intensiviert werden (Initialdosierung wie bei einer neu diagnostizierten Großgefäßvaskulitis). Bei einem leichten Rezidiv sollte die Glukokortikoid-Dosis auf mindestens die letzte wirksame Dosis erhöht werden. Eine glukokortikoid-sparende Therapie sollte bei rezidivierender Erkrankung begonnen oder angepasst werden.**

Je nach Rezidivdefinition entwickeln bis zu 70% der an RZA und TAK Erkrankten unter einer GC-Monotherapie Rezidive [50, 96, 105, 142, 154, 167, 200, 209, 219]. Im Sinne einer international einheitlichen Nomenklatur verwenden wir die Rezidivdefinition der aktuellen Empfehlungen der EULAR zu GGV (Tabelle 4) [102].

Hinweise auf eine zunehmende Aktivität einer GGV können sein [142]:

- asymptomatischer Anstieg der Entzündungsparameter (ohne andere Erklärung)
- das (Wieder-)Auftreten krankheitsspezifischer Symptome (bis hin zum akuten Auftreten ischämischer Komplikationen) mit oder ohne gleichzeitigen Anstieg der Entzündungsparameter
- progrediente auf eine fortbestehend aktive Entzündung hindeutende Befunde in der Bildgebung

*Kermani et. al.* beschrieben symptomatische Rezidive bei RZA auch ohne Anstieg von BSG oder CRP in 21% der Fälle [132]. Die Daten der GiACTA – Studie zeigen bei den mit Prednisolon (+ Placebo, also nicht mit TCZ) behandelten Gruppen, dass bei ca. 1/3 der Rezidive normale Entzündungsparameter vorliegen. Parallel lagen bei über 50% der Betroffenen erhöhte Entzündungsparameter vor, ohne dass ein klinisches Rezidiv vorlag [254]. Einem asymptomatischen Anstieg der BSG auf  $\geq 40$  mm/h folgte jedoch in 80% der Fälle ein klinisches Rezidiv in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zum Effekt von MTX bei RZA [111]. Unter TCZ kommt es in der Regel nicht (bzw. nur sehr selten) zu einem Anstieg des CRP oder der BSG, dies gilt für GGV-Rezidive, wie auch andere entzündliche Konstellationen, z.B. Infektionen [254]. Die Daten der GiACTA – Studie zeigten auch, dass ein größerer Teil der Rezidive unter noch nicht beendeter Prednisolontherapie auftrat (63% der Rezidive in den TCZ-Gruppen, 76% der Rezidive in den Placebogruppen) [254]. Autopsiestudien und Verlaufsstudien zur Bildgebung sowie TAB zeigen, dass sich bei zahlreichen Betroffenen mit GGV in klinischer Remission noch entzündete Gefäßwände in Histopathologie oder Bildgebung nachweisen lassen (ausführliche Diskussion dieser Daten im Abschnitt Diagnostik).

Aktivitätsstadium	EULAR Konsensus Definition
Aktive Erkrankung	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorhandensein typischer Anzeichen oder Symptome einer aktiven GGV</li> </ol> UND <ol style="list-style-type: none"> <li>2. mindestens eines der Folgenden: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. gegenwärtige Aktivität in Bildgebung oder Biopsie</li> <li>b. ischämische Komplikationen, die der GGV zugeschrieben werden</li> <li>c. persistierend erhöhte Entzündungswerte (nach Ausschluss anderer Ursachen)</li> </ol> </li> </ol>
Schub	Verwendung dieses Begriffes nicht empfohlen
Rezidiv	Verwendung der Begriffe 'schweres' und 'leichtes' Rezidiv empfohlen (s.u.)
Schweres Rezidiv	Wiederauftreten einer aktiven Erkrankung mit einem der Folgenden: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Klinische Zeichen einer Ischämie (einschließlich Kieferclaudicatio, visuellen Symptomen, der RZA zuschreibbarer Visusverlust, Kopfhautnekrose, Insult, Claudicatio der Extremitäten)</li> <li>b. Nachweis einer aktiven aortalen Entzündung, die zu fortschreitender Großgefäßdilatation, -stenose oder -dissektion führt</li> </ol>
Leichtes Rezidiv	Wiederauftreten einer aktiven Erkrankung, die nicht die Kriterien eines schweren Rezidivs erfüllt
Refraktär	Unmöglichkeit eine Remission zu induzieren (mit Nachweis einer Reaktivierung der Erkrankung, wie oben unter 'aktive Erkrankung' definiert) trotz des Einsatzes der Standardtherapie
Remission	Abwesenheit aller klinischer Anzeichen und Symptome, die einer GGV zuzuordnen sind und Normalisierung von BSG und CRP; zusätzlich sollte es bei Patient(inn)en mit extrakranieller Erkrankung keinen Hinweis auf progrediente Gefäßstenosen oder -dilatation geben (Frequenz wiederholter Bildgebung sollte individuell entschieden werden)
Anhaltende Remission	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remission für mindestens 6 Monate</li> </ol> UND <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Erreichen der individuellen GC-Zieldosis</li> </ol>
GC-freie Remission	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anhaltende Remission</li> </ol> UND <ol style="list-style-type: none"> <li>2. beendete GC-Therapie (immunsuppressive Therapie kann weiter erfolgen)</li> </ol>

Tabelle 4: Definition von Aktivitätsstadien der GGV nach EULAR Empfehlungen von 2018 [102]

Nach einem Rezidiv einer GGV verlängert sich in der Regel die Dauer der GC-Therapie, woraus höhere kumulative GC-Dosen resultieren [167].

Bei Auftreten eines Rezidivs oder einer chronisch aktiven Erkrankung besteht stets das Risiko erneuter vaskulärer Komplikationen. Die Erhöhung der GC-Dosis (gefolgt von einer sukzessiven Reduktion nach Normalisierung von Symptomen und Entzündungsparametern) und die Prüfung einer Intensivierung der immunsuppressiven Medikation erfolgt daher bei jedem Rezidiv abhängig von dessen Schweregrad.

Es gibt keine Studien, die speziell die Therapie von Rezidiven bei GGV untersuchten. Selbst bei größeren Kohortenstudien zu Rezidiven in der RZA fehlen häufig detaillierte Informationen zur Behandlung des Rezidivs bzgl. GC-Dosis und Reduktion, Beginn der Gabe von anderen Immunsuppressiva, usw. [132, 142]. Die Protokolle zur Rezidivbehandlung unterscheiden sich zwischen den kontrollierten Studien und die heterogenen Studiendesigns und Begleittherapien erlauben keine belastbare Schlussfolgerung, welche der verschiedenen Strategien die beste ist.

Bei rezidivierender GGV wird in der Regel eine GC-einsparende Therapie initiiert (falls nicht bereits bei Erstdiagnose begonnen) und / oder eine bereits bestehende GC-einsparende Therapie angepasst (z.B. Dosissteigerung oder Umstellung auf ein anderes Mittel).

Bisher gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien zur Rezidivtherapie bei GGV. Die GiACTA-Studie umfasste 132 an RZA Erkrankte mit Krankheitsrezidiv und TCZ war in dieser Situation der GC-Monotherapie überlegen [253]. Nach Absetzen von TCZ ließ sich im zweiten Abschnitt der GiACTA-Studie bei Rezidiven im Verlauf unter erneutem Beginn einer TCZ-Therapie in Kombination mit einer GC-Therapie wieder eine Remission erreichen [252].

Alle drei randomisiert-kontrollierten Studien zu MTX bei RZA umfassten nur neu diagnostizierter Erkrankungen. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass an RZA Erkrankte, die MTX erhielten, ein um 50% geringeres Risiko hatten, ein zweites Rezidiv zu entwickeln, was für eine Wirksamkeit von MTX auch nach Eintreten eines Rezidivs spricht. Andere Wirkstoffe wurden entweder nicht prospektiv untersucht oder zeigten keine Anzeichen für eine Wirksamkeit bei rezidivierender RZA.

Bei trotz GC-Therapie und Einsatz konventioneller Immunsuppressiva rezidivierender TAK besteht die Option (gemäß Empfehlung 5), einen Wechsel auf einen TNF-Inhibitor oder TCZ durchzuführen.

## 7. Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen und Statine

### Empfehlung 7

**Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen oder Statine sollten nicht routinemäßig zur Behandlung von Großgefäßvaskulitiden angewendet werden, sofern keine andere Indikation dafür besteht.**

Während zwei retrospektive Studien mit insgesamt nur wenigen Ereignissen einen protektiven Effekt vor ischämischen Komplikationen (ischämisch bedingte Sehstörungen, Insult) bei an RZA Erkrankten beschrieben, deren Medikation Acetylsalicylsäure (ASS), andere Thrombozytenaggregationshemmer [149, 192] oder orale Antikoagulanzen [149] enthielt, konnte dieser Zusammenhang in anderen retrospektiven Studien [22, 88, 189, 224] nicht gefunden werden. Randomisiert-kontrollierte Studien zum Einsatz von ASS bei RZA sind nicht verfügbar [180]. Eine Metaanalyse von 6 retrospektiven Studien konnte keinen protektiven Effekt einer bereits vor Diagnose der RZA etablierten ASS-Therapie belegen. Bei Betroffenen mit bereits bestehender RZA hatte die Kombination von ASS und GC einen allenfalls marginalen protektiven Effekt ohne Erhöhung des Blutungsrisikos [168]. In einer retrospektiven Untersuchung hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern hingegen keinen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko [93].

Aus den widersprüchlichen Daten ist eine generelle Empfehlung für den Einsatz von ASS bei RZA nicht ableitbar, es sei denn, hierfür besteht eine andere Indikation (z.B. KHK, signifikante Gefäßstenosen). Unter Wertung der eingangs diskutierten Evidenz hat die EULAR ihre frühere Empfehlung, ASS als medikamentöse Prophylaxe ischämischer Komplikationen bei RZA einzusetzen [183] in der Auflage von 2019 revidiert [102].

In einer retrospektiven Studie bei TAK wurde ein signifikanter prophylaktischer Effekt vor ischämischen Ereignissen für ASS beschrieben [249].

Signifikante Gefäßstenosen (auch infolge einer GGV), ischämische Komplikationen (oder ein hohes Risiko dafür) sowie kardiovaskuläre Komorbiditäten wie z.B. Insult oder Myokardinfarkt sind

mögliche Konstellationen, in denen eine Indikation für eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern vorliegen kann. Die begrenzte Datenlage ist aber zur Festlegung einer Empfehlung zu einem routinemäßigen Einsatz bei allen an GGV Erkrankten nicht ausreichend.

*Kwon et al.* beschrieben in einer retrospektiven Auswertung von 74 an TAK Erkrankten eine Reduktion der Rezidivrate bei denjenigen, die mit Statinen behandelt wurden [140]. Derzeit existiert keine ausreichende Evidenz, die einen routinemäßigen Einsatz von Statinen bei GGV außerhalb der zugelassenen Indikationen rechtfertigt [82, 190, 210, 211].

Diese Empfehlung bezieht sich lediglich auf die routinemäßige Behandlung der GGV, schließt aber den Einsatz von Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen bei GGV - wenn eine Indikation dafür besteht - selbstverständlich nicht aus.

## 8. Verlaufskontrollen

### Empfehlung 8

**An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollen regelmäßig klinisch und laborchemisch überwacht werden.**

Es sind keine Daten verfügbar, auf deren Boden sich optimale Intervalle für Langzeitverlaufskontrollen bei RZA oder TAK festlegen lassen [7, 182]. In Anbetracht der hohen Rezidivrate und der möglichen Folgen von rezidivbedingten Gefäß- und Organschäden sind engmaschige Kontrollen, insbesondere zu Erkrankungsbeginn üblich (Zum Beispiel im ersten Jahr alle 1–3 Monate und danach alle 3–6 Monate, bei rezidivfreier Remission evtl. jährliche Nachsorge unter geteilter Betreuung zwischen fachärztlicher bzw. rheumatologischer und hausärztlicher Versorgung. Konkrete Empfehlungen lassen sich hier nicht durch Literatur ausreichend belegen.). Die Kontrollen beinhalten zumindest eine klinische Beurteilung und die Messung von BSG und CRP.

Da es zu späten Rezidiven (auch wenn bereits eine therapiefreie Remission erreicht werden konnte) kommen kann und die Inzidenz von Aortenaneurysmen bei der RZA nach 5 Jahren ab Diagnose zunimmt [161], wird die Langzeitbeobachtung von Betroffenen mit RZA, die asymptomatisch bleiben, auf individueller Basis geplant.

Der Stellenwert einer routinemäßigen Bildgebung zur Aktivitätsbewertung bei an GGV Erkrankten in klinischer und laborchemischer Remission ist aktuell aufgrund der lückenhaften und teilweise widersprüchlichen Datenlage nicht ausreichend beurteilbar und kann deshalb noch nicht in die Empfehlung einfließen. Wie in den Empfehlungen zur Bildgebung beschrieben, ist der individuelle Einsatz bildgebender Verfahren zur Langzeitüberwachung struktureller Schäden möglich (z.B. CT-Angiographie oder MR-Angiographie zur Detektion von Aneurysmen der Aorta). Insbesondere an RZA Erkrankte, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose bildgebend eine Beteiligung der extrakraniellen großen Gefäße nachgewiesen wurde, kommen für eine bildgebende Langzeitüberwachung der Aorta infrage [26, 32, 33]. Auf den nicht abschließend geklärten Stellenwert wiederholter Bildgebung zur Erfassung entzündlicher Aktivität wird in den Empfehlungen zur Bildgebung näher eingegangen. Um die Aussagekraft bildgebender Verfahren in der Verlaufsbeurteilung der entzündlichen Aktivität von GGV besser zu charakterisieren und ihre

Wertigkeit in der Steuerung immunsuppressiver Therapien zu definieren, sind weitere prospektive Studien notwendig.

Die Intensität der Langzeitbeobachtung bei der TAK richtet sich maßgeblich nach den durch die Erkrankung entstandenen Gefäß – und Organschäden (z.B. aortale und kardiale Komplikationen, zerebrale Durchblutungsstörung, Nierenarterienstenose) und wird folglich auf individueller Basis festgelegt.

## 9. Versorgung vaskulärer Komplikationen

### Empfehlung 9

**An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte mit Gefäßkomplikationen sollten von einem interdisziplinären Gefäß-Team betreut werden. Erforderliche endovaskuläre und operative Gefäßeingriffe sollten, wenn immer möglich, in Remission der Vaskulitis erfolgen. Die Entscheidung für spezifische Verfahren sollte individuell und nach interdisziplinärer Abstimmung getroffen werden. Bei gefäßchirurgischen Eingriffen sollte Gewebe zur histopathologischen Untersuchung gewonnen werden. Nach arteriellen Rekonstruktionen sollte eine lebenslange Nachsorge erfolgen.**

An RZA Erkrankte mit Beteiligung der extrakraniellen Gefäße stellen eine klinisch bedeutsame Subgruppe dar. Im Vergleich zu an RZA mit rein kranialer Manifestation Erkrankten sind diejenigen mit Beteiligung der supraaortalen Arterien (insbesondere A. axillaris) jünger, seltener von anhaltenden Sehstörungen, jedoch häufiger von einer Polymyalgia rheumatica betroffen. Möglicherweise ist die Beteiligung der extrakraniellen Gefäße assoziiert mit häufigerem Auftreten von Rezidiven und vaskulären Komplikationen [57, 75, 182, 186]. Insgesamt sind die Berichte hierzu uneinheitlich, einige Autoren fanden keine Unterschiede bzgl. des Outcomes [34].

Bei RZA ist die Inzidenz von Aortenaneurysmen / -dissektionen erhöht [77, 131]. An RZA Erkrankte mit aortalen Manifestationen haben ein höheres Risiko einer Dilatation der Aorta und eine gesteigerte, insbesondere kardiovaskulär bedingte Mortalität [26, 131]. Dies gilt nicht für die RZA ohne Beteiligung der Aorta oder mit isolierten Stenosen ihrer großen Abgänge [131].

Bei der TAK stellen die morphologischen Veränderungen der Aorta und ihrer großen Abgänge eine Hauptkomplikation dar [122, 242].

Rauchen scheint mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Stenosen großer Gefäße bei RZA und TAK assoziiert zu sein [108, 131].

Bei der Behandlung ischämischer Komplikationen der GGV gilt, dass die Indikation für revaskularisierende Eingriffe zurückhaltend zu stellen ist, in der Regel beschränkt auf organ- oder extremitätenbedrohende oder die Lebensqualität stark einschränkende Durchblutungsstörungen [29, 170]. Für viele Gefäßterritorien sind prinzipiell sowohl endovaskuläre als auch offen-chirurgische Verfahren einsetzbar. Die Entscheidung für ein spezifisches Verfahren erfolgt optimalerweise unter Berücksichtigung der Präferenz der an GGV Erkrankten im interdisziplinären Konsens. Während das periprozedurale Komplikationsrisiko bei offen-chirurgischen Gefäßeingriffen höher ist, ist nach endovaskulären Interventionen eine deutlich höhere Rate von Rezidivstenosen zu beobachten [29, 69, 204].

Ein weiterer Grundsatz ist, dass sowohl endovaskuläre als auch offen-chirurgische Eingriffe, wenn immer möglich, erst nach eingetretener Remission der Krankheitsaktivität der GGV vorgenommen werden [170]. Es wurde gezeigt, dass bei chirurgischen oder endovaskulären Interventionen bei TAK die Rate an Komplikationen (z.B. Re-Stenose, Notwendigkeit einer Re-Intervention, Thrombose, Ausbildung neuer stenotischer Läsionen an anderer Stelle, Tod) erhöht ist, wenn diese bei aktiv entzündlicher Erkrankung durchgeführt werden [79, 95, 143, 222, 223]. Durch die Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie lässt sich die langfristige Durchgängigkeit der behandelten Gefäße verbessern [29, 69, 134, 148, 158, 177]. Schwerwiegende akute Durchblutungsstörungen (Aortendissektion, Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom) können jedoch Notfalleingriffe auch im floriden Stadium der GGV erforderlich machen [29, 108, 134, 148, 204]. Nach jeder arteriellen Revaskularisation im Kontext einer GGV ist dauerhaft eine regelmäßige, auch bildgebende, Nachsorge erforderlich.

### **Aortale Komplikationen**

Die Aorta ist in bildgebenden Untersuchungen in mehr als 50% der Fälle einer RZA beteiligt [25, 208]. Als Folge der chronischen aortalen Inflammation besteht ein erhöhtes Risiko für dilatative Veränderungen bis hin zu Aneurysmen [26]. Aneurysmen der thorakalen Aorta betreffen sowohl bei der RZA wie auch bei TAK häufig die Aorta ascendens, mit der Gefahr der Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz und folglich einer Herzinsuffizienz. Bei an RZA Erkrankten mit aortalen Komplikationen ist das Mortalitätsrisiko erhöht (insbesondere bedingt durch Aneurysmarupturen und Aortendissektionen) [26, 77, 131]. Möglicherweise zeigen Aneurysmen bei RZA eine etwas raschere Wachstumstendenz (im Mittel 1,5 mm/Jahr) gegenüber degenerativen Aneurysmen und darüber hinaus ein relevantes Risiko einer Dissektion bereits bei Diametern unter 5,0 cm.

Die TAK kann selten in Stenosen der Aorta resultieren, dann typischerweise im Bereich der Aorta thoracalis descendens bzw. im thorakoabdominellen Übergang oder im viszeralem Segment (Midaortic Syndrom, MAS). Im Langzeitverlauf nach Diagnose einer TAK können ebenfalls in bis zu 10% der Fälle Aneurysmen der Aorta auftreten, Aneurysmarupturen stellen eine bedeutsame Ursache der erhöhten Mortalität bei TAK dar [50, 178].

Bei Fehlen spezifischer Daten für das Management von Aneurysmen infolge GGV erfolgt die Therapie nach den Grundsätzen der Behandlung herkömmlicher, degenerativer Aneurysmen [74, 221]. Während Pathologien der Aorta descendens heute überwiegend endovaskulär behandelt werden, stellen Aneurysmen der Aorta ascendens und des Aortenbogens nach wie vor eine Domäne der offenen Herzchirurgie (Aortenersatz ggf. mit Aortenklappenersatz –oder rekonstruktion) dar [74, 221]. Eine aktiv entzündliche bzw. unzureichend kontrollierte Erkrankung kann im Verlauf zu einer progredienten Aortendilatation (im Anschlusssegment) bzw. zu einer Klappen- oder Prothesendislokation führen [11, 171]. Alle aortalen Eingriffe sollten daher, wenn immer möglich, nach Erreichen einer Remission der entzündlichen Aktivität der GGV erfolgen [4, 81, 171].

### **Stenosen aortaler Äste**

GGV können über die Ausbildung einer myointimalen Hyperplasie durch Stenosen und Verschlüsse der großen Gefäße mit ischämischen Komplikationen symptomatisch werden [108].

Sowohl bei RZA als auch TAK betreffen ischämische Symptome am häufigsten die oberen Extremitäten (Armclaudicatio, sekundäres Raynaud-Phänomen, Pulsverlust und



Blutdruckseitendifferenz). Durch Kollateralisierung ist einerseits die kritische Ischämie der oberen Extremitäten sehr ungewöhnlich, andererseits kann häufig durch die alleinige medikamentöse Therapie eine suffiziente Symptomkontrolle oder gar Beschwerdefreiheit erzielt werden [56, 58, 235]. Die Restenoseraten nach Ballonangioplastie wie auch nach Bypasschirurgie im Bereich der typischen Stenoselokalisierung bei RZA (Aa. axillares/brachiales) sind hingegen hoch [29]. Bei Re-Verschläüssen von arteriellen Rekonstruktionen im Bereich der oberen Extremitäten kann eine extremitätenbedrohende Ischämie auftreten. Endovaskuläre und offen chirurgische Gefäßeingriffe zur Verbesserung der Armdurchblutung werden daher in der Regel auf kurzstreckige ostiale Stenosen der A. subclavia, wie sie bei der TAK vorkommen, beschränkt [170].

Zerebrovaskuläre Symptome sind bei der RZA meist durch Schlaganfälle im Bereich der vertebrobasilären Strombahn bedingt (3% bis zu 7% der Fälle) [89, 227]. Die Therapie erfolgt über die medikamentöse Behandlung der RZA hinaus nach den allgemeinen Grundsätzen der Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Bei der TAK dominieren hingegen chronisch hämodynamisch bedingte Durchblutungsstörungen bei Obstruktion mehrerer hirnversorgender Arterien. Bei persistierender symptomatischer zerebrovaskulärer Insuffizienz trotz medikamentöser Therapie stellt die Revaskularisation eine Behandlungsoption dar. Aufgrund der häufig langstreckigen und stark fibrotischen Veränderungen ist der Einsatz endovaskulärer Therapieverfahren (Ballonangioplastie mit oder ohne Stentimplantation) nicht selten limitiert und bleibt Fällen mit kurzstreckigen Befunden (z.B. ostiale Stenosen) bzw. mit hohem Operationsrisiko vorbehalten [170]. Gemäß retrospektiver Studien weisen chirurgische Verfahren (typischerweise aorto-carotidaler oder subclavia-carotidaler Bypass) niedrigere Restenoseraten auf als endovaskuläre Therapieverfahren, wenn auch ein relevantes perioperatives Schlaganfallrisiko besteht [126, 136, 158, 272].

Relevante Nierenarterienstenosen gelten als ungewöhnliche Manifestation der RZA, sind hingegen häufig (20-30% der Fälle) bei der TAK zu finden [50, 228]. Typischerweise sind sie am Abgang der Nierenarterie lokalisiert und treten nicht selten bds. auf. Bei einer Subgruppe der TAK bestehen sie im Rahmen eines MAS. Bilaterale Nierenarterienstenosen und eine konsekutive Niereninsuffizienz bei TAK sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [115]. Die Erkennung der sekundären Hypertonie und deren Management sind häufig erheblich durch begleitende Obstruktionen der Schulter-Armarterien erschwert, mit falsch niedrig gemessenen Blutdruckwerten an den oberen Extremitäten. Hier kann die Bestimmung der systolischen Knöchelarteriendruckwerte und des Knöchel-Arm-Index hilfreich sein. Bei trotz intensiver antihypertensiver Therapie refraktärer arterieller Hypertonie, hypertoniebedingten Organkomplikationen (z.B. Linksherzinsuffizienz) oder Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. Abnahme der Nierengröße (ischämische Nephropathie) besteht die Therapieoption einer Revaskularisation hämodynamisch relevanter Nierenarterienstenosen bei TAK. Die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Nierenarterienstenosen erfolgt duplexsonographisch. Die Evidenz für die Revaskularisation von Nierenarterienstenosen infolge einer TAK beruht ausschließlich auf retrospektiven Fallserien. Eine Metaanalyse zeigte ein erheblich höheres Risiko für Restenosen nach endovaskulären Interventionen gegenüber offen chirurgischer Revaskularisation von Nierenarterienstenosen bei TAK [126]. Aufgrund der geringeren Invasivität wird meistens primär eine endovaskuläre Therapie eingesetzt. Eine Metaanalyse von Studien zur endovaskulären Therapie zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des klinischen Outcomes bei Fällen, die bei residualer Stenose/Dissektion mittels Stentimplantation behandelt wurden, gegenüber Fällen, die nur mittels Ballonangioplastie behandelt wurden [123]. Wenn eine Stentimplantation erforderlich war, war im Verlauf die

Restenoserate erhöht [123]. Der potentielle Nutzen einer primären Stentangioplastie sowie des Einsatzes medikamentenbeschichteter Ballonkatheter bzw. Stents oder Stentprothesen in der Reduktion der Rezidivstenoserate bei Interventionen der Nierenarterien bei TAK ist auf Basis der verfügbaren Datenlage nicht abschließend zu beurteilen. Im Falle von klinisch relevanten Rezidivstenosen scheinen nach aortorenaler Bypasschirurgie hohe Langzeitoffenheitsraten zu bestehen [267]. Auch beim MAS ist die chirurgische Revaskularisation mit aorto-aortalem/-biiliakalem Bypass bzw. Interponat das Standardverfahren.

Die symptomatische Beteiligung der Koronararterien und der Viszeralarterien ist bei RZA und TAK selten. Die Versorgung der koronaren Beteiligung bei der Revaskularisation der Koronararterien bei TAK wurde in kleineren retrospektiven Kohortenstudien untersucht. Die Rate schwerwiegender kardialer Komplikationen war bei perkutaner Koronarintervention (PCI) signifikant höher, als bei operativer Bypassversorgung [264, 275]. Dieser Zusammenhang ließ sich insbesondere nur bei aktiver inflammatorischer Erkrankung nachweisen, bei nicht aktiv inflammatorischer Erkrankung zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen Bypassoperation und PCI [264].

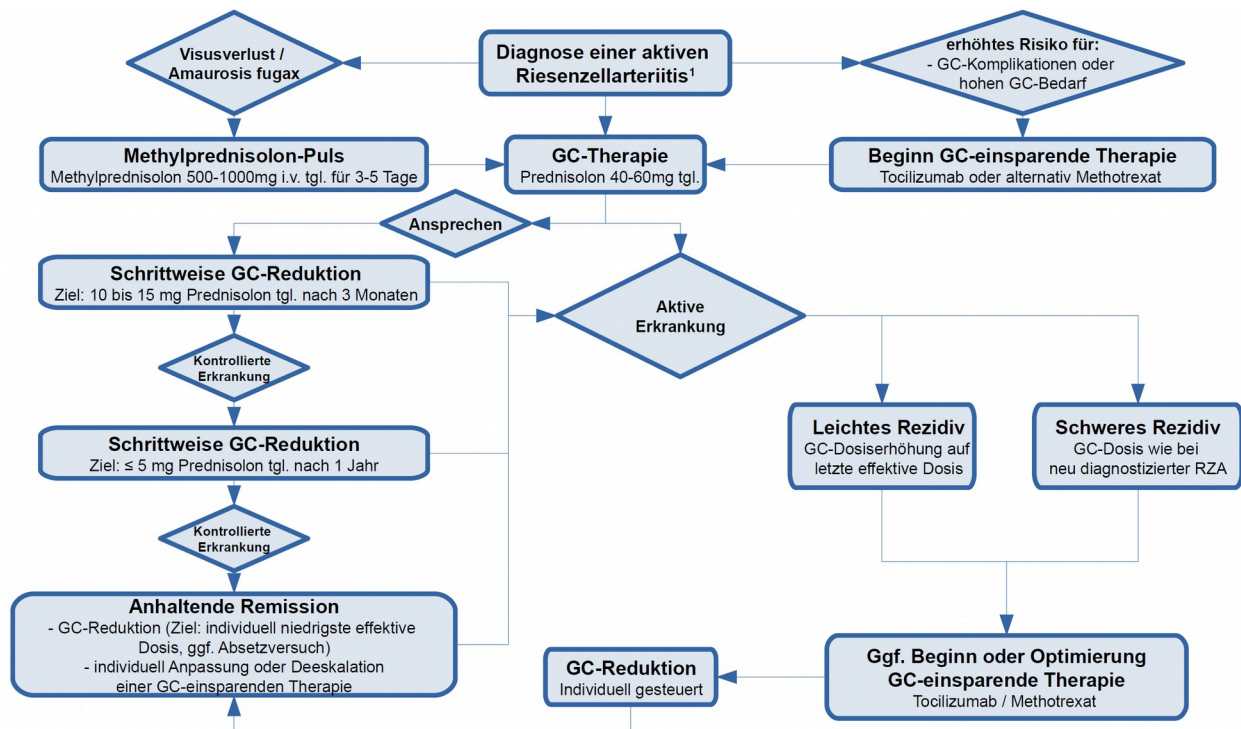
Die symptomatische Ischämie der unteren Extremitäten ist bei den GGV selten, bei der TAK meist durch eine Aortenpathologie (z.B. MAS) bedingt, bei der RZA meist durch Obstruktionen der femoro-cruralen Arterien mit typischerweise beidseitiger, rasch progredienter Wadenclaudicatio. An RZA Erkrankte, bei denen die medikamentöse Therapie im Stadium der Claudicatio intermittens begonnen wird, werden häufig unter alleiniger medikamentöser Therapie und Gehtraining beschwerdefrei. Bei Diagnose im Stadium der kritischen Extremitätenischämie liegen häufig langstreckige femorocrurale Obstruktionen vor, die zusätzlich zur Immunsuppression eine operative Revaskularisation (kniegelenküberschreitende Bypasschirurgie) erfordern [58, 130].

## Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Riesenzellarteriitis

Schematische Darstellung der Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei RZA.

1: Beginn einer GC-Therapie umgehend bei begründetem V.a. RZA und rasche Komplettierung der Diagnostik (vgl. Empfehlung 1b)

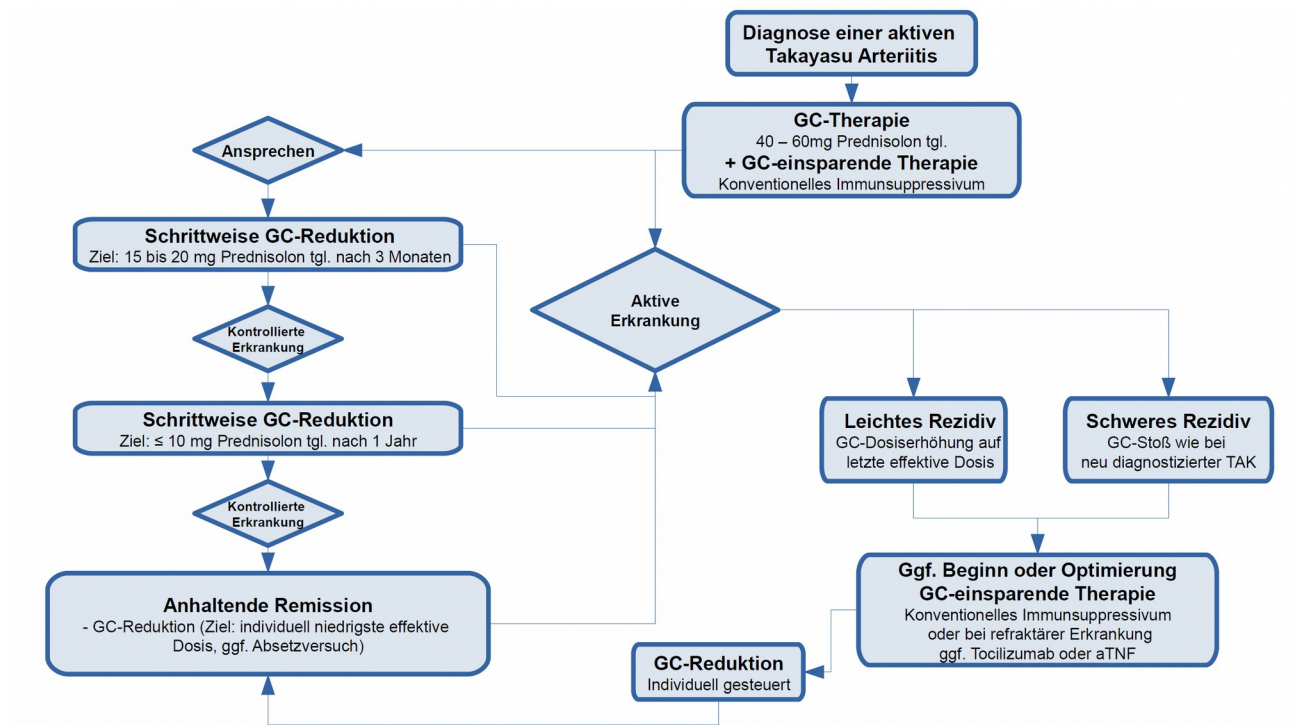
GC: Glukokortikoide, i.v.: intravenös, mg: Milligramm, RZA: Riesenzellarteriitis, tgl: täglich



## Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei Takayasu-Arteriitis

Schematische Darstellung der Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei TAK.

GC: Glukokortikoide, mg: Milligramm, TAK: Takayasu Arteriitis, tgl: täglich



## Tabellarische Darstellung der Einzelempfehlungen

Nr.	Empfehlung	Konsensstärke
A	Die Versorgung der an Großgefäßvaskulitiden Erkrankten soll auf einer gemeinsamen Entscheidung zwischen den Erkrankten und Behandelnden unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit beruhen.	Starker Konsens
B	An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollten Zugang zu Informationen über ihre Erkrankung, insbesondere zu den Auswirkungen der Großgefäßvaskulitiden, ihren wichtigsten Warnsymptomen und ihrer Behandlung (einschließlich behandlungsbedingter Komplikationen) erhalten, sowie auf die Möglichkeit zur Teilnahme an Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.	Starker Konsens
C	Ziele der Behandlung sind die Verhinderung akuter und später Komplikationen durch die Großgefäßvaskulitiden, beziehungsweise durch die Toxizität der medikamentösen Therapie, die Reduktion der Mortalität sowie der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität an Großgefäßvaskulitiden Erkrankter.	Starker Konsens
D	An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollen auf durch die Behandlung beeinflusste (einschließlich kardiovaskulärer) Komorbiditäten untersucht werden. Um das kardiovaskuläre Risiko und behandlungsbedingte Komplikationen zu verringern, sollten Lebensstilberatung und Maßnahmen der Prävention und medikamentösen Prophylaxe angeboten werden.	Starker Konsens
1a	Bei Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis sollte <i>umgehend</i> eine Vorstellung bei einem auf die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Großgefäßvaskulitiden spezialisierten Team erfolgen. Auch bei Verdacht auf eine Takayasu-Arteriitis sollten Diagnostik und Therapie durch ein spezialisiertes Team erfolgen, bei drohender ischämischer Komplikation ebenfalls umgehend.	Starker Konsens
1b	Bei begründetem Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis soll <i>umgehend</i> eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Nicht sofort zur Verfügung stehende Diagnostik soll den Beginn einer Glukokortikoid-Therapie bei Verdacht auf Riesenzellarteriitis nicht verzögern. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis nach abgeschlossener sorgfältiger Abklärung nicht, soll die begonnene Glukokortikoid-Therapie unter Überwachung rasch beendet werden.	Starker Konsens
2a	Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis soll eine gezielte Anamnese und eine gründliche klinische Untersuchung insbesondere der arteriellen Gefäße einschließen. Zudem soll eine Labordiagnostik einschließlich C-reaktivem Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit erfolgen.	Starker Konsens
2b	Die klinische Verdachtsdiagnose einer Großgefäßvaskulitis soll zeitnah durch bildgebende Verfahren oder histopathologisch gesichert werden. Insbesondere, wenn bereits eine Glukokortikoid-Therapie begonnen wurde (zum Beispiel bei begründetem Verdacht auf Riesenzellarteriitis), sollte die Diagnostik wegen unter Therapie abnehmender Sensitivität rasch vervollständigt werden.	Starker Konsens
2c	Grundsätzlich sollten bei der Auswahl der diagnostischen Verfahren die klinische Fragestellung (zum Beispiel zu untersuchendes Gefäßareal) sowie standortspezifische Faktoren wie Verfügbarkeit und Untersuchererfahrung berücksichtigt werden.	Starker Konsens

2d	Bei unklaren oder negativen Befunden in Bildgebung oder Histologie, und fortbestehendem klinischem Verdacht sollte ein weiteres diagnostisches Verfahren eingesetzt werden.	Starker Konsens
2e	Bei Verdacht auf eine prädominant kraniale Riesenzellarteriitis sollte die Ultraschalluntersuchung der Arteriae temporales und axillares die bildgebende Modalität der ersten Wahl darstellen. Alternativ kann die hochauflösende MRT eingesetzt werden. Bei Verdacht auf eine prädominant extrakranielle Beteiligung sollte die MRT/MR-Angiographie, PET-CT oder CT eingesetzt werden.	Starker Konsens
2f	Zur Beurteilung einer zusätzlichen aortalen Beteiligung bei prädominant kranialer Riesenzellarteriitis kann die MRT, CT oder PET-CT eingesetzt werden.	Starker Konsens
2g	Bei Verdacht auf Takayasu-Arteriitis sollte die MR-Angiographie als Methode der ersten Wahl eingesetzt werden. Alternativ können eine PET/PET-CT, Sonographie oder CT-Angiographie durchgeführt werden.	Starker Konsens
2h	Bei Verdacht auf eine kraniale Riesenzellarteriitis soll eine Temporalarterienbiopsie erfolgen, wenn eine aussagekräftige Bildgebung nicht zur Verfügung steht. Die Probenlänge einer Temporalarterienbiopsie sollte mindestens 1 cm betragen.	Starker Konsens
3a	Bei Erstdiagnose einer aktiven Riesenzellarteriitis ohne Sehstörungen oder einer aktiven Takayasu-Arteriitis soll eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Die Dosis sollte initial 40 bis 60 Milligramm Prednisolonäquivalent täglich betragen.	Konsens
3b	Nach Erreichen einer Remission soll die Glukokortikoid-Dosis bei einer Glukokortikoid-Monotherapie schrittweise reduziert werden. Es sollten etwa 10 bis 15 Milligramm (Riesenzellarteriitis) / 15 bis 20 Milligramm (Takayasu-Arteriitis) Prednisolonäquivalent täglich nach 3 Monaten, sowie $\leq 5$ Milligramm (Riesenzellarteriitis) / $\leq 10$ Milligramm (Takayasu-Arteriitis) täglich nach einem Jahr erreicht werden.	Konsens
3c	Die Glukokortikoid-Reduktion sollte unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden. Als Ziel sollte die individuell niedrigste effektive Glukokortikoid-Dosierung angestrebt werden, einschließlich eines individuell gesteuerten vollständigen Ausschleichens der Glukokortikoide bei nach 1 Jahr anhaltender Remission.	Konsens
3d	Bei akutem Visusverlust oder einer Amaurosis fugax im Rahmen einer aktiven Riesenzellarteriitis (oder eines begründeten Riesenzellarteriitis-Verdachts) sollte eine sofortige höherdosierte Glukokortikoid-Pulstherapie mit 500 bis 1000 Milligramm Methylprednisolon intravenös täglich über 3 bis 5 Tage erfolgen.	Konsens
4a	Bei bestimmten an Riesenzellarteriitis Erkrankten (insbesondere refraktäre oder rezidivierende Erkrankung, Vorhandensein von oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden) sollte nach individueller Abwägung eine glukokortikoid-einsparende Therapie mit Tocilizumab durchgeführt werden. Methotrexat kann als Alternative eingesetzt werden.	Konsens
4b	Unter einer Therapie mit Tocilizumab bei Riesenzellarteriitis sollte eine schnellere Reduktion der Glukokortikoid-Dosis verglichen mit der Glukokortikoid-Monotherapie erfolgen. Auch unter Therapie mit Methotrexat bei Riesenzellarteriitis sollte eine raschere Glukokortikoid-Dosisreduktion angestrebt werden.	Konsens
4c	Bei anhaltender Remission bei der Riesenzellarteriitis sollte eine De-Eskalation oder Beendigung der Glukokortikoid-einsparenden Therapie	Konsens

	erwogen werden.	
5	An einer Takayasu-Arteriitis Erkrankte sollten zusätzlich zu Glukokortikoiden mit konventionellen Immunsuppressiva behandelt werden. Bei refraktären, rezidivierenden oder glukokortikoid-abhängigen Verläufen sollten Tumornekrosefaktor alpha - Inhibitoren oder Tocilizumab erwogen werden.	Konsens
6	Bei einem schweren Rezidiv einer Großgefäßvaskulitis soll erneut eine Glukokortikoid-Therapie begonnen, bzw. eine bestehende Glukokortikoid-Therapie intensiviert werden (Initialdosierung wie bei einer neu diagnostizierten Großgefäßvaskulitis). Bei einem leichten Rezidiv sollte die Glukokortikoid-Dosis auf mindestens die letzte wirksame Dosis erhöht werden. Eine glukokortikoid-sparende Therapie sollte bei rezidivierender Erkrankung begonnen oder angepasst werden.	Starker Konsens
7	Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen oder Statine sollten nicht routinemäßig zur Behandlung von Großgefäßvaskulitiden angewendet werden, sofern keine andere Indikation dafür besteht.	Konsens
8	An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollen regelmäßig klinisch und laborchemisch überwacht werden.	Starker Konsens
9	An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte mit Gefäßkomplikationen sollten von einem interdisziplinären Gefäß-Team betreut werden. Erforderliche endovaskuläre und operative Gefäßeingriffe sollten, wenn immer möglich, in Remission der Vaskulitis erfolgen. Die Entscheidung für spezifische Verfahren sollte individuell und nach interdisziplinärer Abstimmung getroffen werden. Bei gefäßchirurgischen Eingriffen sollte Gewebe zur histopathologischen Untersuchung gewonnen werden. Nach arteriellen Rekonstruktionen sollte eine lebenslange Nachsorge erfolgen.	Konsens

**Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Einzelempfehlungen mit Konsensstärke.** Starker Konsens: Zustimmung von > 95% der Stimmberechtigten auf der Leitlinienkonferenz; Konsens: Zustimmung von > 75% der Stimmberechtigten auf der Leitlinienkonferenz