

Aus dem Immanuel-Krankenhaus Berlin-Buch,  
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss des Gefäßbefallsmusters und klinischer Manifestationen auf  
den Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und den  
sonographischen Langzeitbefund der Riesenzellerarteriitis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kenny-Davis Schlüter

aus Berlin

Datum der Promotion:

04.03.2022

## ***Vorwort***

Auf Basis des Datensatzes der vorliegenden Dissertation erfolgte die Erstellung von weiteren wissenschaftlichen Arbeiten. Folgende Abstracts wurden bereits vorab auf Kongressen der European League Against Rheumatism (EULAR), Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und American College of Rheumatology (ACR) vorgestellt:

- Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Schäfer VS. FRI0274 Ultrasound cut-off value for intima-media thickness of the axillary arteries in patients with chronic large-vessel giant cell arteritis [Abstract] [Internet]. Ann Rheumatic Dis 2019;78(Suppl 2):817. Verfügbar unter: [https://ard.bmj.com/content/78/Suppl\\_2/817.2](https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/817.2) [Zugriff am 11.5.2020].
- Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Schäfer VS. Cut-off der Intima Media Dicke der Axillararterie bei Patienten mit chronischer Großgefäß-Riesenzellarteriitis [Abstract] [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2019. Verfügbar unter: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dgrh2019/19dgrh252.shtml#block1> [Zugriff am 25.08.2020].
- Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. The Impact of Large Vessel Vasculitis of the Axillary Artery on Cumulative Glucocorticoid Dose and Relapse Rate in Giant Cell Arteritis [Abstract] [Internet]. Arthritis Rheumatol 2020;72(Suppl 10). Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-large-vessel-vasculitis-of-the-axillary-artery-on-cumulative-glucocorticoid-dose-and-relapse-rate-in-giant-cell-arteritis/> [Zugriff am 04.12.2020].

Es folgte die Erstellung eines Papers, welches kürzlich in einem Top-Journal (Impact Factor: 5,043) publiziert wurde:

- Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. Ultrasound for diagnosis and follow-up of chronic axillary vasculitis in patients with long-standing giant cell arteritis [Internet]. Ther Adv Musculoskel Dis 2021;13:1-9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1759720X21998505> [Zugriff am 28.03.2021].

Zwar erfolgte die Ausarbeitung der genannten Publikationen auf Grundlage der für die Dissertation erhobenen Daten, allerdings wurden in den Arbeiten andere Schwerpunkte thematisiert, bei welchen nur ein Teil des Patientenkollektivs der Dissertation eingeschlossen wurde und die Patienten gemäß anderer Charakteristika in Subgruppen eingeteilt wurden. Aufgrund der damit einhergehenden unterschiedlichen Ergebnisse und der abweichenden Zielsetzung wurden die Ergebnisse der bisherigen Publikationen bei der Erstellung der vorliegenden Dissertation nicht weiterführend einbezogen. Dementsprechend erfolgten die Anfertigung sämtlicher Textpassagen, Abbildungen und Tabellen der Dissertation und die damit

einhergehende statistische Auswertung eigenhändig und unabhängig der o.g. Publikationen. Weitere Informationen zu den Publikationen können der Anteilserklärung entnommen werden.

## ***Inhaltsverzeichnis***

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis .....	II
Abstract.....	III
Deutsch .....	III
Englisch.....	IV
1    Einleitung .....	1
1.1    Definition und Nomenklatur.....	1
1.2    Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie.....	2
1.3    Das klinische Manifestationsspektrum der Riesenzellerarteriitis .....	3
1.3.1    Kranielle Manifestationen .....	4
1.3.2    Extrakranielle Manifestationen.....	5
1.4    Konventionelle Diagnostik und Klassifikationskriterien .....	6
1.4.1    Labordiagnostik.....	6
1.4.2    Histologie .....	6
1.4.3    Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology.....	7
1.5    Bildgebung .....	8
1.5.1    Sonographie.....	8
1.5.2    Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Angiographie .....	10
1.5.3    Computertomographie und computertomographische Angiographie.....	11
1.5.4    18F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie.....	12
1.6    Therapie.....	12
1.6.1    Glukokortikoide.....	12
1.6.2    Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs .....	14
1.7    Krankheitsverlauf und Prognose.....	15
1.8    Fragestellung .....	17
2    Material und Methodik .....	18
2.1    Studiendesign und Patientenkollektiv .....	18
2.2    Datenakquisition.....	18
2.2.1    Gefäßmanifestation und Patienteneinteilung .....	19
2.2.2    Erstmanifestation.....	22

2.2.3	Krankheitsverlauf .....	22
2.2.4	Prognosefaktoren zum Therapie- und Krankheitsverlauf.....	24
2.2.5	Patientenbefragung .....	26
2.2.6	Sonographische Verlaufsuntersuchung .....	26
2.3	Statistik.....	27
2.4	Datenschutz .....	29
3	Ergebnisse .....	30
3.1	Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung .....	30
3.2	Erstmanifestation der Riesenzellarteriitis .....	31
3.3	Krankheitsverlauf .....	35
3.3.1	Rezidive.....	35
3.3.2	Glukokortikoidtherapie.....	39
3.3.3	Immunsuppressive Therapie mit Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs.....	43
3.4	Prognosefaktoren zum Therapie- und Krankheitsverlauf.....	45
3.4.1	Multivariate Untersuchung prädiktiver Faktoren zum Rezidivaufreten .....	46
3.4.1.1	Einfluss klinischer und therapeutischer Parameter auf das Rezidivaufreten .....	47
3.4.1.2	Einfluss epidemiologischer und diagnostischer Parameter auf das Rezidivaufreten.....	49
3.4.2	Multivariate Untersuchung prädiktiver Faktoren zur Therapiedauer mit Glukokortikoiden ....	50
3.4.2.1	Einfluss klinischer und therapeutischer Parameter auf die Therapiedauer .....	51
3.4.2.2	Einfluss epidemiologischer und diagnostischer Parameter auf die Therapiedauer .....	52
3.4.3	Multivariate Untersuchung prädiktiver Faktoren zur kumulierten Glukokortikoiddosis.....	54
3.4.3.1	Einfluss klinischer und therapeutischer Parameter auf die Glukokortikoiddosis .....	56
3.4.3.2	Einfluss epidemiologischer und diagnostischer Parameter auf die Glukokortikoiddosis ....	57
3.5	Prognose im Langzeitverlauf .....	58
3.5.1	Klinische Unterschiede im Langzeitverlauf.....	58
3.5.2	Auftreten von Komorbiditäten im Langzeitverlauf.....	60
3.5.3	Ärztliche Betreuung.....	62
3.6	Verlaufssonographie .....	62
3.6.1	Aorta abdominalis .....	63
3.6.2	Arteria axillaris.....	66
4	Diskussion.....	68
4.1	Erstmanifestation .....	68
4.1.1	Klinische und diagnostische Eigenschaften .....	68
4.1.2	Gefäßbeteiligung .....	71
4.2	Krankheitsverlauf .....	73
4.2.1	Rezidivmanifestation .....	73

4.2.2 Rezidivaufreten und Therapieansprechen .....	75
4.3 Prognosefaktoren zum Therapie- und Krankheitsverlauf .....	80
4.4 Prognose im Langzeitverlauf .....	85
4.4.1 Klinische Unterschiede im Langzeitverlauf .....	85
4.4.2 Auftreten von Komorbiditäten im Langzeitverlauf .....	86
4.4.3 Ärztliche Betreuung .....	89
4.5 Verlaufssonographische Untersuchung .....	90
4.5.1 Aorta abdominalis .....	90
4.5.2 Arteria axillaris .....	93
4.6 Limitationen .....	96
4.7 Schlussbetrachtung .....	97
5 Literaturverzeichnis .....	99
Eidesstattliche Erklärung .....	V
Anteilsklärung an erfolgten Publikationen .....	VI
Lebenslauf .....	IX
Publikationsliste .....	X
Danksagung .....	XI

## ***Abkürzungsverzeichnis***

A.:	Arteria
AAX:	Arteria axillaris
ACR:	American College of Rheumatology
AION:	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ANOVA:	analysis of variance
AT:	Arteria temporalis
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BMI:	Body-Mass-Index
CD	Cluster of Differentiation
CI:	Konfidenzintervall
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
CTA:	Computertomographische Angiographie
DMARD:	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
EULAR:	European League Against Rheumatism
FDG:	Fluordesoxyglukose
FUO:	Fieber unklarer Genese
FKDS:	Farbkodierte Duplexsonographie
GK:	Glukokortikoid
Hb:	Hämoglobin
HLA:	Humanes Leukozyten-Antigen
HR:	Hazard Ratio
IFN- $\gamma$ :	Interferon-Gamma
IMD:	Intima-Media-Dicke
IL:	Interleukin
i.v.:	intravenös
KG:	Körpergewicht
MRA:	Magnetresonanz-Angiographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
MTX:	Methotrexat
MW:	Mittelwert
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET:	Positronenemissionstomographie
PION:	Posteriore ischämische Optikusneuropathie
PMR:	Polymyalgia rheumatica
RA:	Rheumatoide Arthritis
RZA:	Riesenzellarteriitis
s.c.:	subkutan
SD:	Standardabweichung
TAB:	Temporalarterienbiopsie
TH1-Zellen:	Typ1-T-Helferzellen
TH17-Zellen:	Typ17-T-Helferzellen
TNF- $\alpha$ :	Tumornekrosefaktor-Alpha
TLR:	Toll-like-Rezeptor
UAW:	unerwünschte Arzneimittelwirkung

## ***Tabellenverzeichnis***

Tabelle 1: Darstellung eines Prednisolon-Reduktionsschemas zur Therapie der Riesenzellerarteriitis.....	23
Tabelle 2: Darstellung der Einflussgrößen für die multivariate Regressionsanalyse .....	24
Tabelle 3: Patientencharakteristika bei Diagnosestellung im Gruppenvergleich .....	31
Tabelle 4: Klinische Manifestationen bei Diagnosestellung im Gruppenvergleich .....	32
Tabelle 5: Sonographische und histologische Befunde bei Diagnosestellung im Gruppenvergleich .....	34
Tabelle 6: Klinisches Bild der Rezidivmanifestation im Gruppenvergleich.....	38
Tabelle 7: Glukokortikoidtherapie im Gruppenvergleich .....	41
Tabelle 8: Therapie mit Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs im Gruppenvergleich.....	45
Tabelle 9: Darstellung klinischer Faktoren der Patientengruppen zum Zeitpunkt der Datenakquisition .....	59
Tabelle 10: Auftreten Glukokortikoid-assoziiertes Komorbiditäten im Gruppenvergleich.....	61
Tabelle 11: Ärztliche Betreuung im Gruppenvergleich .....	62
Tabelle 12: Verlaufssonographische Messergebnisse der Aorta abdominalis im Gruppenvergleich .....	63
Tabelle 13: Vergleich von Patienten mit und ohne Aortendilatation im Langzeitverlauf .....	64

## ***Abbildungsverzeichnis***

Abbildung 1: Patienteneinteilung nach dem Gefäßbefallsmuster .....	20
Abbildung 2: Darstellung der Studienpopulation .....	30
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse zum Rezidivaufreten im Gruppenvergleich.....	36
Abbildung 4: Darstellung der kumulierten Rezidivanzahl im Krankheitsverlauf im Gruppenvergleich .....	37
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse zum Erreichen Glukokortikoid-freier Remissionen im Gruppenvergleich .....	40
Abbildung 6: Darstellung der kumulierten Prednisolondosis des Therapieverlaufs im Gruppenvergleich .....	42
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse zum Einsatz von Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs während des Therapieverlaufs im Gruppenvergleich.....	44
Abbildung 8: Uni- und multivariate Betrachtung von Einflussfaktoren für das Rezidivaufreten.....	47
Abbildung 9: Auftreten initialer kranialer klinischer Manifestationen in Abhängigkeit des Rezidivaufretens.....	48
Abbildung 10: Sonographischer Erstbefund der Arteria temporalis in Abhängigkeit des Rezidivaufretens. ....	49
Abbildung 11: Uni- und multivariate Betrachtung von Einflussfaktoren auf die Therapiedauer .....	50
Abbildung 12: Initiales Auftreten von Allgemeinsymptomen in Abhängigkeit der Therapiedauer .....	52
Abbildung 13: Sonographischer Erstbefund der Arteria temporalis in Abhängigkeit der Therapiedauer.....	53
Abbildung 14: Sonographischer Erstbefund der Arteria axillaris in Abhängigkeit der Therapiedauer .....	54
Abbildung 15: Uni- und multivariate Betrachtung von Einflussfaktoren für die kumulierte Prednisolondosis .....	55
Abbildung 16: Auftreten initialer kranialer klinischer Manifestationen in Abhängigkeit der Prednisolondosis.....	56
Abbildung 17: Befund der initialen Blutsenkungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Prednisolondosis .....	58
Abbildung 18: Darstellung von Geschlechtsunterschieden hinsichtlich des Auftretens von abdominellen Aortendilatationen bei der verlaufssonographischen Untersuchung .....	65
Abbildung 19: Sonographische Darstellung der infrarenalen Aorta abdominalis.....	65
Abbildung 20: Verlaufssonographische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria axillaris im Gruppenvergleich.....	66
Abbildung 21: Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der linken Arteria axillaris im Langzeitverlauf ..	67
Abbildung 22: Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der rechten Arteria axillaris im Langzeitverlauf	67

# ***Abstract***

## ***Deutsch***

**Einleitung:** Die European League Against Rheumatism (EULAR) formulierte in den aktuellen Empfehlungen zur Riesenzellarteriitis (RZA) aufgrund unzureichender Evidenz weiteren Forschungsbedarf hinsichtlich prädiktiver Faktoren für den Krankheitsverlauf und die Entwicklung dilatativer Aortenveränderungen. Ziel der Arbeit ist es den Einfluss des initialen Gefäßbefallsmusters und klinischer Faktoren auf das Rezidivauftreten, Therapieansprechen und den sonographischen Langzeitbefund zu untersuchen.

**Methodik:** Es erfolgte die Datenrecherche von 360 konsekutiven Patienten, welche sich zwischen 01.01.2006 und 31.12.2015 erstmals wegen der RZA vorgestellt hatten. Soweit möglich erfolgten vom 01.11.2016 bis 31.05.2017 zudem anamnestische Befragungen sowie prospektive verlaufssonographische Untersuchungen der Arteria axillaris (AAX) und Aorta abdominalis. Die Patienteneinteilung erfolgte auf Basis des initialen Sonographie- und Histologiebefunds nach einem isoliert kraniellen (Gruppe A, n=141), kombiniert kraniellen/extrakraniellen (Gruppe B1, n=127) und isoliert extrakraniellen Gefäßbefall (Gruppe B2, n=92).

**Ergebnisse:** Der Krankheitsverlauf konnte von 271 (A, n=98; B1, n=97; B2, n=76) Patienten ermittelt werden. Während Patienten der Gruppe A und B1 im ersten (p=0,022) und zweiten (p=0,035) Jahr mehr Rezidive als Patienten der Gruppe B2 erlitten, erfolgten Therapien mit Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs bei Patienten der Gruppe B1 und B2 häufiger und früher als bei der Gruppe A (p=0,032). Patienten der Gruppe B1 wiesen innerhalb der ersten fünf Jahre die signifikant höchste Glukokortikoid (GK)-Kumulativedosis auf und konnten seltener und später GK-freie Remissionen (p=0,018) erreichen. Die multivariate Regressionsanalyse (n=188) ergab, dass initiale klinische kraniale Manifestationen (p=0,015) und pathologische Sonographiebefunde der Arteria temporalis (AT) (p=0,025) mit höheren Rezidivraten assoziiert waren. Während Allgemeinsymptome (p=0,041) und pathologische Sonographiebefunde der AT (p=0,005) und AAX (p=0,001) mit geringeren GK-freien Remissionsraten einhergingen, waren klinische kraniale Manifestationen (p=0,033) und eine höhere Blutsenkungsgeschwindigkeit (p=0,001) hingegen mit einer höheren GK-Kumulativedosis vergesellschaftet. Zur Evaluation des Langzeitverlaufs wurden 242 Patienten befragt (A, n=84; B1, n=90; B2, n=68). Während ambulante rheumatologische Arztkonsultationen am häufigsten bei Patienten der Gruppe B1 erfolgten (p=0,013), zeigten sich keine wesentlichen Gruppenunterschiede hinsichtlich aktueller klinischer Faktoren. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 53,8 (SD: 30,0) Monaten wurden 179 (A, n=61; B1, n=67; B2, n=51) Patienten verlaufssonographisch untersucht. Patienten der Gruppe B1 wiesen eine größere Intima-Media-Dicke der AAX auf als Patienten der Gruppe B2 und insbesondere der Gruppe A (p=0,004). Bei insgesamt 7,5% der Patienten konnte eine abdominelle Aortendilatation (Querdurchmesser  $\geq 25$ mm) nachgewiesen werden, wobei Männer häufiger betroffen waren als Frauen (p<0,001).

**Schlussfolgerung:** Aufgrund der differenten Krankheitsverläufe könnte die Berücksichtigung von prognostisch ungünstigen Einflussfaktoren, wie ein kombiniert kranialer/extrakranialer Gefäßbefall und bestimmte klinische Aspekte, zur Optimierung der Therapie- bzw. Überwachungskonzepte von betroffenen Patienten beitragen.



## **Englisch**

**Background:** In the current recommendations for giant cell arteritis (GCA) the European League Against Rheumatism (EULAR) states the need for further research regarding predictors for the disease course and aortic dilatation due to the lack of evidence. This study investigates the impact of vascular involvement patterns and clinical factors on relapses, therapy and long-term ultrasound findings.

**Methods:** Data research was performed on 360 consecutive patients with initial consultation due to GCA between 01/01/2006 and 31/12/2015. If procurable from 01/11/2016 to 31/05/2017 anamnesis and prospective follow-up ultrasound examinations of axillary artery (AAX) and aorta abdominalis were performed. According to initial sonographic and histological findings the patients were classified by isolated cranial (group A, n=141), mixed cranial/extracranial (group B1, n=127) and isolated extracranial vascular involvement (group B2, n=92).

**Results:** Disease course was obtained from 271 (A, n=98; B1, n=97; B2, n=76) patients. While patients of group A and B1 suffered more relapses in the first (p=0,022) and second (p=0,035) year than patients of group B2, patients in group B1 and B2 were more frequently treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs than in group A (p=0,032). Patients of group B1 received the highest cumulative glucocorticoid (GC) dose within the first five years and were able to achieve GC-free remissions significantly later (p=0,018). The multivariate regression analysis (n=188) showed that cranial manifestations (p=0,015) and pathologic sonographic findings of temporal artery (AT) (p=0,025) were associated with relapses. While general symptoms (p=0,041) and pathologic sonographic findings of AT (p=0,005) and AAX (p=0,001) were related to lower GC-free remission rates, cranial manifestations (p=0,033) and higher erythrocyte sedimentation rates (p=0,001) were associated with higher cumulative GC dosages. To evaluate long-term outcome 242 patients were interviewed (A, n=84; B1, n=90; B2, n=68). Ambulant rheumatologic consultations were most frequent in group B1 (p=0,013) whereas there were no significant differences regarding current clinical factors. After a mean observation time of 53,8 (SD: 30,0) months follow-up ultrasound examinations were performed on 179 (A, n=61; B1, n=67; B2, n=51) patients. Patients in group B1 had greater intima-media thickness of AAX than patients in group B2 and especially group A (p=0.004). Overall abdominal aortic dilatations (transverse diameter  $\geq 25$ mm) were detected in 7.5% of the patients. Males were more frequently affected than females (p<0.001).

**Conclusion:** Due to the different disease courses the consideration of unfavorable prognostic factors, such as combined cranial/extracranial vascular involvement and certain clinical aspects, could optimize therapy and monitoring concepts of affected patients.

# ***1 Einleitung***

## ***1.1 Definition und Nomenklatur***

Die Riesenzellerteriitis (RZA) ist eine systemische granulomatöse Arteriitis der mittelgroßen und großen Arterien (1-3). Gemäß der revidierten Chapel-Hill-Konsensus-Nomenklatur von 2012 wird die RZA gemeinsam mit der Takayasu-Arteriitis als Großgefäßvaskulitis klassifiziert, bei der insbesondere die Aorta und ihre primären Abgänge betroffen sind (4). Prädilektionsstellen der RZA stellen Äste der Arteria (A.) vertebralis und der A. carotis, vorwiegend die der A. temporalis superficialis, sowie proximale Arterien der oberen Extremität dar (5). Darüber hinaus können auch kleinere Arterien, wie etwa die Arteriae ciliares posteriores, welche für die Perfusion der Papilla nervi optici wichtig sind, von der entzündlichen Veränderung betroffen sein. Ein entsprechender Verschluss kann mit einem irreversiblen Visusverlust einhergehen (6, 7). Erste konkretere Beschreibungen des Erkrankungsbildes als ‘Thrombotic arteritis of the aged‘ durch Hutchinson reichen in das Jahr 1890 zurück (8), dessen histologisches Bild mittels der ersten Temporalarterienbiopsie (TAB) durch Horton et al. in den 1930er charakterisiert wurde (9). Horton erkannte die A. temporalis (AT) als Prädilektionsstelle, weshalb die Erkrankung das Synonym ‘Arteriitis temporalis‘ erhielt. Die Tatsache, dass die Vaskulitis nicht nur auf die AT begrenzt ist, sondern zusätzlich multiple kraniale Arterien betreffen kann, wurde 1946 von Kilbourne und Wolff beschrieben (10, 11). Zudem gab es erste Hinweise auf ein extrakranielles Befallsmuster durch Autopsien größerer Gefäße, wie der Aorta, der A. carotis und der proximalen Extremitätenarterien, durch Gilmour im Jahre 1941, der neben der granulomatösen Veränderung die charakteristischen mehrkernigen Makrophagen, die Riesenzellen, nachweisen konnte (11, 12). Zwar beschrieben weitere Autoren, wie Paulley und Hughes im Jahr 1960, ebenfalls den systemischen Charakter (13), doch wurde die RZA in erster Linie mit ihrer kranialen Ausprägungsform assoziiert (14). Erst durch den technischen Fortschritt und den breiten Einsatz bildgebender Verfahren wurde das Ausmaß der extrakraniellen Beteiligung ersichtlich. Häufiger als zuvor angenommen, konnten Manifestationsraten von 29 – 83% in Abhängigkeit der bildgebenden Modalitäten aufgezeigt werden (15-21). Aufgrund des breiten arteriellen Manifestationsspektrums wurde das weit verbreitete Synonym ‘Arteriitis temporalis‘ weitestgehend verlassen und die Bezeichnung ‘Riesenzellerteriitis‘, basierend auf dem histologischen Korrelat, heute bevorzugt.

## ***1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie***

Die RZA ist die häufigste primäre chronische systemische Vaskulitis, die Patienten im höheren Lebensalter betrifft (22). Charakteristisch ist das Auftreten jenseits des 50. Lebensjahres in einem Verhältnis der Geschlechterverteilung von zwei- bis dreifach mehr betroffenen Frauen als Männer (23). Im zunehmenden Alter kommt es zum Anstieg der Inzidenzrate. So liegt die jährliche Anzahl der Neuerkrankungen vor dem 60. Lebensjahr bei weniger als fünf, steigt im sechsten Dezennium auf über zehn und erreicht in der siebten und achten Lebensdekade sein Maximum mit bis zu 50 Fällen pro 100.000 Einwohner (24). Weltweit werden jährliche Inzidenzraten von 1,1 – 32,4 pro 100.000 Einwohner mit einem Nord-Südgefälle in epidemiologischen Studien beschrieben. Mit einer Inzidenzrate von >17 Fällen pro 100.000 der >50-jährigen Einwohner sind skandinavische Länder und Nordamerika am häufigsten betroffen. Seltener waren Fälle in mediterranen, afrikanischen und asiatischen Ländern mit weniger als 12 Neuerkrankungen pro 100.000 der >50-jährigen Einwohner zu verzeichnen (2, 22, 25, 26). Die geographische Verteilung sowie familiäre Häufungen legen den Einfluss von Umwelteinflüssen und endogenen Ursachen nahe. Es wird vermutet, dass eine genetische Prädisposition für Träger des Humanen Leukozyten-Antigens (HLA)-DR4 und des HLA-DRB1 besteht (23, 27). Darüber hinaus konnte eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) von 2016 eine Assoziation von Polymorphismen von Plasminogen- und Kollagensynthesefaktoren nachweisen, die für Umbauprozesse und die Angiogenese und somit für den Pathomechanismus der RZA eine wesentliche Rolle spielen (28, 29). Die Geschlechts- und Altersverteilung legen hormonelle und immunologische Faktoren als Ursache nahe. Im Alter kommt es zur erhöhten Grundaktivität von Zellen des angeborenen Immunsystems und zur erhöhten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin (IL)-6, die ebenfalls das adaptive Immunsystem aktivieren und somit ein entzündliches Geschehen begünstigen (29, 30). Als exogene Trigger wurden vorwiegend virale und bakterielle Erkrankungen diskutiert (2). Insbesondere wurde für Infektionen durch das Varizella-Zoster-Virus ein Zusammenhang mit dem häufigeren RZA-Auftreten vermutet (31, 32), wobei diese Kausalität inzwischen von mehreren Autoren angezweifelt wurde (33-35).

Entsprechend der gegenwärtigen pathophysiologischen Kenntnisse wird die RZA als Folge einer Fehlfunktion der immunologischen Selbsttoleranz in der Adventitia betroffener Gefäße gesehen (36, 37). Für die Pathogenese spielen Toll-like-Rezeptoren (TLR) eine wesentliche Rolle. Je nach Körperregion werden in Arterien unterschiedliche Kombinationen von TLR exprimiert. Diese gefäßspezifischen TLR-Profile verleihen den Arterien eine immunologische Identität, was den Gewebetropismus der Arteriitiden und das unterschiedliche Befallsmuster der RZA erklären

könnte (11). Das derzeitige Krankheitsmodell sieht vor, dass ortsständige dendritische Zellen durch ein noch unbekanntes Antigen über TLR aktiviert werden und eine klonale Expansion von Cluster of Differentiation (CD)-4-positiven T-Lymphozyten in der Adventitia in Gang setzen (2, 29). Besonders zwei Subpopulationen der CD4-positiven T-Lymphozyten konnten vorwiegend nachgewiesen werden, die IL-17-produzierenden Typ17-T-Helferzellen (TH17-Zellen), welche sich durch eine Glukokortikoid (GK)-Therapie supprimieren lassen, und die Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ) produzierenden Typ1-T-Helferzellen (TH1-Zellen), die unter der GK-Therapie persistieren (38). Unter dem Einfluss von IFN- $\gamma$  und IL-17 werden Makrophagen rekrutiert, aktiviert und können zu Riesenzellen differenzieren (39). Es kommt zur Granulombildung durch T-Zellen und Makrophagen (40). Die Zellen sezernieren Zytokine, die akute systemische und chronische Prozesse mit Entzündungs-, Abbau- und Reparaturvorgängen auslösen und unterhalten (14). Durch die Ausschüttung von IL-6 durch Makrophagen in der Adventitia kommt es zur akuten systemischen Inflammation, welche durch die Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen, wie das C-reaktive Protein (CRP), begleitet wird. Klinisch äußert sie sich durch Allgemeinsymptome, wie Fieber, Nachtschweiß und Körpergewichts (KG)-Verlust (26). Darüber hinaus sind Makrophagen in der Media maßgeblich für die strukturelle Schädigung und für Umbauprozesse der Gefäßwand verantwortlich (5). Sie sezernieren Matrixmetalloproteinasen, die die Lamina elastica interna fragmentieren, und Sauerstoffradikale, welche die Schädigung von glatten Muskel- und Endothelzellen zur Folge haben. Die chronische Destruktion der Wandstruktur kann die Ausbildung eines Aneurysmas begünstigen (12). Gleichzeitig kommt es zur Ausschüttung von Wachstumshormonen. Riesenzellen und Makrophagen treiben die Neovaskularisation durch den vascular endothelial growth factor (VEGF) an. Durch den platelet-derived growth factor (PDGF) der Makrophagen kommt es zur intimalen Hyperplasie durch Migration von Myofibroblasten in die Intima (25). Folge ist eine zunehmende Verdickung der Intima, Media und ggf. Adventitia, die zu Stenosen und Verschlüssen führen und je nach betroffenen Gefäßen ischämische Symptome verursachen kann. Die Wandverdickung lässt sich in den bildgebenden Verfahren als konzentrische Wandverdickung darstellen.

### ***1.3 Das klinische Manifestationsspektrum der Riesenzellarteriitis***

Das klinische Bild der RZA umfasst ein breites Spektrum an Symptomen, die sich von den betroffenen Gefäßregionen herleiten lassen. Grundsätzlich wird bei der RZA zwischen dem klassischen kranialen Befallsmuster, bei der vorwiegend die AT betroffen ist, und der

extrakraniellen Manifestation unterschieden. Dabei ist ein isolierter oder gemeinsamer vaskulitischer Befall der jeweiligen Gefäßregionen möglich (21). In etwa 40 – 60% der Fälle tritt die Polymyalgia rheumatica (PMR) gemeinsam mit der RZA auf (14). Charakteristisch für die PMR sind symmetrische Myalgien und Muskelschwäche im Bereich des Nackens und des Schulter- und Beckengürtels, die meist von Morgensteifigkeit begleitet werden (1). In bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass 10 – 30% der PMR-Patienten trotz fehlender RZA-Symptome Zeichen einer vaskulitischen Gefäßbeteiligung aufwiesen (3, 41). Aufgrund der engen Assoziation gehen einige Autoren davon aus, dass es sich bei der PMR und RZA um unterschiedliche Ausprägungen einer gemeinsamen Krankheitsentität handelt (42). Wie bei der PMR ist das Auftreten von unspezifischen Allgemeinsymptomen, wie Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß und KG-Verlust, bei der RZA sehr häufig (3). In Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters kann sich die Präsentation der spezifischen und unspezifischen klinischen Zeichen erheblich zwischen den RZA-Patienten unterscheiden.

### ***1.3.1 Kranielle Manifestationen***

Die kranielle Manifestation der RZA ist durch den Befall der Äste der A. carotis externa und der A. ophthalmica gekennzeichnet. Klassischerweise kommt es zu neu auftretenden, oftmals temporal oder okzipital lokalisierten Kopfschmerzen, die von etwa zwei Drittel der Betroffenen beschrieben werden (1, 41-43). Bei etwa 30 – 60% der Patienten ist eine morphologisch auffällig vergrößerte, druckdolente und vermehrt geschlängelte AT zu beobachten, die sich bei der Palpation pulsvermindert und verhärtet präsentiert (44). Neben einer Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut kann es sehr selten durch multiple Obstruktionen der versorgenden Gefäße (AT, A. supratrochlearis, A. retroauricularis und A. occipitalis) und unzureichender Gefäßanastomosierung zu Kopfhautnekrosen kommen (45). Häufiger und auch relativ spezifisch ist die Claudicatio masticatoria, ein ischämiebedingter Schmerz der Masseteren beim Kauen, der bei etwa jedem zweiten Patienten auftritt (23, 41, 45, 46). Seltener können auch Zungen- und Schluckmuskulatur betroffen sein und mit der entsprechenden Symptomatik einhergehen (42).

Die Inzidenz der Augenbeteiligung wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 14 – 70% sehr unterschiedlich angegeben (23, 44, 47-49). Schwerwiegende Komplikationen umfassen Visuseinschränkungen bis hin zur permanenten Erblindung, die ein- oder beidseitig auftreten können. Das Auftreten einer Amaurosis fugax oder der Nachweis von ‘cotton-wool-spots‘ können als Anzeichen eines drohenden ischämischen Verschlusses am Auge aufgefasst werden

(50). Darüber hinaus kann eine Diplopie infolge einer Ischämie von extraokulären Muskeln, ihrer Nerven oder des Hirnstamms auftreten (49). Die häufigste Ursache für den irreversiblen Visusverlust ist eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), die infolge eines Verschlusses der posterioren Ziliararterien auftritt (47). Funduskopisch lässt sich ein blass geschwollener Sehnerv mit kleinen Einblutungen nachweisen. Der aufgetretene Gesichtsfeld- bzw. Visusverlust tritt akut und schmerzlos auf und ist meist irreversibel (50). Neben der AION können auch retinale Zentralarterien- und Arterienastverschlüsse oder seltener retinale Venenverschlüsse, eine posteriore ischämische Optikusneuropathie (PION) oder ein vaskulitisch bedingter Okzipitalinfarkt für den Sehverlust im Rahmen der RZA ursächlich sein (48, 49, 51).

### ***1.3.2 Extrakranielle Manifestationen***

Im Rahmen des extrakraniellen Befallsmusters sind neben der Aorta insbesondere proximale Arterien der oberen Extremität, vor allem die A. subclavia und A. axillaris (AAX), betroffen. Beinarterien können ebenfalls, wenn auch seltener, betroffen sein. Klinisch äußert sich der Gefäßbefall durch eine Claudicatio der entsprechenden Extremität, wenn die Vaskulitis zu arteriellen Stenosen oder Verschlüssen führt. Bei der klinischen Untersuchung zeigen sich ein asymmetrisch abgeschwächter Puls und eine Blutdruckdifferenz, während sich auskultatorisch Strömungsgeräusche nachweisen lassen (41, 49, 52). Ischämiebedingt können auch Polyneuropathien oder ein Raynaud-Phänomen vorhanden sein (21, 53). Ischämische Nekrosen der Extremitäten sind selten, können aber bei Okklusion und unzureichender Kollateralisierung auftreten. Seltener kann ein vaskulitischer Befall der hirnversorgenden Gefäße, insbesondere im Bereich des Vertebralis-, Karotis- oder Basilarisstromgebiets zu einem apoplektischen Insult führen (54). Eine aortale Beteiligung und die damit einhergehende Strukturschädigung kann im Langzeitverlauf die Entwicklung eines thorakalen oder abdominellen Aortenaneurysmas begünstigen (3).

Allgemein ist das Auftreten einer extrakraniellen Beteiligung mit einem jüngeren Erkrankungsalter und höherem weiblichen Patientenanteil assoziiert. Zudem können typische klinische Zeichen, wie Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio und eine druckdolente AT häufiger fehlen (52, 55). Das Beschwerdebild ist oftmals durch unspezifische Allgemeinsymptome oder PMR-Beschwerden geprägt (21). Insbesondere bei fehlender ischämischer Symptomatik stellt die Diagnosestellung eine Herausforderung dar, wodurch eine erhebliche Latenz vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung resultieren kann (3). In etwa 10% der Fälle kann sich

die RZA als Fieber unklarer Genese (FUO) präsentieren und stellt somit eine wichtige Differentialdiagnose bei älteren Patienten mit Fieber dar (41). Da die extrakranielle RZA in erster Linie große Arterien befällt, wird sie in der Literatur oftmals auch als RZA großer Gefäße (large-vessel GCA, RZA-GG) bezeichnet (55-58).

## ***1.4 Konventionelle Diagnostik und Klassifikationskriterien***

### ***1.4.1 Labordiagnostik***

Einen wichtigen Faktor bei der Diagnosesicherung stellt nach wie vor die laborchemische Untersuchung dar. Zwar liegt bislang kein spezifischer Biomarker vor, doch lassen sich fast immer starke Erhöhungen des CRP-Werts und eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) als Zeichen einer humoralen Entzündungsantwort nachweisen (49). In einer Studie von Kermani et al. wurde eine Sensitivität für eine BSG- und CRP-Erhöhung von 84,1 und 86,9% für die Erstmanifestation der RZA ermittelt. Pathologische Entzündungswerte sind jedoch sehr unspezifisch, weshalb eine Diagnosesicherung stets mittels TAB oder bildgebender Verfahren erfolgen sollte. In bis zu 4% der Fälle können beide Entzündungsparameter auch im Normbereich liegen, weshalb die RZA nicht allein aufgrund der laborchemischen Konstellation ausgeschlossen werden sollte (59). Beide Parameter können im Verlauf zur Rezidiv- und Remissionsevaluierung herangezogen werden, wobei das CRP aufgrund der besseren Korrelation zum Krankheitsverlauf einen höheren Stellenwert hat. Zu beachten ist jedoch, dass diese nach Einleitung der immunsuppressiven Therapie schnell rückläufig sind und bei Rezidiven eine geringere Sensitivität aufzeigen. Eine ebenfalls sensitive Methode, insbesondere im Krankheitsverlauf, stellt die Messung der IL-6-Konzentration dar, die sich aber aufgrund der ähnlich geringen Spezifität und hohen Kosten nicht als Routineparameter durchgesetzt hat (53). Im Rahmen des chronischen Entzündungsprozesses ist zudem der Nachweis einer Anämie und Thrombo- bzw. Leukozytose möglich (44).

### ***1.4.2 Histologie***

Lange Zeit galt die TAB als Goldstandard zur Diagnosesicherung der RZA. Aktuell wird die Durchführung nur noch bei uneindeutigen klinischen und bildgebenden Befunden empfohlen, sofern die entsprechende Expertise für das angewendete bildgebende Verfahren vorliegt (60). Histologisch zeigt sich eine Panarteriitis mit entzündlichen Infiltraten von Makrophagen und T-Lymphozyten bzw. eine granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen am Übergang von der

Intima zur Media (1, 29, 61). Die namensgebenden Riesenzellen sind dabei nur in etwa 50% der Fälle nachzuweisen und können auch bei anderen Erkrankungen, wie der Takayasu-Arteriitis, vorkommen (50, 62). Folge der Entzündung ist eine Fragmentierung der Lamina elastica interna und eine Verlegung des Lumens durch ein Intimaödem (29, 50, 63). Da ein multilokulärer segmentaler Gefäßbefall vorliegen kann, sollte die Länge des Biopsats mindestens 10mm betragen (7). Zum Auffinden eines entzündeten Gefäßsegments kann eine vorausgehende MRT (Magnetresonanztomographie)- bzw. Sonographieuntersuchung hilfreich sein (50). Eine Kontraindikation stellt eine hochgradige Stenose der A. carotis interna mit Kollateralzirkulation der A. carotis externa dar, die zuvor mittels Sonographie ausgeschlossen werden sollte, um ischämische Folgen vorzubeugen (24). Komplikationen, wie Wundinfektionen, eine Fazialisparese oder Kopfhautnekrosen, treten selten bei der TAB auf (50).

Zwar stellt die TAB ein hochspezifisches Verfahren dar, doch können bildgebende Verfahren mittlerweile eine höhere Sensitivität erzielen. In der TABUL-Studie, welche 381 Patienten einschloss, zeigte die TAB in bis zu 61% der Fälle einen falsch-negativen Befund (65). Besonders limitiert ist die Aussagekraft der TAB bei vorwiegend extrakraniell betroffenen Patienten, da eine Beteiligung der AT häufiger ausgespart sein kann (66). Ferner sollte der Zeitpunkt der TAB zeitig erfolgen, da sich eine Abnahme der Sensitivität innerhalb weniger Tage nach Initiierung einer GK-Therapie zeigte (55).

#### ***1.4.3 Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology***

Zur Klassifizierung der RZA formulierte das American College of Rheumatology (ACR) im Jahr 1990 folgende Kriterien (61):

1. Alter zum Krankheitsbeginn,  $\geq 50$  Jahre
2. Neu aufgetretene oder neuartige Kopfschmerzen
3. Abnorme Temporalarterien (Druckdolenz, abgeschwächte Pulsation, Schwellung)
4. Initiale BSG-Erhöhung  $\geq 50$ mm nach der ersten Stunde
5. Arterienbiopsie mit typisch histologischer Veränderung

Das Vorliegen von mindestens drei Kriterien wurde mit einer Sensitivität von 93,5% und Spezifität von 91,2% angegeben (61). Es sollte beachtet werden, dass die ACR-Kriterien grundsätzlich dazu dienen die RZA von anderen Vaskulitiden zu differenzieren (41, 44, 53). Darüber hinaus charakterisieren die ACR-Kriterien vornehmlich die kraniale Ausprägungsform



der RZA, da lediglich spezifische klinische kraniale Zeichen berücksichtigt werden und die histologische Sicherung aufgrund der besseren Erreichbarkeit meistens durch eine TAB erfolgt und somit in erster Linie ein kranialer Befall bewiesen werden kann (66). Befunde der bildgebenden Verfahren, welche bei der Erkennung eines extrakraniellen Befallsmusters eine wichtige diagnostische Bedeutung zukommt, werden bei den Kriterien nicht berücksichtigt (52). In aktuelleren RZA-Studien werden deshalb zusätzliche Parameter, wie die PMR, Höhe des CRP-Werts und Ergebnisse der Bildgebung, als Einschlusskriterien herangezogen (67).

## **1.5 Bildgebung**

Als bildgebende Verfahren stehen die Sonographie, MRT, Computertomographie (CT) und Positronenemissionstomographie (PET) zur Verfügung (24). Vorteile gegenüber einer TAB ergeben sich durch die geringere Invasivität, höhere Sensitivität und bessere Beurteilbarkeit der extrakraniellen Gefäße. Gemäß der veröffentlichten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2018 wird eine frühzeitige bildgebende Diagnostik zur Diagnosesicherung angeraten, bestenfalls innerhalb der ersten Therapiewoche, da insbesondere für die Bildgebung, aber auch bei der TAB, eine Abnahme der Sensitivität durch eine GK-Einnahme aufgezeigt werden konnte (60). Zwar wurden Empfehlungen zum Nutzen der einzelnen Verfahren formuliert, doch ist der Einsatz der Modalitäten im diagnostischen Algorithmus, vor allem im Krankheitsverlauf, noch nicht standardisiert und wird vorwiegend durch den behandelnden Arzt und dessen Expertise bestimmt (57).

### **1.5.1 Sonographie**

Aufgrund schneller Verfügbarkeit, geringer Kosten, fehlender Invasivität und Strahlenbelastung wird durch die EULAR insbesondere bei Verdacht auf eine kraniale RZA eine sonographische Untersuchung empfohlen (60, 68). Zudem eignet sie sich zur Evaluierung extrakranieller Arterien und kann im Langzeitverlauf zur Beurteilung von strukturellen Schäden, wie abdominellen Aortenaneurysmen, herangezogen werden (60, 69). Limitationen sind durch die eingeschränkte Beurteilbarkeit der thorakalen Aorta gegeben (68). Die Sonographie setzt zudem einen geschulten Umgang des Untersuchers voraus, um eine gute Interobserver-Reliabilität zu erzielen (70). Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ermöglicht es die Gefäßwandmorphologie zu evaluieren. Charakteristisch ist der Nachweis einer homogenen,

echoarmen, ödematösen Wandverdickung, das sogenannte Halo-Zeichen, welches durch eine Studie von Schmidt et al. aus dem Jahr 1997 etabliert wurde (71). Die Persistenz des Halos trotz Kompression durch die Ultraschallsonde wird als Kompressionszeichen bezeichnet (72). Ebenfalls ist die FKDS in der Lage den Blutfluss hinsichtlich seiner Richtung und Geschwindigkeit sowie nach vorhandenen Turbulenzen zu untersuchen, um mögliche Stenosen oder Okklusionen zu detektieren (73). Diese können infolge einer fortgeschrittenen Wandschwellung entstehen, sind aber weniger spezifisch als das Halo-Zeichen, da diese auch durch arteriosklerotische Veränderungen bedingt sein können (45). In der o.g. Studie von Schmidt und Kollegen konnten bei 93% der RZA-Patienten, die mindestens drei ACR-Kriterien erfüllten, ein Halo, eine Stenose bzw. eine Okklusion der AT nachgewiesen werden, wobei sich für das Halo an der AT eine Sensitivität und Spezifität von 73 und 100% ergaben (71). Mehrere Arbeiten konnten den diagnostischen Wert der Sonographie bestätigen, wie auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 von Duftner und Kollegen. Hier ergab sich bei einer klinisch gestellten Diagnose eine gepoolte Sensitivität und Spezifität für das Halo-Zeichen der AT von 77 und 96%. Wurde der positive histologische Befund einer TAB als Referenzwert genommen, zeigte sich eine Sensitivität von 70% und Spezifität von 84% (66). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zeigte ein ähnliches Ergebnis gegenüber der TAB mit einer Sensitivität und Spezifität von 68 und 81% (74). Zwei Arbeiten von der Arbeitsgruppe um Aschwanden zeigten eine Sensitivität des Kompressionszeichens von 77 bzw. 79% und jeweils eine Spezifität von 100% bei einer klinisch gestellten Diagnose (60, 72, 75). Neben der AT sollte die Darstellung weiterer kranialer Arterien, wie die der A. facialis und A. occipitalis, symptomorientiert erfolgen (69, 76).

Da etwa bei der Hälfte der Patienten eine Beteiligung der AAX bei Diagnosestellung auftreten kann und bis zu 60% der Patienten mit einer extrakraniellen RZA keine Pathologie der AT aufzeigen, sollte die Untersuchung der extrakraniellen Gefäße, insbesondere die der AAX, ebenfalls in Erwägung gezogen werden (16, 17, 45, 76). Neben der AAX können weitere extrakranielle Arterien, wie die Aorta, A. carotis, A. vertebralis, A. subclavia und Beinarterien, betroffen sein und sollten insbesondere bei Verdacht untersucht werden (69, 73, 76). Zwar gilt die Sonographie für die kraniale RZA als besser untersucht, doch konnten mehrere Studien auch den Nutzen bei der extrakraniellen RZA belegen. In einer Studie von Brodman et al. konnte eine Übereinstimmung von 100% bei der Erkennung einer extrakraniellen Gefäßbeteiligung zwischen der FKDS und der PET-Untersuchung bei 22 konsekutiven RZA-Patienten erreicht werden (77).

Für den Nachweis einer Beteiligung oberer Extremitätenarterien konnte eine Studie von Förster et al. ebenfalls eine hohe Übereinstimmung beider Modalitäten von >90% aufzeigen (78).

Mittlerweile können durch moderne Sonographiegeräte Ortsauflösungen von 0,1mm erreicht werden, wodurch Wandveränderungen im B-Bild zuverlässig quantifiziert werden können. Somit ergibt sich eine weitere Möglichkeit zur Detektion möglicher befallener Gefäße durch die Messung der Gefäßwandstärke, die aufgrund der lokalen Entzündung ödematös vergrößert ist. Es wird der Durchmesser der Intima und Media erfasst, um die sog. Intima-Media-Dicke (IMD) zu bestimmen (45, 73). In einer 2017 veröffentlichten Studie von Schäfer und Kollegen wurden Grenzwerte für die A. temporalis superficialis, den Ramus frontalis und den Ramus parietalis von 0,42, 0,34 und 0,29mm sowie für die AAX in Höhe der Mitte des Humeruskopfs von 1,0mm angegeben. Bis auf die Messung der Parietaläste mit einer Sensitivität und Spezifität von 97,2 und 98,7% ergaben sich für alle genannten Arterien eine Sensitivität und Spezifität von 100,0% (79). Eine ähnliche Arbeit von Czihal et al., die im selben Jahr veröffentlicht wurde, gab IMD-Grenzwerte für die AT von 0,35mm und für die AAX am Abgang der A. circumflexa humeri von 1,2mm an (80).

Während sich bei einem Großteil der Patienten vaskulitische Wandschwellungen an der AT nach wenigen Tagen bis Wochen unter einer GK-Therapie nicht mehr nachweisen lassen, bleiben Veränderungen an extrakraniellen Arterien im Langzeitverlauf oftmals sichtbar, weshalb sich insbesondere die sonographische Untersuchung dieser Gefäße zur Verlaufskontrolle und Evaluierung der Krankheitsaktivität eignen könnte (60, 73). Sonographisch zeigt sich infolge der immunsuppressiven Therapie ein Rückgang der Wandschwellung mit einer Zunahme der Echogenität (56).

### ***1.5.2 Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Angiographie***

Alternativ zur Sonographie stellt die MRT ein weiteres empfindliches Verfahren zur Darstellung oberflächlicher kranialer Arterien dar (23, 50, 81, 82). Ebenfalls können zusätzlich sowohl extrakranielle als auch intrakranielle Gefäße mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit in einer Untersuchung gescannt werden (81). Eine exakte Darstellung der kleineren Gefäße kann durch 1,5- und 3-Tesla-MRT-Geräte erzielt werden (50, 82). Insbesondere durch die T1-gewichtete Spinechosequenz kann eine genaue Beurteilung der oberflächlichen kranialen Gefäße erfolgen (83). Nach Gabe eines Kontrastmittels können Gefäßwandentzündungen durch vermehrte Kontrastmittelanreicherung dargestellt werden. Durch die Aufnahme dreidimensionaler

Datensätze lassen sich zudem Arterien in der MR-Angiographie (MRA) darstellen. Hiermit kann gleichzeitig die Beteiligung der Aorta, der supraaortalen Gefäße und der Extremitätenarterien bewertet werden. Zudem gelingt eine Visualisierung des Gefäßlumens mit möglichen bestehenden Stenosen und Aneurysmen (50, 60, 82, 83). Typischerweise imponieren vaskulitische Gefäßsegmente durch eine Verdickung der Gefäßwand und eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme (68). Mithilfe der 'black blood'-Technik, bei dem das Signal des fließenden Blutes unterdrückt wird, kann ein hoher Kontrast zwischen dem Gefäßlumen und dem betroffenen Gefäßsegment erreicht werden (82, 83). Eine Untersuchung kann bei bestehender Klaustrophobie und bestimmten medizinischen Implantaten kontraindiziert sein. Zudem ist eine solche Untersuchung verhältnismäßig zeitaufwändig, führt aber zu keiner Strahlenbelastung der Patienten (68). Verglichen mit der Sonographie ergab die o.g. Metaanalyse von Duftner et al. eine leicht geringere gepoolte Sensitivität und Spezifität der MRT-Untersuchung von 73 und 88% hinsichtlich klinisch diagnostizierten RZA-Patienten, konnte aber eine höhere Sensitivität von 93% und Spezifität von 81% im Vergleich zur TAB aufzeigen (66).

### ***1.5.3 Computertomographie und computertomographische Angiographie***

Die CT ist ein weit verbreitetes, konventionelles Schnittbildverfahren, das auch in der Diagnostik der RZA seinen Einsatz findet. Durch die Applikation von Kontrastmitteln können auch kleinere Gefäßstrukturen sichtbar gemacht werden (68). Die computertomographische Angiographie (CTA) ermöglicht es in der arteriellen Phase Veränderungen am Gefäßlumen, wie Kaliberunregelmäßigkeiten, Stenosen oder Aneurysmen, ausfindig zu machen (60, 82). Ebenfalls lassen sich murale Entzündungen durch eine Gefäßwandverdickung mit einer vermehrten Kontrastmittelaufnahme in der venösen Phase visualisieren (83). Verglichen mit der MRT zeichnet sich die CT durch die breitere Verfügbarkeit und einer kürzeren Untersuchungszeit aus. Nachteilig ist die hohe Strahlenexposition und die potenzielle Nephrotoxizität bei der Applikation von Kontrastmitteln (82, 84). In einer prospektiven Studie konnte zur Diagnosestellung eine Sensitivität von 73% und Spezifität von 85% der CT-Angiographie bei Patienten erzielt werden, welche anhand der ACR-Kriterien klassifiziert wurden (85). CT-Untersuchungen werden vorwiegend zur Darstellung von strukturellen Gefäßwandschäden sowie bei Verdacht auf einen extrakraniellen Gefäßbefall herangezogen. Aktuell wird der Einsatz zur Abklärung entzündlicher Veränderungen oberflächlicher Schädelarterien jedoch nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten vorliegen (60).

#### ***1.5.4 18F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie***

Bei der PET handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren, das metabolische Vorgänge im Körper darstellen kann (50). Als Radiopharmakon wird 18-Fluordesoxyglukose (FDG) verwendet, um Regionen mit erhöhtem Glukoseumsatz, welche bei tumorösen oder entzündlichen Geschehen auftreten, zu detektieren. Bei der RZA kann so die PET Informationen über die Gefäßbeteiligung, Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen liefern. Bei einem vaskulitischen Befall zeigt sich eine vermehrte Aufnahme der FDG in die Gefäßwand und ist besonders dann wegweisend, wenn sich visuell eine stärkere Aufnahme als in der Leber zeigt (68, 84). In Kombination mit Schnittbildverfahren (CT oder seltener MRT) können konkrete Rückschlüsse auf die befallenen Gefäßregionen gezogen werden. Charakteristisch ist eine lineare oder segmentale Traceraufnahme in der Aorta und ihren primären Ästen (24, 50, 86). Eine aktuellere Metaanalyse gab für die 18FDG-PET/CT-Untersuchung eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 83 und 90% für die Diagnosestellung einer RZA an (87). Nachteilig sind die eingeschränkte Verfügbarkeit, die hohen Kosten und die erhebliche Strahlenbelastung. Zwar konnte der Nutzen für extrakranielle Gefäße bewiesen werden, doch wurde die Untersuchung für oberflächliche kraniale Arterien noch nicht empfohlen, da die Signale durch den starken Metabolismus des Gehirns überlagert werden und sich die Gefäße aufgrund der begrenzten Auflösung nur bedingt abgrenzen lassen (82). Inzwischen konnten in neueren Studien allerdings Entzündungen an der AT und anderen kranialen Arterien valide mittels PET-Untersuchung nachgewiesen werden (88, 89).

## ***1.6 Therapie***

### ***1.6.1 Glukokortikoide***

Nach wie vor stellt die Einnahme von GK die primäre Therapie der RZA dar, da sie schnell zu einer Besserung der Symptomatik und Normalisierung der Entzündungsparameter führt. Unter Berücksichtigung der klinischen Präsentation und des GK-Risikoprofils der Patienten wird entsprechend der aktuellen EULAR-Empfehlungen von 2018 und der 2020 veröffentlichten S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für Großgefäßvaskulitiden eine initiale tägliche orale Prednisolon-Äquivalenzdosis von 40 – 60mg empfohlen (7, 57). Nach erreichter klinischer Remission sollte die tägliche GK-Dosis schnellstmöglich stufenweise reduziert werden, um das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) gering zu halten, wobei eine regelmäßige Überwachung der

Symptome und Entzündungsparameter (CRP, BSG) erfolgen sollte, um das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden (90). Die tägliche Prednisolondosis sollte innerhalb der ersten drei Monate auf 10 – 15mg sowie nach dem ersten Jahr auf  $\leq 5$ mg reduziert werden (7). Da sich allerdings die Krankheitsverläufe der RZA erheblich unterscheiden können, ist bei einigen Patienten eine individuelle Festlegung der Initialdosis bzw. Dosisreduktion notwendig (7).

Im Falle einer ischämischen Komplikation, wie etwa eines akuten Visusverlusts, wird vor Beginn der oralen Therapie eine hochdosierte intravenöse (i.v.) Pulstherapie von 250 – 1000mg Methylprednisolon über drei bis fünf Tage angeraten (7, 23, 57, 91). Allerdings ist die Effektivität der Pulstherapie nicht gesichert und ein Visusverlust ist trotz hochdosierter GK-Applikation meist irreversibel (7, 50, 57). Insgesamt ist die optimale Einstellung der GK-Dosis bei Diagnosestellung und bei Rezidiven sowie die Reduktion im Verlauf noch Gegenstand der Forschung (42, 55). Doch besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass eine rasche Einleitung der GK-Therapie erfolgen und nicht durch die Diagnostik verzögert werden sollte, um das Auftreten ischämischer Komplikationen zu vermeiden (7, 57). Zwei retrospektive Kohorten-Studien konnten die Wertigkeit einer frühzeitigen Diagnostik und Therapieeinleitung in sog. ‘Fast-track-clinics’, in denen RZA-Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden klinisch und sonographisch untersucht wurden, durch das erheblich geringere Auftreten von permanenten Sehstörungen darlegen (92, 93). Bisher existieren keine unterschiedlichen GK-Therapiekonzepte bei Vorliegen einer kraniellen bzw. extrakraniellen RZA.

Eine langfristige GK-Einnahme ist mit diversen UAW assoziiert, die unterschiedlichste Organsysteme betreffen können. Die GK wirken zwar durch Immunsuppression und Entzündungshemmung einer Progression der RZA entgegen, unerwünscht sind dabei die erhöhte Infektionsneigung sowie eine Maskierung einer bereits bestehenden Infektion. Aufgrund einer gesteigerten Glukoneogenese besteht die Gefahr einen Diabetes mellitus zu entwickeln, weshalb Blutzuckerwerte engmaschig überwacht werden sollten. Blutdruckkontrollen sollten ebenfalls erfolgen, um eine arterielle Hypertonie, welche wiederum das Auftreten von Myokardinfarkten und Apoplexien begünstigen kann, frühzeitig zu identifizieren. Zur Osteoporoseprophylaxe wird die Einnahme von Vitamin D empfohlen. Der Einsatz von Bisphosphonaten sollte bei einer nachgewiesenen Osteoporose in der Knochendichtemessung (DEXA) erfolgen, um einer weiteren Demineralisierung entgegenzuwirken und somit das Frakturrisiko zu senken. Bei einem kombinierten Einsatz mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) besteht eine ulzerogene Wirkung, die mittels Protonenpumpeninhibitoren (PPI) prophylaktisch behandelt wird. Viele Patienten beschreiben zudem eine Appetitssteigerung, die oftmals eine KG-Zunahme

zur Folge hat. Aufgrund der Augenbeteiligung durch die RZA selbst und durch das Auftreten eines Glaukoms oder Katarakts, die mit einer GK-Therapie assoziiert sind, ist eine augenärztliche Überwachung sinnvoll. Weitere UAW umfassen u.a. eine Thromboseneigung, Nebenniereninsuffizienz, depressive Verstimmung, hämatologische Blutbildveränderung sowie eine Fettverteilungsstörung im Körper (23, 94). Das Auftreten von UAW wird in der Literatur in bis zu 90% der RZA-Therapien beschrieben (43, 95).

### ***1.6.2 Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs***

Additiv zur GK-Therapie können Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) aufgrund ihrer GK-sparenden Wirkung bei der RZA eingesetzt werden. Insbesondere bei GK-Risikopatienten oder im Falle eines Rezidivs sollte eine entsprechende Therapie in Erwägung gezogen werden. In Anbetracht der erheblichen UAW sollte eine strenge Indikationsstellung erfolgen und Patienten entsprechend klinisch und laborchemisch engmaschig kontrolliert werden.

Methotrexat (MTX) stellt ein häufig eingesetztes DMARD bei der RZA-Therapie dar. Die Applikation erfolgt per os, subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) in einer Dosierung von 10 – 25mg/Woche. Anschließend sollte in einem Abstand von 24 Stunden die Einnahme von 5mg Folsäure erfolgen (23). Eine Metaanalyse, die Daten von drei randomisierten MTX-Studien auswertete, ermittelte für RZA-Patienten mit einer additiven MTX-Therapie eine niedrigere Rezidivrate, eine geringere kumulierte GK-Dosis und eine höhere GK-freie Remissionsrate (96). Aufgrund der potenten immunsuppressiven Wirkung wurde MTX in die Therapieempfehlungen aufgenommen, allerdings ist es für die RZA-Therapie noch nicht zugelassen (7, 57). Hinsichtlich der Effektivität weiterer konventioneller synthetischer DMARD ist die Datenlage unzureichend. In einer kleinen randomisierten Doppelblindstudie wurde ein GK-sparender Effekt von Azathioprin beschrieben, doch setzte sich die Studienpopulation neben RZA-Patienten auch aus PMR-Patienten zusammen (97), was die Aussagekraft zur Effektivität für die RZA-Therapie limitierte (7). Während eine aktuelle offene prospektive Studie eine geringere GK-Einnahme und häufigere GK-freie Remissionsraten bei einer Leflunomid-Therapie darlegen konnte (98), wurde ein GK-sparender Effekt von Cyclophosphamid in kleineren retrospektiven Fallserien beschrieben (99-101). Da die Wirksamkeit weder von Leflunomid noch Cyclophosphamid in randomisierten Doppelblindstudien verifiziert wurde und methodische Mängel bei der Untersuchung von Azathioprin vorlagen, boten die Therapeutika keine ausreichende Evidenz um

in die aktuellen Leitlinien aufgenommen zu werden (7). Allerdings kann ihr Einsatz, insbesondere bei MTX-Unverträglichkeit, als Therapiealternative in Erwägung gezogen werden. Die therapeutische Tagesdosis von Azathioprin beträgt 50 – 150mg, die von Leflunomid 10 – 20mg. Cyclophosphamid kann als tägliche Dauertherapie mit 2mg/kg KG oder als Bolustherapie mit 15 – 20mg/kg KG i.v. verabreicht werden. Der Abstand zwischen zwei Bolustherapien sollte mindestens vier Wochen betragen. Die Zystitis-Prophylaxe sieht eine begleitende Mesna-Einnahme vor (23).

Im Bereich der biologischen DMARD konnte sich in erster Linie der IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab in der RZA-Therapie etablieren. IL-6 spielt bei dem inflammatorischen Prozess der RZA eine wesentliche Rolle und korreliert mit der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und der Krankheitsaktivität. Die multizentrische placebokontrollierte GiACTA-Studie konnte aufgrund des GK-sparenden und remissionserhaltenden Effekts eine Überlegenheit des Therapeutikums gegenüber der GK-Monotherapie aufzeigen, weshalb Tocilizumab 2017 seine Zulassung für die RZA-Therapie erhielt (102). Die Applikation erfolgt einmal wöchentlich s.c. in einer Dosierung von 162mg. Die Suppression der CRP-Synthese sollte bei dem Einsatz stets bedacht werden, da eine bestehende Infektion durch eine laufende Therapie maskiert werden kann (23).

### ***1.7 Krankheitsverlauf und Prognose***

Trotz immunsuppressiver Therapie erleiden 34 – 75% der Patienten im Krankheitsverlauf mindestens ein Rezidiv (57). Besonders häufig ist das Auftreten innerhalb des ersten Therapiejahres zu beobachten (55). Klinisch äußern sich Rezidive oftmals durch PMR-Beschwerden oder Kopfschmerzen, welche meist von einer Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP, BSG) begleitet werden (41, 57). Therapeutisch erfolgt eine Steigerung der täglichen GK-Dosis oder die Intensivierung bzw. Neueinstellung einer DMARD-Therapie, weshalb Rezidive meist mit einer höheren GK-Kumulativedosis, längeren Therapiedauer und häufigerem Einsatz von DMARD assoziiert sind. Neben der Evaluierung klinischer und laborchemischer Parameter können auch bildgebende Verfahren zur Erhärtung des Verdachts herangezogen werden (14, 52, 57). Vor allem im Langzeitverlauf sollte die Aorta hinsichtlich struktureller Schäden geprüft werden. In der Literatur wird ein 17,3- und 2,4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines thorakalen bzw. abdominellen Aortenaneurysmas beschrieben (103).



Während mehrere aktuellere Studien keine wesentlich erhöhte Sterblichkeitsrate bei RZA-Patienten im Allgemeinen feststellen konnten (104-106), beschrieb Kermani in einer Studie, die 204 RZA-Patienten einbezog, eine erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit einer vorliegenden Aortenbeteiligung, insbesondere durch kardiovaskuläre und pulmonale Vorfälle (107). Neben kardiovaskulären Risikofaktoren und dem männlichen Geschlecht (108) wurde im Rahmen der RZA insbesondere das extrakranielle Gefäßbefallsmuster als prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer dilatativen Aortenveränderung beschrieben (18). In weiteren Publikationen wurde eine höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit einem extrakraniellen Gefäßbefallsmuster verglichen mit Patienten ohne die entsprechende Beteiligung ermittelt (107, 109). Allerdings ist die kraniale RZA mit einem erhöhten Risiko der Erblindung assoziiert, welche primär eine gefürchtete Komplikation der Erstmanifestation darstellt und im Krankheitsverlauf unter laufender Therapie hingegen nur selten auftritt (52, 55, 56). Insgesamt erblinden etwa 8 – 30% der RZA-Patienten, wobei die Komplikationsrate durch die Einführung der o.g. ‘Fast-track-clinics‘ (vgl. Kapitel 1.6.1) und Fortschritte in der Bildgebung und der daraus resultierenden präziseren Diagnostik und schnelleren Therapieeinleitung reduziert werden konnte (41, 43).

Da sich die Krankheitsverläufe der RZA-Patienten erheblich unterscheiden, wurden prädiktive Faktoren diskutiert, welche mit einem verminderten Therapieansprechen bzw. rezidivierenden Verlauf vergesellschaftet waren (18, 20, 55, 58, 110, 111). Dabei wurde insbesondere der Einfluss des Gefäßbefallsmusters auf den Krankheitsverlauf angeführt (18, 58). In der Literatur liegen unterschiedliche Daten vor, ob eine extrakranielle RZA mit einem höheren Bedarf und einer längeren Dauer einer immunsuppressiven Therapie einhergeht (7, 55). Darüber hinaus wurde eine Assoziation eines extrakraniellen Befallsmusters mit dem Auftreten von Rezidiven beschrieben (18, 58). Während der Großteil bisheriger Arbeiten insbesondere Unterschiede des Krankheitsverlaufs zwischen Patienten mit einer extrakraniellen RZA und Patienten mit einer isoliert kranialen RZA ermittelten (18, 56, 58), wurde die Auswirkung eines gleichzeitigen kranialen und extrakraniellen Befallsmusters lediglich in einer kleineren retrospektiven sonographischen Publikation untersucht. Czihal und Kollegen konnten für die entsprechende Gefäßbeteiligung höhere Rezidivraten und ein vermindertes Therapieansprechen ermitteln (20). Abgesehen vom Gefäßbefallsmuster wurden zudem eine initial ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion (111, 112) und eine vermehrte Expression proinflammatorischer Zytokine (110), aber auch das Auftreten von klinischen Manifestationen, wie kraniale Symptome oder eine PMR (112), als prognostisch ungünstige Zeichen hinsichtlich des Rezidivauftritts und Therapieansprechens angeführt.

## **1.8 Fragestellung**

Die Prognose der RZA wurde in der Literatur mehrfach behandelt. Die Ergebnisse vergangener Studien lieferten jedoch unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Krankheits- und Therapieverlaufs von Patienten mit einem isoliert kraniellen bzw. extrakraniellen Befallsmuster (66). Entsprechend wird derzeit von der AWMF und EULAR kein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen angesichts des Gefäßbefalls empfohlen (7, 57). Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist die weiterführende Unterteilung der extrakraniellen RZA in eine extrakranielle RZA mit bestehender bzw. fehlender Mitbeteiligung kraniieller Gefäße. Bisher liegen nur wenig Daten vor, inwiefern sich die Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA, Patienten mit einem kombinierten kraniellen und extrakraniellen Befall und Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA im Krankheitsverlauf und beim Therapieansprechen unterscheiden. Entsprechend der EULAR besteht weiterer Forschungsbedarf hinsichtlich prädiktiver Faktoren, die mit einem guten Therapieansprechen bzw. höheren Rezidivraten assoziiert sind (57, 60). Darüber hinaus sollte der Nutzen der bildgebenden Verfahren im Langzeitverlauf hinsichtlich der Evaluierung von strukturellen Schäden und der Krankheitsaktivität untersucht werden (55, 57, 60, 66). Zwar evaluierten aktuellere Arbeiten die IMD der Arterien bei der Diagnosestellung (79, 80), doch ist die Datenlage unzureichend, wie sich die IMD im Langzeitverlauf verändert. Für die vorliegende Arbeit ergeben sich daraus folgende Fragestellungen:

- Wie unterscheiden sich RZA-Patienten mit einer isoliert kraniellen, einer kombiniert kraniellen/extrakraniellen und einer isoliert extrakraniellen Gefäßmanifestation hinsichtlich klinischer und diagnostischer Kriterien bei der Erstmanifestation voneinander?
- Unterscheiden sich die Patientengruppen hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven? Gibt es Unterschiede bei der klinischen Manifestation der Rezidive? Und kommt es zu unterschiedlichen Verläufen der GK- und DMARD-Therapie zwischen den Gruppen?
- Gibt es neben dem Gefäßbefallsmuster weitere mögliche prädiktive Faktoren, die mit einem ungünstigen Krankheits- bzw. Therapieverlauf vergesellschaftet sind?
- Wie präsentieren sich die Patienten klinisch im Langzeitverlauf? Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Auftretens GK-assoziiertes Komorbiditäten und der ärztlichen Betreuung?
- Welche sonographischen Veränderungen zeigen sich im Langzeitverlauf bei den RZA-Patienten? Hat das initiale Gefäßbefallsmuster einen Einfluss auf die Entwicklung von abdominalen Aortenaneurysmen? Gibt es weitere Einflussfaktoren, die eine Aortendilatation begünstigen könnten? Sind im Langzeitverlauf messbare Unterschiede bei der IMD der AAX in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters auszumachen?

## ***2 Material und Methodik***

### ***2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv***

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Beobachtungsstudie mit einem gemischt retrospektiven und prospektiven Design. Es wurden Patienten einbezogen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Diagnosebestätigung einer RZA durch mindestens eines der folgenden diagnostischen Kriterien:
  - Typischer Vaskulitisbefund in der sonographischen Untersuchung
  - Histologische Sicherung durch eine TAB
  - Vorliegen von mindestens drei der fünf ACR-Kriterien (61)
- Erstmalige ambulante oder stationäre Vorstellung im Immanuel-Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Standort Berlin-Buch, zwischen dem 1. Januar 2006 und 31. Dezember 2015 im Rahmen der RZA
- Alter von mindestens 50 Jahren bei Erstdiagnose (20)

Die Patientensuche erfolgte über ambulante und stationäre Arztbriefe, bei welchen die Einschlusskriterien überprüft wurden. Insgesamt konnten so 360 konsekutive Patienten einbezogen werden. Nicht berücksichtigt wurden neun Patienten, bei denen die Diagnose einer RZA in Abgrenzung zu anderen Vaskulitiden nicht sicher gestellt werden konnte.

### ***2.2 Datenakquisition***

Von den 360 eingeschlossenen Patienten wurden Daten zur Erstdiagnose und zum Krankheits- und Therapieverlauf erhoben. Für den prospektiven Teil der Arbeit wurden zur Evaluierung des Langzeitverlaufs die Patienten postalisch bzw. telefonisch zur Studienteilnahme kontaktiert. Neben der Erfassung von klinischen und laborchemischen Parametern sollte ermittelt werden, welche sonographischen Veränderungen der extrakraniellen Arterien sich im Krankheitsverlauf zeigten. So wurden im Zeitraum vom 1. November 2016 bis zum 31. Mai 2017 prospektive sonographische Verlaufsuntersuchungen von insgesamt 179 Patienten an der AAX und der Aorta abdominalis durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Patienten zum Krankheitsverlauf, zu aktuellen Beschwerden und Komorbiditäten anamnestisch befragt und gebeten, eigene Unterlagen bzw. Arztbriefe, die Auskunft über den RZA-Verlauf gaben, mitzubringen. Lehnten

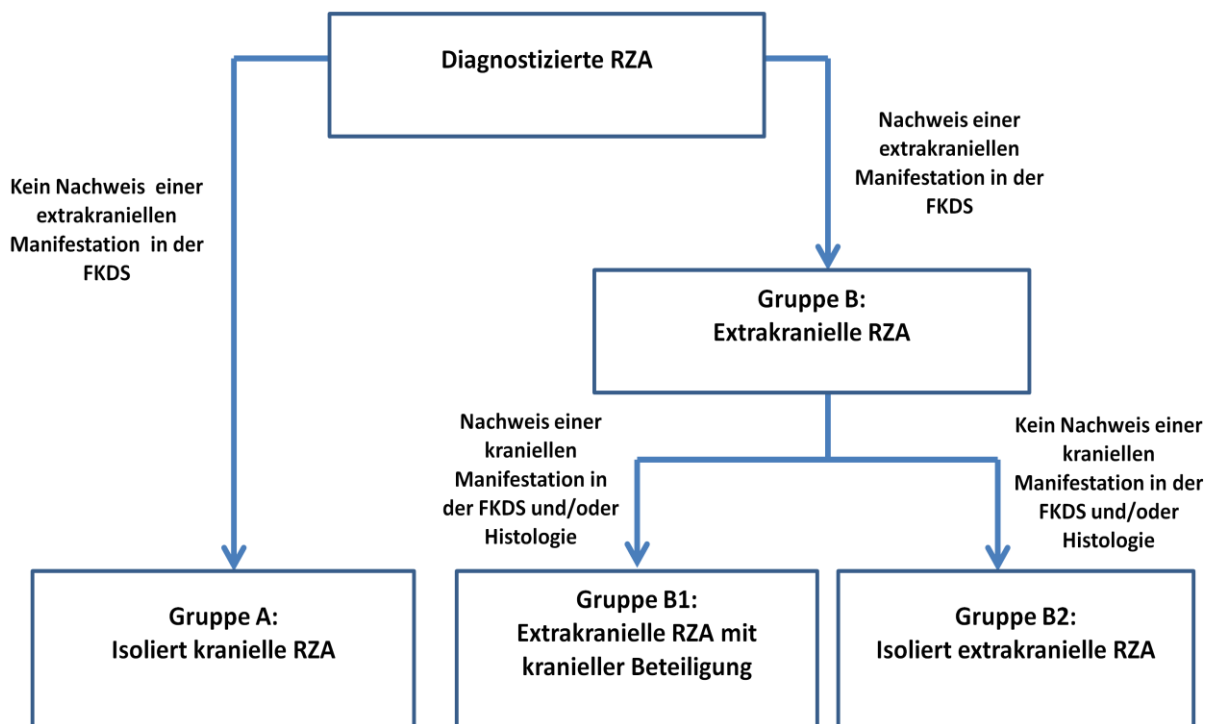
die Patienten die verlaufssonographische Untersuchung ab, wurden die Patienten telefonisch befragt. Von 242 Patienten konnten Informationen über den aktuellen gesundheitlichen Zustand hinsichtlich aktueller Symptome und Komorbiditäten gesammelt werden. Im Übrigen erfolgte die Datenakquisition durch die Recherche in ambulanten und stationären Arztbriefen. Zur Vervollständigung der Daten wurden die betreuenden Ärzte konsultiert. Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten. Die Aktenrecherche, Patientenbefragung und verlaufssonographische Untersuchung erfolgten durch den Doktoranden Kenny-Davis Schlüter.

### ***2.2.1 Gefäßmanifestation und Patienteneinteilung***

Die Erstvisite im Immanuel-Krankenhaus, einer spezialisierten RZA-Fast-track-clinic, umfasste neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, eine ausführliche sonographische Untersuchung mittels FKDS, die von dem spezialisierten Rheumatologen und Leitenden Oberarzt Prof. Dr. W. Schmidt oder unter dessen Supervision durchgeführt wurde. Dabei erfolgte stets die Beurteilung der A. temporalis communis superficialis mit ihrem frontalen und parietalen Ast sowie der AAX bilateral im Longitudinal- und Transversalschnitt. Weitere Arterien (A. facialis, A. occipitalis, A. subclavia, A. carotis, A. vertebralis, Aorta abdominalis, A. femoralis, A. poplitea bzw. A. tibialis) wurden nach Einschätzung des Untersuchers bei entsprechender Symptomatik oder bei Verdacht eines vaskulitischen Befalls mit untersucht. Eine Gefäßbeteiligung wurde in erster Linie durch die Darstellung eines Halo-Zeichens (s. Kapitel 1.5.1), aber auch durch vorhandene Stenosen bzw. Okklusionen nachgewiesen, die im Rahmen einer ödematösen Wandschwellung auftraten (17, 70). Eine Stenose der AT lag vor, wenn sich verglichen mit der prä- oder poststenotischen Region ein mindestens zweifacher Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Stenose darstellen ließ (71). Eine Stenose extrakranieller Gefäße war vorhanden, wenn das Restlumen weniger als 50% des Gesamtlumens betrug und sich typische dopplersonographische Stenosezeichen, wie Turbulenzen und erhöhte systolische und diastolische Blutflussgeschwindigkeiten, zeigten (17). Ein fehlendes Farbdopplersignal mit Nachweis eines echoarmen Materials im Gefäßlumen wurde als Gefäßokklusion aufgefasst (70). Bei nicht eindeutigen klinischen und sonographischen Fällen erfolgte eine TAB zur weiteren Abklärung. Die entsprechenden histologischen Veränderungen sind in Kapitel 1.4.2 aufgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Unterschiede der klinischen Präsentation und die Prognose von RZA-Patienten in Abhängigkeit ihrer Gefäßbefallsmuster untersucht, welche in erster Linie

auf dem Ergebnis der initialen sonographischen Untersuchung basierten. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die sonographischen Befunde einiger Gefäße vereinfacht zusammengefasst. So wurde eine Vaskulitis der AT durch eine betroffene A. temporalis communis superficialis oder eines frontalen oder parietalen Asts definiert. Eine vaskulitische Beteiligung der A. carotis beschreibt dabei die Beteiligung der A. carotis communis, A. carotis interna oder A. carotis externa. Betroffene Beinarterien umfassten eine vaskulitische Beteiligung der A. femoralis, A. poplitea bzw. A. tibialis. Neben dem sonographischen Befund wurden zudem die histologischen Ergebnisse der TAB berücksichtigt. Die Abbildung 1 veranschaulicht die Einteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit der Gefäßmanifestation. Dabei wurde zunächst ermittelt, ob sich eine kraniale bzw. extrakranielle Manifestation zeigte.



**Abbildung 1: Patienteneinteilung nach dem Gefäßbefallsmuster.** Verwendete Abkürzungen: RZA: Riesenzellarteriitis, FKDS: farbkodierte Duplexsonographie

Eine extrakranielle Beteiligung lag vor, wenn mindestens eines der folgenden diagnostischen Kriterien erfüllt wurde:

- Nachweis einer uni- oder bilateralen Vaskulitis bei mindestens einer der folgenden extrakraniellen Arterien in der FKDS:
  - AAX
  - A. subclavia
  - A. carotis
  - A. vertebralis
  - Aorta abdominalis
  - Beinarterien

Patienten, bei denen keine vaskulitischen Veränderungen der extrakraniellen Arterien in der FKDS nachgewiesen werden konnte, wurden zu der Gruppe A zusammengefasst. Entsprechend der in Kapitel 2.1 formulierten Einschlusskriterien zeigten die Patienten eine vaskulitische Beteiligung der kraniellen Gefäße in der FKDS oder einen RZA-typischen histologischen Befund in der TAB bzw. erfüllten mindestens drei der fünf ACR-Kriterien. Somit lag eine isoliert kraniale RZA vor.

Konnte hingegen eine extrakranielle Beteiligung nachgewiesen werden, wurden die Patienten zur Gruppe B zusammengefasst. In Abhängigkeit einer zusätzlichen kraniellen Manifestation wurden die Patienten weiterführend unterteilt. Eine kraniale Mitbeteiligung lag vor, wenn mindestens eines der folgenden diagnostischen Kriterien erfüllt wurde:

- Nachweis einer uni- oder bilateralen Vaskulitis bei mindestens eines der folgenden kraniellen Arterien in der FKDS:
  - AT
  - A. facialis
  - A. occipitalis
- Nachweis einer RZA-typischen Histologie in der TAB

Zeigten Patienten der Gruppe B eine kraniale Manifestation, wurden sie der Gruppe B1 zugeordnet. Ergab sich hingegen kein Anhalt auf eine zusätzliche kraniale Beteiligung, lag eine isoliert extrakranielle RZA vor und die Patienten wurden zu der Gruppe B2 zusammengefasst.

### **2.2.2 Erstmanifestation**

Von allen 360 Patienten wurden Daten zur Erstdiagnose gesammelt. Dabei wurden die demographischen Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI)) der Patienten ermittelt und nach Symptomen (Kopfschmerzen, Kiefer- bzw. Armclaudicatio, PMR, KG-Verlust, Fieber ( $>38,4^{\circ}\text{C}$ ), Nachtschweiß, Abgeschlagenheit), Befunden der körperlichen Untersuchung (abnorme AT: druckdolente, verhärtete bzw. pulsverminderte AT (24)), Laborwerten (CRP, BSG, Hämoglobin (Hb)) sowie sonographischen und histologischen Befunden recherchiert.

Für die folgenden Laborwerte galten die entsprechenden Grenzwerte:

- CRP [ $<5,0\text{mg/l}$ ] (24)
- BSG [ $\leq 30\text{mm/h}$  (Frau);  $\leq 20\text{mm/h}$  (Mann)] (24)
- Hb [ $7,4 - 9,9\text{mmol/l}$  (Frau);  $8,1 - 10,5\text{mmol/l}$  (Mann)] (24, 113)

Da die Initiierung einer GK-Therapie oftmals zu einem Rückgang der vaskulitischen Wandschwellungen führt (60), wurde untersucht, ob und wie lange eine GK-Therapie bereits vor der sonographischen Erstuntersuchung erfolgte.

Anhand der erhobenen klinischen und diagnostischen Parameter wurde die Anzahl der erfüllten ACR-Kriterien ermittelt. Darüber hinaus wurden die Symptombdauer vor der Diagnosesicherung sowie die Augenmanifestationen der augenärztlichen Untersuchung (AION, Amaurosis fugax, retinaler Zentralarterien-, Arterienast- bzw. Zentralvenenverschluss, PION, zerebrale Erblindung, Okkulomotorius- bzw. Abduzensparese) bei Erstvorstellung dokumentiert und für die Untersuchung herangezogen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich die Patientengruppen bei der Erstdiagnose klinisch und diagnostisch unterschiedlich präsentierten.

### **2.2.3 Krankheitsverlauf**

Bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden Patienten einbezogen, die im Rahmen der Studie anamnestisch befragt wurden und Auskunft über ihren Krankheitsverlauf geben konnten oder bei denen der vollständige Krankheitsverlauf durch die Aktenrecherche ermittelt werden konnte. Insgesamt konnte somit der Verlauf von 271 der ursprünglich 360 Patienten untersucht werden. Die Beobachtungszeit entsprach dem Intervall vom Therapiebeginn der RZA bis zum Zeitpunkt der sonographischen Verlaufsuntersuchung und der Patientenbefragung, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden. Waren Patienten nicht erreichbar, wurde die Zeit bis

zur letzten Arztkonsultation gewertet. Bei verstorbenen Patienten endete die Beobachtungszeit mit dem Zeitpunkt des Todes.

Bei den Patienten wurde das zeitliche Auftreten sowie die Gesamtzahl der Rezidive erfasst und untersucht, welche klinischen Parameter (vgl. Kapitel 2.2.2) bei einem oder mehreren Rezidiven auftraten. Rezidive wurden wie folgt definiert: Ein erneutes Auftreten von RZA-assoziierten Symptomen oder eine Erhöhung von Entzündungsparametern (CRP, BSG), die auf keine andere Ursache zurückzuführen waren und eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie (GK, DMARD) erforderte (19).

Hinsichtlich des Therapieverlaufs wurden die Dauer und Höhe der Initial- und Gesamtdosis der Prednisolontherapie ermittelt. Da die aktuellen Therapieempfehlungen der ACR bzw. EULAR erst nach dem Ende des Beobachtungszeitraums der Dissertation publiziert wurden (7, 57), erfolgte die initiale GK-Therapie im Immanuel-Krankenhaus auf Basis einer vorherigen etablierten Therapieempfehlung nach dem in Tabelle 1 dargestellten Schema (23, 56):

*Tabelle 1: Darstellung eines Prednisolon-Reduktionsschemas zur Therapie der Riesenzellarteriitis*

<b>Prednisolondosis</b>	<b>Reduktionsschritte</b>
70mg/Tag (Startdosis)	Reduktion um 10mg/Woche
Ab 20mg/Tag	Reduktion um 2,5mg/Woche
Ab 10mg/Tag	Reduktion um 1mg/Monat

Allerdings konnte die initiale Prednisolondosis unter bestimmten Umständen abweichen. Es wurden die klinische Präsentation und das GK-Risikoprofil bei der Therapieplanung berücksichtigt, sodass eine höhere oder geringere Startdosis nach individueller Abwägung möglich war. So erfolgte bei ischämischen Komplikationen meist die Applikation einer höheren initialen GK-Dosis, wie etwa durch eine i.v. Stoßtherapie. Ferner wurden einige Patienten bereits vor der Diagnosestellung extern ambulant oder stationär auf einen Krankheitsverdacht hin immunsuppressiv therapiert. Weitere Patienten wiesen vor der RZA-Diagnose Erkrankungen, wie etwa eine PMR auf, welche bereits immunsuppressiv mittels GK bzw. DMARD behandelt wurden. Die nachfolgende Anpassung der Therapie nach der Diagnosestellung der RZA erfolgte individuell. Ebenfalls konnte die Dosisreduktion im weiteren Verlauf erheblich aufgrund des unterschiedlichen Therapieansprechens und der unterschiedlichen ärztlichen Betreuung variieren.



So wurden neben der initialen oralen GK-Dosis die i.v. Bolustherapien erfasst und ermittelt, ob und wie lange die Patienten bereits unmittelbar vor Beginn der RZA-Therapie mit GK therapiert wurden. Darüber hinaus wurden die Häufigkeit und der Zeitpunkt der Applikation der einzelnen DMARD (MTX, Azathioprin, Leflunomid, Cylophosphamid, Tocilizumab) untersucht.

#### **2.2.4 Prognosefaktoren zum Therapie- und Krankheitsverlauf**

Um den Einfluss möglicher Faktoren auf den Krankheitsverlauf zu identifizieren, wurde im Ergebnisteil unter dem Kapitel 3.4 untersucht, welche klinischen, therapeutischen, epidemiologischen und diagnostischen Parameter der Erstmanifestation (s. Kapitel 2.2.1 – 2.2.3) mit einer höheren Rezidiv- bzw. GK-freien Remissionsrate und kumulierten GK-Dosis assoziiert waren. Um die Variablen in einem binär-logistischen Regressionsmodell auszuwerten, mussten die Angaben vollständig sein, weshalb Merkmale mit häufig fehlenden Angaben nicht berücksichtigt wurden. Für die Untersuchung wurden einige Parameter zusammengefasst. Die Tabelle 2 veranschaulicht, welche Variablen in die Regressionsanalyse eingeschlossen wurden:

**Tabelle 2: Darstellung der Einflussgrößen für die multivariate Regressionsanalyse**

<b>Klinische Manifestationen</b>	<b>Therapie</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>Diagnostik</b>
Anzahl kranieller klinischer Manifestationen	Initiale GK-Dosis	Alter	Befund Sonographie AT
Anzahl Allgemeinsymptome	Zuvor erfolgte GK-Therapie	Geschlecht	Befund Sonographie AAX
Polymyalgia rheumatica	Initiale DMARD-Therapie		BSG-Wert
Armclaudicatio			CRP-Wert
			Befund Augen-Diagnostik

*Verwendete Abkürzungen: GK: Glukokortikoid, DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, AT: Arteria temporalis, AAX: Arteria axillaris, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein*

Unter der kategorialen Variable „Anzahl kranieller klinischer Manifestationen“ wurden folgende klinische Zeichen berücksichtigt: Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio und eine abnorme AT. Bei „Anzahl der Allgemeinsymptome“ wurde ermittelt, wie viele der folgenden Symptome bei Erstmanifestation vorhanden waren: Fieber, Nachtschweiß, KG-Verlust und Abgeschlagenheit. Dabei stellte das Vorliegen von keiner, einer, zwei, drei bzw. vier klinischen Manifestationen

jeweils eine Kategorie dar. Bei den weiteren qualitativen klinischen Variablen „Polymyalgia rheumatica“ und „Armclaudicatio“ sowie bei den therapeutischen Variablen „zuvor erfolgte GK-Therapie“ (vor Therapiebeginn der RZA) und „initiale DMARD-Therapie“ erfolgte die kategoriale Unterscheidung, ob die Symptomatik vorlag bzw. die Therapie durchgeführt wurde oder die Symptomatik fehlte bzw. die Therapie nicht erfolgte. Die „initiale GK-Dosis“ sowie das „Alter“ wurden als kontinuierliche Parameter angegeben. Bei den Variablen „Befund Sonographie AT“ und „Befund Sonographie AAX“ erfolgte eine kategoriale Unterscheidung zwischen dem Normalbefund, einer vaskulitischen Wandschwellung (ohne Stenosierungszeichen) und einer vaskulitischen Stenose/Okklusion, wobei bei bestehender Seitendifferenz stets das ausgeprägtere pathologische Ergebnis gewertet wurde. Da die Entzündungswerte im Rahmen der RZA fast immer pathologisch erhöht sind, wurden unter der Variable „BSG-Wert“ Werte im Bereich von  $<50\text{mm/h}$ ,  $50 - 99\text{mm/h}$  und  $\geq 100\text{mm/h}$  kategorial differenziert. Analog wurde selbige kategoriale Unterscheidung bei der Variable „CRP-Wert“ mit einem Wert von  $<50\text{mg/l}$ ,  $50 - 99\text{mg/l}$  und  $\geq 100\text{mg/l}$  vorgenommen. Bei der Variable „Befund Augen-Diagnostik“ wurden die in Kapitel 2.2.2 erfassten Augenmanifestationen zusammengefasst und kategorial unterschieden, ob eine entsprechende Augenmanifestation vorlag oder keine Beteiligung nachgewiesen werden konnte. Bei den kategorialen klinischen und therapeutischen Parametern galt das Fehlen der entsprechenden Symptomatik bzw. des therapeutischen Vorgehens als Referenzwert. Bei der Variable „Geschlecht“ wurde das weibliche Geschlecht und bei den diagnostischen Parametern der Normalbefund bzw. der BSG-Wert von  $<50\text{mm/h}$  und CRP-Wert von  $<50\text{mg/l}$  als Referenzwert übernommen.

Um den Einfluss der genannten Parameter auf den Therapie- bzw. Krankheitsverlauf zu ermitteln, wurde in Hinblick auf die Zielvariablen untersucht, ob die Patienten ein oder mehrere Rezidive erlitten, die GK-Therapie beendet werden konnte und welche GK-Gesamtdosis die Patienten einnahmen. In die multivariate Auswertung wurden nur Patienten mit vollständigen Datensätzen einbezogen. Da die Patienten unterschiedliche Beobachtungszeiten aufwiesen, wurde zur Normierung ein fester Zeitpunkt ausgewählt, auf den sich die Zielgrößen beziehen. Es wurde der Zeitpunkt zum Ende des 15. Krankheitsmonats gewählt, da die Datenakquisition bei allen Patienten nach mindestens 15 Monaten nach der Diagnosestellung erfolgte. Um die eingenommene kumulierte GK-Dosis als Zielvariable darzustellen, wurde der Median der kumulierten Prednisolondosen zum Zeitpunkt des 15. Monats der einbezogenen Patienten gebildet. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden GK-Dosen von i.v. Bolustherapien nicht mit einberechnet. Es resultierte eine mediane kumulierte Prednisolondosis von 4,9g, worauf im

Kapitel 3.4 näher eingegangen wird. Insgesamt ergaben sich damit die folgenden drei Zielgrößen: „Mindestens ein Rezidiv erlitten“, „GK-Therapie fortlaufend“ und „kumulierte Prednisolondosis  $>4,9g$ “. Die nachfolgende statistische Auswertung wird im Kapitel 2.3 erläutert.

### ***2.2.5 Patientenbefragung***

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 242 Patienten zu ihrem aktuellen gesundheitlichen Status im Langzeitverlauf befragt. Es wurden Daten zu demographischen und aktuellen klinischen Parametern (s. Kapitel 2.2.2.) gesammelt und die Prävalenz von Komorbiditäten (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Osteoporose, pathologische Frakturen, Myokardinfarkt, Apoplex, Infektionen, welche hospitalisiert behandelt wurden, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Glaukom, Katarakt und gastrointestinale Ulzerationen) dokumentiert. Darüber hinaus wurde die Anzahl der stationären Aufenthalte, welche im Rahmen der RZA erfolgten, ermittelt. Ebenso wurde die Gesamtzahl der ambulanten Konsultationen (rheumatologisch, hausärztlich, augenärztlich) seit Krankheitsbeginn erfasst und unter Hinzunahme der Beobachtungszeit die durchschnittlich jährliche Anzahl der ärztlichen Konsultationen berechnet.

### ***2.2.6 Sonographische Verlaufsuntersuchung***

Zur Beurteilung des Gefäßzustands im Langzeitverlauf unterzogen sich insgesamt 179 der 360 Patienten der prospektiven Sonographieuntersuchung der linken und rechten AAX sowie der Aorta abdominalis. Die Untersuchung erfolgte selbständig durch den Doktoranden Kenny-Davis Schlüter unter der Anleitung von Dr. V.S. Schäfer bzw. Prof. Dr. W. Schmidt. Die Sonographien wurden mit einem Esaote MyLab Twice eHD- bzw. Esaote MyLab 70-Gerät im Immanuel-Krankenhaus, Standort Berlin-Buch, durchgeführt. Die Gefäßdarstellung und Messung der AAX und Aorta abdominalis erfolgten in B-Mode während der Systole. Dabei wurde der Sondendruck so reguliert, dass zwar eine optimale Darstellung gewährleistet wurde, es aber nicht zur Gefäßkompression kam.

Die AAX wurde bilateral mit einem 6 – 18MHz Linearschallkopf mit einer standardisierten B-Mode-Frequenzeinstellung von 12MHz untersucht. Die Position des Fokus lag 1,5cm unter der Hautoberfläche. War die zu untersuchende Region tiefer lokalisiert, wurde der Fokus auf 2,9cm

unterhalb der Hautoberfläche positioniert. Zur Beurteilung des Gefäßzustands wurde die AAX in longitudinaler Schnittebene dargestellt und die IMD auf der sondenfernen Gefäßseite in Höhe der Mitte des Humeruskopfs in Millimetern ausgemessen. Die Messung erfolgte von der Grenzfläche zwischen dem Lumen und der Intima bis zur Grenzfläche der Media zur Adventitia (79).

Zur Beurteilung der Aorta abdominalis wurde ein 1 – 8MHz Konvexschallkopf eingesetzt. Die Untersuchung erfolgte mit einer B-Mode-Frequenzeinstellung von 8MHz, wobei die Position des Fokus direkt unterhalb des Bereichs der auszumessenden Region adjustiert wurde. Zur Evaluierung einer möglichen Gefäßdilataion wurde das Lumen der abdominalen Aorta im Bereich zwischen dem Ursprung der Arteriae renales (infrarenal) und der Aortenbifurkation in longitudinaler Schnittebene in Millimetern ausgemessen.

Ein abdominelles Aortenaneurysma wurde durch einen Aortendurchmesser von  $\geq 30$ mm definiert (114, 115). Eine Aortenektasie lag bei einem Aortendurchmesser von 25,0 – 29,9mm vor (114).

### **2.3 Statistik**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch SPSS, Version 26.0. Die Beschreibung von quantitativen Parametern erfolgte durch den Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD). Die statistische Analyse der metrischen Parameter erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (analysis of variance (ANOVA)). Qualitative Merkmale wurden mit relativen Häufigkeiten angegeben und mittels der Kontingenztafelmethode sowie dem Chi<sup>2</sup>-Test oder dem exakten Test nach Fisher beurteilt. Unter der Annahme, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  5% beträgt, lag bei einer errechneten Überschreitungswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  ein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen vor. Statistische Signifikanzen wurden in den Ergebnissen fettgedruckt gekennzeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurde primär untersucht, inwiefern sich Patienten in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters unterschieden. Dabei wurden im Drei-Gruppenvergleich (Gruppe A, B1 und B2) die statistischen Tests angewandt, um zu ermitteln, ob ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag. Lediglich bei den initialen Sonographie- und Histologiebefunden in Kapitel 3.2 (s. Tabelle 5) wurde zur Beschreibung von Gruppenunterschieden von einer statistischen Signifikanzberechnung abgesehen, da die Gruppeneinteilung vollständig auf den sonographischen bzw. histologischen Ergebnissen basiert.

Für die Evaluation des Therapie- und Krankheitsverlaufs der Patientengruppen wurden im Ergebnisteil unter Kapitel 3.3 die kumulierte Rezidivanzahl und eingenommene GK-Dosis ermittelt und in jährlichen Abständen innerhalb der ersten fünf Jahre in einem Liniendiagramm mit dem MW und 95%-Konfidenzintervall (CI) veranschaulicht. Zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen wurden die GK-Dosen von i.v. Bolustherapien bei dem Verlauf der Kumulativdosis nicht mit einberechnet. Im selbigen Kapitel wurde das zeitliche Auftreten des ersten Rezidivs, der Zeitpunkt für die GK-freie Remission und der Beginn einer DMARD-Therapie ermittelt und jeweils in Kaplan-Meier-Kurven visualisiert und mittels des Log-Rank-Tests statistisch ausgewertet. Bei Patienten, die im Krankheitsverlauf die GK-Therapie beendeten, aber nachfolgend durch ein Rezidiv erneut therapiert werden mussten, wurde das GK-freie Intervall herausgerechnet, um so die reine Dauer der gesamten GK-Therapie darzustellen. Die verlaufssonographischen Messergebnisse des Aorta abdominalis-Durchmessers (s. Kapitel 3.6.1) und der IMD der AAX (s. Kapitel 3.6.2) wurden ebenfalls mit dem MW und dem 95%-CI veranschaulicht. Ergaben sich bei der ANOVA bzw. Log-Rank-Untersuchung im Drei-Gruppen-Vergleich statistische Signifikanzen hinsichtlich des Therapie- und Rezidivverlaufs oder bei der verlaufssonographischen Messung, wurde anschließend mittels des Paarweisen-Vergleichs bzw. des Least significant difference (LSD)-Post-Hoc-Tests ermittelt, zwischen welchen Patientengruppen die Unterschiede bestanden.

Waren Daten zu einem Parameter unvollständig, wurden in der tabellarischen Darstellung bei qualitativen Merkmalen mittels „N“ und bei quantitativen Merkmalen durch „\*“ auf die Anzahl der Patienten verwiesen, zu welchen Daten zum entsprechenden Parameter vorhanden waren. In Abbildungen wurde die Anzahl der einbezogenen Patienten stets angegeben. In den Kaplan-Meier-Analysen wurden Patienten, bei denen das untersuchte Ereignis (je nach Untersuchung: Rezidiv erlitten, GK-freie Remission erreicht oder DMARD-Therapie erfolgt) bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht auftrat, zensiert und in den Kurven durch „+“ kenntlich gemacht.

In Kapitel 3.4 wurden prädiktive Faktoren auf den Krankheitsverlauf mittels der binär-logistischen multivariaten Regressionsanalyse ermittelt. Dabei wurde der Einfluss der in Kapitel 2.2.4 aufgeführten klinischen, therapeutischen, epidemiologischen und diagnostischen Variablen der Erstmanifestation auf die drei Zielgrößen „mindestens ein Rezidiv erlitten“, „GK-Therapie fortlaufend“ und „kumulierte Prednisolondosis >4,9g“, welche sich auf das Ende des 15. Krankheitsmonats bezogen, untersucht. Für die Analyse wurden nur Patienten mit vollständigen Angaben hinsichtlich der aufgeführten Einflussfaktoren und Zielvariablen einbezogen, da die binär-logistische Regressionsanalyse vollständige Datensätze für die Analyse voraussetzt. Da das

Auftreten der Symptome maßgeblich von der Gefäßmanifestation und somit von dem sonographischen Befund abhängig ist und eine Augenmanifestation bei der Entscheidung der initialen GK-Dosis einen entscheidenden Faktor darstellt, erfolgte die multivariate Analyse der Einflussvariablen aufgrund des kausalen Zusammenhangs jeweils in zwei getrennten Modellen. Entsprechend wurde der unabhängige Einfluss der klinischen und therapeutischen Parameter getrennt von den epidemiologischen und diagnostischen Parametern auf die einzelnen Zielwerte in der multivariaten Regressionsanalyse untersucht. Zuvor erfolgte die univariate Betrachtung der Parameter, welche mit dem p-Wert angegeben wurden. Im Anschluss wurden die Variablen multivariat untersucht. Die Berechnung erfolgte zunächst schrittweise im Abbauverfahren mit der Maximum-Likelihood-Ratio. Im resultierenden Regressionsmodell wurde angegeben, welches relative Risiko das Vorliegen einer Einflussvariable für das Vorliegen der Zielvariable bedeutet. Neben dem relativen Risiko wurden zudem das 95%-CI sowie die Signifikanz aufgeführt, wobei nur Variablen mit  $p < 0,1$  dargestellt wurden. Anschließend wurde die Stabilität des Modells durch das Aufbauverfahren mit der Maximum-Likelihood-Ratio geprüft. Da eine hohe initiale GK-Dosis sinngemäß mit einer hohen kumulierten GK-Dosis einhergeht und eine Augenmanifestation ebenfalls eine hohe therapeutische GK-Dosierung zur Folge hat, wurden die Variablen „initiale GK-Dosis“ und „Befund Augen-Diagnostik“ bei der Untersuchung der Zielvariable „kumulierte Prednisolondosis  $>4,9\text{g}$ “ aufgrund des kausalen Zusammenhangs nicht einbezogen (s. Kapitel 3.4.3).

## ***2.4 Datenschutz***

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle auf einem passwortgeschützten Rechner des Immanuel-Krankenhauses Berlin-Buch erfasst und die Datensätze gemeinsam mit personenbezogenen Unterlagen und den erhobenen Sonographiebefunden mit einer Identifikationsnummer anonymisiert. Die Ethikkommission der Ärztekammer Berlin hat die Durchführung der Studie bewilligt (Ärztekammer Berlin – Eth.52/16).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung

Insgesamt wurden 360 Patienten in die vorliegende Arbeit einbezogen. Entsprechend den in Kapitel 2.2.1 definierten Kriterien wurden die Patienten nach ihrer Gefäßmanifestation in Gruppen zusammengefasst. Bei 141 (39,2%) Patienten ergab sich bei der sonographischen Untersuchung kein Anhalt auf eine extrakranielle Gefäßbeteiligung. Somit lag eine isoliert kraniale RZA vor und die Patienten wurden der Gruppe A zugeordnet. Die übrigen 219 (60,8%) Patienten zeigten in der sonographischen Untersuchung einen RZA-typischen Befund der extrakraniellen Gefäße und wurden zu der Gruppe B zusammengefasst. Es erfolgte eine weitere Unterteilung in die Subgruppen B1 und B2. Lag ebenfalls eine kraniale Manifestation zugrunde, die in der sonographischen oder histologischen Untersuchung nachgewiesen wurde, bestand eine extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung. Dies war bei 127 (35,3%) der Patienten der Fall, welche der Gruppe B1 zugeordnet wurden. Die 92 (25,6%) verbliebenen Patienten zeigten eine isoliert extrakranielle RZA ohne Anhalt auf eine kraniale Beteiligung und wurden zu der Gruppe B2 zusammengefasst.

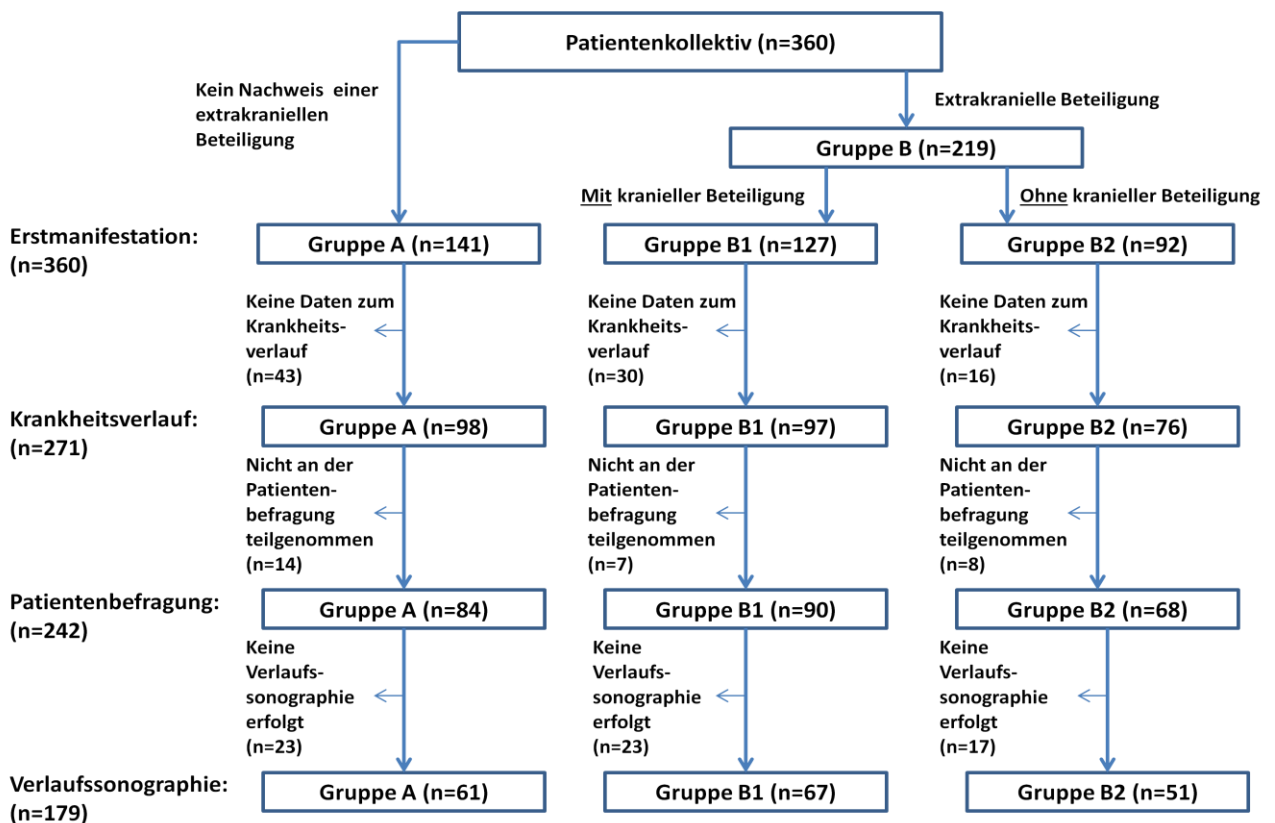


Abbildung 2: Darstellung der Studienpopulation. Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B: extrakranielle RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA

Wie die Abbildung 2 veranschaulicht, werden in der vorliegenden Arbeit die Patientengruppen A, B1 und B2 zum Zeitpunkt der Erstmanifestation, im Krankheitsverlauf und zum Zeitpunkt der Patientenbefragung bzw. der Verlaufssonographie untersucht. Zunächst wurde ermittelt, wie sich die Gruppen bei der Erstmanifestation (n=360) hinsichtlich klinischer und diagnostischer Parameter unterschieden (Kapitel 3.2). Bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden 271 (A, n=98; B1, n=97; B2, n=76) Patienten, zu denen vollständige Verlaufsdaten vorlagen bzw. im Rahmen der Datenakquisition zum Verlauf befragt werden konnten, einbezogen (Kapitel 3.3). Von diesen Patienten nahmen insgesamt 242 (A, n=84; B1, n=90; B2, n=68) an der Patientenbefragung teil und es wurde ermittelt, welche klinischen Unterschiede die Patienten im Langzeitverlauf aufwiesen (Kapitel 3.5). Bei 179 (A, n=61; B1, n=67; B2, n=51) der Patienten wurde zudem eine prospektive verlaufssonographische Untersuchung durchgeführt (Kapitel 3.6).

### 3.2 Erstmanifestation der Riesenzellarteriitis

In dem folgenden Kapitel werden epidemiologische, klinische und diagnostische Unterschiede zum Zeitpunkt der Diagnosebestätigung zwischen den Patientengruppen ermittelt. Dabei wird zwischen Patienten der isoliert kraniellen RZA (Gruppe A, n=141), Patienten mit einer extrakraniellen RZA mit kranialer Beteiligung (Gruppe B1, n=127) und Patienten mit einer isoliert extrakraniellen Beteiligung (Gruppe B2, n=92) unterschieden.

**Tabelle 3: Patientencharakteristika bei Diagnosestellung im Gruppenvergleich**

	Gesamt (n=360)	Gruppe A (n=141)	Gruppe B1 (n=127)	Gruppe B2 (n=92)	p-Wert
Alter, Jahre [MW (SD)]	71,4 (7,9)	73,5 (7,3)	71,4 (7,5)	68,3 (8,4)	<0,001
Geschlecht, weiblich [n (%)]	226 (62,8)	77 (54,6)	82 (64,6)	67 (72,8)	0,017
BMI, kg/m <sup>2</sup> [MW (SD)] *	24,8 (4,0)	25,3 (4,4)	24,4 (4,1)	24,6 (3,2)	0,274
Symptombdauer, Wochen [MW (SD)] **	21,1 (44,9)	10,1 (17,8)	21,2 (46,6)	38,4 (63,6)	<0,001

Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzungen: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index

\*n=239 (A, n=90; B1, n=83; B2, n=66), \*\*n=355 (A, n=141; B1, n=125; B2, n=89)

Die Tabelle 3 veranschaulicht die Patientencharakteristika der drei Gruppen bei der Diagnosestellung. Patienten der Gruppe A waren mit einem mittleren Alter von 73,5 Jahren bei der Diagnosestellung am ältesten und wiesen den geringsten Anteil weiblicher Patienten (54,6%) auf. Hingegen war die Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung im Mittel von 10,1



Wochen in dieser Gruppe am kürzesten. Die Patienten der extrakraniellen RZA, insbesondere die der Gruppe B2 waren im Mittel jünger (68,3 Jahre), Frauen stärker repräsentiert (72,8%) und wiesen im Mittel die längste Symptombdauer bis zur Diagnosestellung auf (38,4 Wochen). Hinsichtlich des Alters ( $p < 0,001$ ), der Geschlechterverteilung ( $p = 0,017$ ) und der Symptombdauer bis zur Diagnosestellung ( $p < 0,001$ ) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Der BMI unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen und betrug im Gesamtkollektiv im Mittel  $24,8 \text{ kg/m}^2$ .

Die Tabelle 4 veranschaulicht die klinischen Manifestationen und die diagnostisch nachgewiesenen Veränderungen in den Patientengruppen.

**Tabelle 4: Klinische Manifestationen bei Diagnosestellung im Gruppenvergleich**

	Gesamt (n=360)	Gruppe A (n=141)	Gruppe B1 (n=127)	Gruppe B2 (n=92)	p-Wert
<b>Klinische Manifestationen</b>					
Kopfschmerzen [n/N (%)]	237/358 (66,2)	112/141 (79,4)	95/125 (76,0)	30/92 (32,6)	<0,001
Kieferclaudicatio [n/N (%)]	155/358 (43,3)	73/141 (51,8)	66/125 (52,8)	16/92 (17,4)	<0,001
Abnorme Temporalarterie [n/N (%)]	173/358 (48,3)	93/141 (66,0)	77/126 (61,1)	3/91 (3,3)	<0,001
Armclaudicatio [n/N (%)]	39/273 (14,3)	0/98 (0,0)	15/97 (15,5)	24/78 (30,8)	<0,001
Polymyalgia rheumatica [n/N (%)]	211/360 (58,6)	68/141 (48,2)	81/127 (63,8)	62/92 (67,4)	0,005
Körpergewichtsverlust [n/N (%)]	213/347 (61,4)	77/138 (55,8)	82/124 (66,1)	54/85 (63,5)	0,206
Fieber [n/N (%)]	54/276 (19,6)	19/98 (19,4)	18/99 (18,2)	17/79 (21,5)	0,855
Nachtschweiß [n/N (%)]	126/263 (47,9)	31/86 (36,0)	56/99 (56,6)	39/78 (50,0)	0,019
Abgeschlagenheit [n/N (%)]	225/279 (80,6)	73/95 (76,8)	89/105 (84,8)	63/79 (79,7)	0,357
<b>Diagnostik</b>					
≥3 positive ACR-Kriterien [n/N (%)]	240/346 (69,4)	116/137 (84,7)	101/121 (83,5)	23/88 (26,1)	<0,001
Augenmanifestation [n/N (%)]	78/360 (21,7)	43/141 (30,5)	28/127 (22,0)	7/92 (7,6)	<0,001
AION [n/N (%)]	40/360 (11,1)	24/141 (17,0)	15/127 (11,8)	1/92 (1,1)	0,001
BSG, mm/h [MW (SD)] *	75,4 (25,6)	73,7 (25,5)	79,1 (24,4)	72,8 (27,2)	0,163
CRP, mg/l [MW (SD)] **	90,5 (64,9)	93,4 (65,5)	91,2 (57,3)	85,3 (73,1)	0,676
Anämie [n/N (%)]	119/183 (65,0)	35/64 (54,7)	44/64 (68,8)	40/55 (72,7)	0,089
<b>Therapie vor der sonographischen Erstuntersuchung</b>					
GK-Therapie >7 Tage zuvor [n/N (%)]	101/360 (28,1)	29/141 (20,6)	35/127 (27,6)	37/92 (40,2)	0,005

Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzungen: ACR: American College of Rheumatology, AION: anteriore ischämische Optikusneuropathie, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, GK: Glukokortikoid

\*n=312 (A, n=126; B1, n=112; B2, n=74), \*\*n=308 (A, n=122; B1, n=104; B2, n=82)

Verglichen mit Patienten der Gruppe B2 wiesen Patienten der Gruppe A und B1 signifikant häufiger kraniale Manifestationen, wie Kopfschmerzen (79,4 vs. 76,0 vs. 32,6%;  $p < 0,001$ ), Kieferclaudicatio (51,8 vs. 52,8 vs. 17,4%;  $p < 0,001$ ) und eine abnorme AT (66,0 vs. 61,1 vs.

3,3%;  $p < 0,001$ ) auf. Umgekehrt verhielt es sich bei dem Auftreten extrakranieller Symptome. Eine Claudicatio der oberen Extremität wurde von 30,8% der Gruppe B2 und 15,5% der Gruppe B1 beschrieben. Kein Patient der Gruppe A wies diese Symptomatik auf. Der Gruppenunterschied war signifikant ( $p < 0,001$ ). PMR-Symptomatik war mit bis zu 67,4% bei der Gruppe B2, gefolgt von der Gruppe B1 mit 63,8% häufiger vorhanden als in der Gruppe A mit 48,2%, wodurch ein statistisch signifikanter Unterschied von  $p = 0,005$  resultierte. Nachtschweiß trat bei 50,0% der Patienten der Gruppe B1 und bei 56,6% der Gruppe B2 auf und war somit signifikant häufiger vorhanden als bei Patienten der Gruppe A mit 36,0% ( $p = 0,019$ ). Das Auftreten weiterer Allgemeinsymptome unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. So beschrieben im Gesamtkollektiv 61,4% der Patienten einen KG-Verlust, 19,6% Fieber und 80,6% Abgeschlagenheit. Patienten der Gruppe A (84,7%) und der Gruppe B1 (83,5%) erfüllten häufiger mindestens drei ACR-Kriterien als Patienten der Gruppe B2 (26,1%), wodurch ein signifikanter Unterschied resultierte ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus konnten bei Patienten der Gruppe A und B1 häufiger Augenmanifestationen nachgewiesen werden als bei Patienten der Gruppe B2 (30,5 vs. 22,0 vs. 7,6%;  $p < 0,001$ ). Häufigste Augenmanifestation stellte die AION dar. Patienten der Gruppe A erlitten zu 17,0% und Patienten der Gruppe B1 zu 11,8% eine AION. Lediglich ein (1,1%) Patient der Gruppe B2 entwickelte die genannte Augenmanifestation. Es ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied von  $p = 0,001$ . Hinsichtlich der laborchemischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die mittlere BSG des Gesamtkollektivs betrug 75,4mm/h und das mittlere CRP 90,5mg/l. Insgesamt entwickelten 65,0% der Patienten eine Anämie. 28,1% des Gesamtkollektivs wurden  $>7$  Tage vor der sonographischen Erstuntersuchung aufgrund der RZA oder einer anderen Grunderkrankung mit GK therapiert, was bei Patienten der Gruppe B2 (40,2%) häufiger der Fall war als bei Patienten der Gruppe A (20,6%) und B2 (27,6%). Es resultierte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,005$ ).

Die Tabelle 5 veranschaulicht die sonographischen Befunde der kraniellen und extrakraniellen Arterien sowie die histologischen Ergebnisse der TAB bei der Diagnosestellung in den jeweiligen Patientengruppen. Ein Patient wies eine Beteiligung der entsprechenden Gefäße auf, wenn sich mindestens einseitig eine vaskulitische Veränderung zeigte. Zur besseren Übersicht wurde die Beteiligung einiger Gefäße bzw. ihrer Äste (AT, A. carotis, Beinarterien) zusammengefasst dargestellt (s. Kapitel 2.2.1).

**Tabelle 5: Sonographische und histologische Befunde bei Diagnosestellung im Gruppenvergleich**

	<b>Gesamt</b> (n=360)	<b>Gruppe A</b> (n=141)	<b>Gruppe B1</b> (n=127)	<b>Gruppe B2</b> (n=92)
<b>Uni-/bilaterale vaskulitische Veränderung kranieller Gefäße in der FKDS</b>				
A. temporalis [n/N (%)]	242/360 (67,2)	127/141 (90,1)	115/127 (90,6)	0/92 (0,0)
A. facialis [n/N (%)]	62/126 (49,2)	24/61 (39,3)	38/50 (76,0)	0/15 (0,0)
A. occipitalis [n/N (%)]	28/63 (44,4)	12/25 (48,0)	16/26 (61,5)	0/12 (0,0)
<b>Befund der Temporalarterienbiopsie</b>				
Histologischer Vaskulitisnachweis [n/N (%)]	39/61 (63,9)	22/37 (59,5)	17/20 (85,0)	0/4 (0,0)
<b>Uni-/bilaterale vaskulitische Veränderung extrakranieller Gefäße in der FKDS</b>				
A. axillaris [n/N (%)]	183/360 (50,8)	0/141 (0,0)	98/127 (77,2)	85/92 (92,4)
A. subclavia [n/N (%)]	80/237 (33,8)	0/73 (0,0)	33/88 (37,5)	47/76 (61,8)
A. carotis [n/N (%)]	64/236 (27,1)	0/74 (0,0)	31/90 (34,4)	33/72 (45,8)
A. vertebralis [n/N (%)]	47/199 (23,6)	0/64 (0,0)	41/79 (51,9)	6/56 (10,7)
Aorta abdominalis [n/N (%)]	16/50 (32,0)	0/5 (0,0)	10/21 (47,6)	6/24 (25,0)
Beinarterien [n/N (%)]	28/44 (63,6)	0/6 (0,0)	11/15 (73,3)	17/23 (73,9)

*Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. N stellt die Patientenzahl dar, bei denen eine entsprechende sonographische bzw. histologische Untersuchung durchgeführt wurde, n zeigt die Patientenzahl mit einer uni-/bilateralen Beteiligung der Gefäße in der farbkodierten Duplexsonographie bzw. Histologie. Verwendete Abkürzungen: FKDS: farbkodierte Duplexsonographie, A.: Arteria*

Die AT wurde bei allen 360 Patienten untersucht und stellte die am häufigsten betroffene Arterie der kraniellen Gefäße dar. In den Patientengruppen mit einer kraniellen Gefäßbeteiligung war ein vaskulitischer Befall in der Gruppe A zu 90,1% und in der Gruppe B1 zu 90,6% nachweisbar. Bezogen auf das Gesamtkollektiv war die AT in 67,2% der Fälle betroffen. Die am zweithäufigsten untersuchte kraniale Arterie stellte die A. facialis mit 126 Untersuchungen dar, die zu 49,2% einen pathologischen Befund zeigte. Die A. occipitalis war bei 44,4% der 63 sonographisch untersuchten Patienten betroffen. Insgesamt ergab sich bei lediglich 11 (7,8%) der 141 Patienten der Gruppe A und 9 (7,1%) der 127 Patienten der Gruppe B1 sonographisch kein Anhalt auf eine vaskulitische Beteiligung der kraniellen Arterien (AT, A. facialis, A. occipitalis). Eine TAB wurde bei insgesamt 61 Patienten durchgeführt. Bei 63,9% der Patienten zeigte sich histologisch ein RZA-typischer Befund.

Von den extrakraniellen Arterien stellte die AAX das am häufigsten sonographisch untersuchte Gefäß dar, welches bei allen 360 Patienten bei Erstdiagnose untersucht wurde. Im Gesamtkollektiv war in etwas über der Hälfte der Fälle (50,8%) eine vaskulitische Veränderung auszumachen. In den Patientengruppen B1 und B2 zeigte sich bei 77,2 und 92,4% eine pathologische Beteiligung. Das zweithäufigste untersuchte extrakranielle Gefäß war die A.

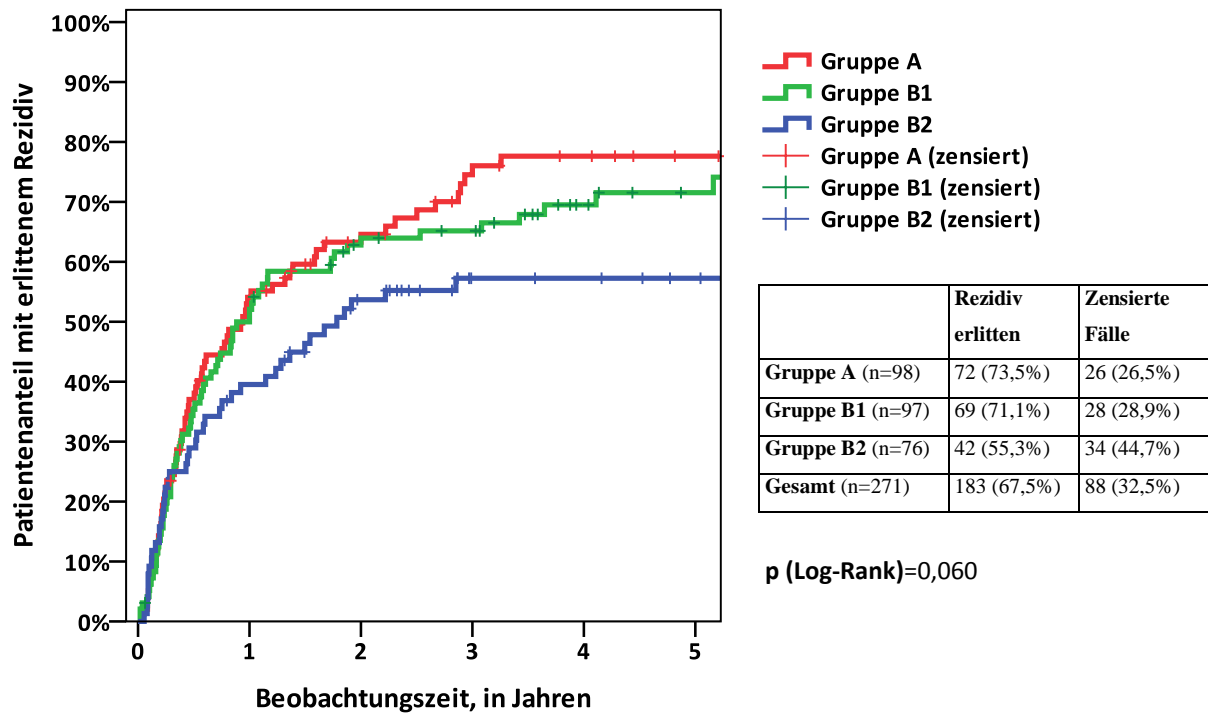
subclavia, bei der in etwa einem Drittel (33,8%) der 237 untersuchten Patienten eine Vaskulitis detektiert werden konnte. Von den 236 untersuchten Patienten war in 27,1% der Fälle ein Befall der A. carotis auszumachen. Eine vaskulitische Veränderung der A. vertebralis konnte bei 23,6% der 199 Patienten nachgewiesen werden. Die Aorta abdominalis und die der Beinarterien stellten mit 50 bzw. 44 untersuchten Patienten die am wenigsten untersuchten Gefäßregionen dar. Dabei zeigte sich bei der Aorta abdominalis bei etwa einem Drittel (32,0%) und im Bereich der Beinarterien bei 63,6% eine vaskulitische Veränderung.

### ***3.3 Krankheitsverlauf***

Von 271 (75,3%) der ursprünglich 360 Patienten konnte der Krankheitsverlauf im Rahmen der Datenakquisition ermittelt werden. Die Beobachtungszeit betrug in der Gruppe A (n=98) im Mittel 52,1 Monate (SD: 29,8 Monate), in der Gruppe B1 (n=97) im Mittel 57,9 Monate (SD: 33,8 Monate) und in der Gruppe B2 (n=76) im Mittel 60,5 Monate (SD: 37,3 Monate) ohne dabei einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuzeigen ( $p=0,232$ ). Im folgenden Kapitel wird untersucht, ob Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven und der immunsuppressiven Therapie zwischen den Patientengruppen bestanden.

#### ***3.3.1 Rezidive***

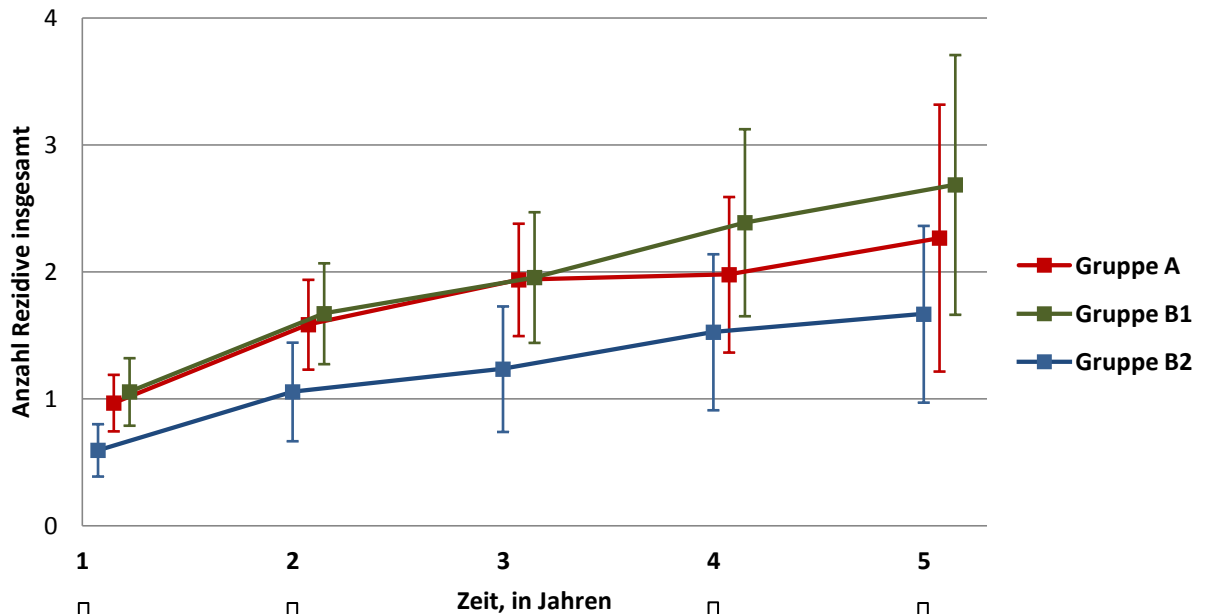
Die Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung 3 zeigt den Anteil der Patienten im Gruppenvergleich, welche im zeitlichen Verlauf das erste Rezidiv erlitten.



**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse zum Rezidivauftreten im Gruppenvergleich.** In der Kaplan-Meier-Kurve wird der Verlauf innerhalb der ersten fünf Krankheitsjahre dargestellt. Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA

Insgesamt waren bei 183 (67,5%) der 271 untersuchten Patienten ein oder mehrere Rezidive zu verzeichnen. Dabei erlitten Patienten der Gruppe A (73,5%) und B1 (71,1%) ähnlich häufig Rezidive. Bei Patienten der Gruppe B2 traten Rezidive zum geringsten Anteil auf (55,3%). Die Kaplan-Meier-Analyse ergab, dass es bei dem medianen Patientenanteil der Gruppe A (11,3 Monate, SD: 2,3 Monate) und der Gruppe B1 (12,0 Monate, SD: 2,0 Monate) früher zum ersten Rezidiv kam als bei Patienten der Gruppe B2 (21,4 Monate, SD: 5,8 Monate). Zwar traten Rezidive zum geringsten Anteil und zeitlich später bei Patienten der Gruppe B2 auf, doch waren die Gruppenunterschiede in der Log-Rank-Untersuchung statistisch nicht signifikant ( $p=0,060$ ).

Die Abbildung 4 veranschaulicht die Anzahl der erlittenen Rezidive innerhalb der ersten fünf Krankheitsjahre in jährlichen Abständen. Die Rezidivanzahl ist mit dem MW und mit dem 95%-CI dargestellt. Bereits vor Ende des ersten Therapiejahres waren sechs (A, n=3; B1, n=2; B2, n=1) Patienten verstorben. Zu neun (A, n=4; B1, n=4; B2, n=1) Patienten konnte die genaue Anzahl der Rezidive nicht ermittelt werden.



	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Gesamt</b>	n=256	n=220	n=179	n=134	n=98
MW (95%-CI)	0,9 (0,8 – 1,0)	1,5 (1,2 – 1,7)	1,8 (1,5 – 2,0)	2,0 (1,6 – 2,4)	2,2 (1,7 – 2,7)
<b>Gruppe A</b>	n=91	n=77	n=64	n=45	n=30
MW (95%-CI)	1,0 (0,7 – 1,2)	1,6 (1,2 – 1,9)	1,9 (1,5 – 2,4)	2,0 (1,4 – 2,6)	2,3 (1,2 – 3,3)
<b>Gruppe B1</b>	n=91	n=79	n=68	n=49	n=35
MW (95%-CI)	1,1 (0,8 – 1,3)	1,7 (1,3 – 2,1)	2,0 (1,4 – 2,5)	2,4 (1,7 – 3,1)	2,7 (1,7 – 3,7)
<b>Gruppe B2</b>	n=74	n=64	n=47	n=40	n=33
MW (95%-CI)	0,6 (0,4 – 0,8)	1,0 (0,7 – 1,4)	1,2 (0,7 – 1,7)	1,5 (0,9 – 2,1)	1,7 (1,0 – 2,4)
<b>p-Wert</b>	<b>0,022</b>	<b>0,035</b>	0,089	0,192	0,281

**Abbildung 4: Darstellung der kumulierten Rezidivanzahl im Krankheitsverlauf im Gruppenvergleich.** Die Anzahl der Rezidive ist durch ein Liniendiagramm mit Mittelwert und dem 95%-Konfidenzintervall in jährlichen Abständen der ersten fünf Jahre dargestellt. Unterhalb sind die Mittelwerte und die 95%-Konfidenzintervalle der Rezidivanzahl, die Patientenzahl (n) und p-Werte tabellarisch aufgeführt. Gruppe A: isoliert kranielle RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzungen: MW: Mittelwert, CI: Konfidenzintervall

Ende des ersten Krankheitsjahres erlitten Patienten der Gruppe B2 (MW: 0,6) weniger Rezidive als Patienten der Gruppe A (MW: 1,0) und der Gruppe B1 (MW: 1,1). Es resultierte ein signifikanter Gruppenunterschied ( $p=0,022$ ). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich Ende des Folgejahres, bei denen Patienten der Gruppe B2 im Mittel 1,0 Rezidive erlitten, was signifikant geringer war als bei Patienten der Gruppe A mit 1,6 und der Gruppe B1 mit 1,7 erlittenen Rezidiven ( $p=0,035$ ). Die Post-Hoc-Analyse ergab für die ersten zwei Jahre signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe A und B2 (Jahr 1,  $p=0,032$ ; Jahr 2,  $p=0,036$ ) und der Gruppe B1 und B2 (Jahr 1,  $p=0,008$ ; Jahr 2,  $p=0,015$ ). Ende des dritten Krankheitsjahres erlitten Patienten der Gruppe A (MW: 1,9) und B1 (MW: 2,0) ebenfalls mehr Rezidive als Patienten der

Gruppe B2 (MW: 1,2), doch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,089$ ). Ebenso ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für das vierte ( $p=0,192$ ) und fünfte ( $p=0,281$ ) Jahr, bei denen Patienten der Gruppe B1 im Mittel die höchste und Patienten der Gruppe B2 die geringste Anzahl an Rezidiven aufwiesen.

Um zu ermitteln, welche klinischen Manifestationen zum Zeitpunkt der Rezidive auftraten, wurden in der folgenden Untersuchung nur die 183 Patienten (A,  $n=72$ ; B1,  $n=69$ ; B2,  $n=42$ ) einbezogen, die im Gesamtverlauf ein oder mehrere Rezidive erlitten (s. Abbildung 3). Die entsprechenden Manifestationen, die bei mindestens einem Rezidiv auftraten, sind in der Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Klinisches Bild der Rezidivmanifestation im Gruppenvergleich**

	Gesamt (n=183)	Gruppe A (n=72)	Gruppe B1 (n=69)	Gruppe B2 (n=42)	p-Wert
<b>Kranielle Manifestationen</b>					
Kopfschmerzen [n (%)]	89 (48,6)	43 (59,7)	32 (46,4)	14 (33,3)	<b>0,022</b>
Kieferclaudicatio [n (%)]	23 (12,6)	11 (15,3)	9 (13,0)	3 (7,1)	0,445
Abnorme Temporalarterie [n (%)]	26 (14,2)	18 (25,0)	8 (11,6)	0 (0,0)	<b>0,001</b>
Augenmanifestation [n (%)]	11 (6,0)	4 (5,6)	5 (7,2)	2 (4,8)	0,855
<b>Extrakranielle Manifestationen</b>					
Armclaudicatio [n (%)]	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	0,193
PMR-Beschwerden [n (%)]	106 (57,9)	39 (54,2)	42 (60,9)	25 (59,5)	0,702
<b>Allgemeinsymptome</b>					
Körpergewichtsverlust [n (%)]	21 (11,5)	8 (11,1)	7 (10,1)	6 (14,3)	0,798
Fieber [n (%)]	15 (8,2)	8 (11,1)	3 (4,3)	4 (9,5)	0,369
Nachtschweiß [n (%)]	49 (26,8)	16 (22,2)	22 (31,9)	11 (26,2)	0,430
Abgeschlagenheit [n (%)]	103 (56,3)	35 (48,6)	46 (66,7)	22 (52,4)	0,082

*Es wurden ausschließlich Patienten mit mindestens einem erlittenen Rezidiv einbezogen. Die aufgeführten Manifestationen traten dabei bei einem oder mehreren Rezidiven während des Krankheitsverlaufs auf. Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzung: PMR: Polymyalgia rheumatica*

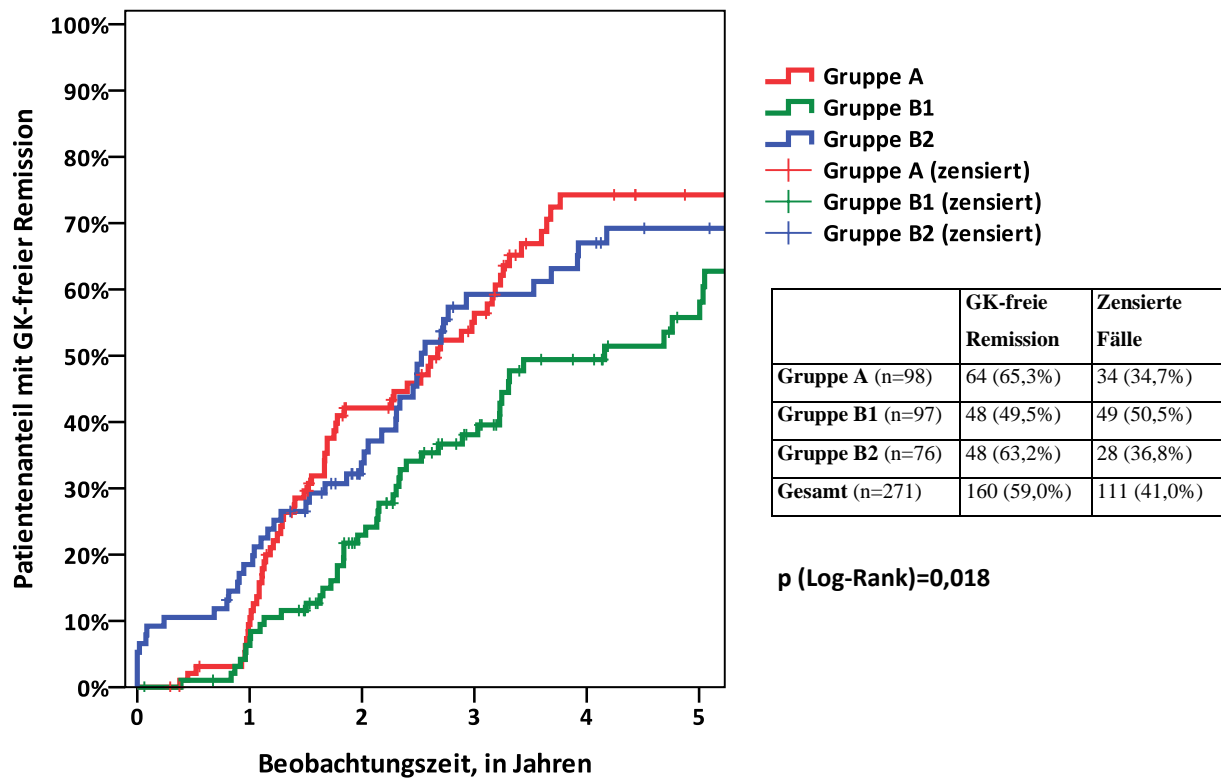
Hinsichtlich der kranialen Manifestationen traten Kopfschmerzen in allen Patientengruppen am häufigsten auf. Jene Symptomatik wurde häufiger von Patienten der Gruppe A (59,7%) und B1 (46,4%) beschrieben als von Patienten der Gruppe B2 (33,3%), wodurch ein signifikanter Gruppenunterschied resultierte ( $p=0,022$ ). Weitere kraniale Manifestationen, wie Kieferclaudicatio und eine abnorme AT wurden ebenfalls am häufigsten von Patienten der Gruppe A und am wenigsten von der Patientengruppe B2 beschrieben. Während sich für das Auftreten einer Kieferclaudicatio (A, 15,3%; B1, 13,0%; B2, 7,1%;  $p=0,445$ ) kein signifikanter

Unterschied ergab, zeigten Patienten der Gruppe A (25,0%) und B1 (11,6%) signifikant häufiger eine abnorme AT verglichen mit Patienten der Gruppe B2, in der die genannte Manifestation nicht als Rezidiv auftrat ( $p=0,001$ ). Augenmanifestationen traten insgesamt bei elf (6,0%) der Patienten mit Rezidiv auf. Dabei war die Diplopie die häufigste Augensymptomatik, die bei vier (5,5%) Patienten der Gruppe A, zwei (2,9%) Patienten der Gruppe B1 und einem (2,4%) Patienten der Gruppe B2 auftraten. Lediglich ein Patient (1,4%) der Gruppe B1 beschrieb Gesichtsfeldausfälle. Eine Amaurosis fugax trat jeweils bei einem Patienten der Gruppe B1 (1,4%) und B2 (2,4%) auf. Insgesamt kam es nur bei einem (1,4%) Patienten der Gruppe B1 zu einer AION als Rezidivmanifestation. Zwar waren Augenmanifestationen in der Gruppe B1 am häufigsten, doch ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p=0,855$ ). Eine Armclaudicatio trat im Verlauf nur bei zwei (2,9%) Patienten der Gruppe B1 auf, während die Symptomatik von keinem Patienten der anderen Gruppen beschrieben wurde. PMR als Rezidivmanifestation trat in den Patientengruppen ähnlich oft auf und wurde von 57,9% aller Patienten beschrieben, die mindestens ein Rezidiv erlitten. Abgeschlagenheit kam am häufigsten bei Patienten der Gruppe B1 vor, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied (A, 48,6%; B1, 66,7%; B2, 52,4%;  $p=0,082$ ). Hinsichtlich des Auftretens weiterer Allgemeinsymptome, wie KG-Verlust ( $p=0,798$ ), Fieber ( $p=0,369$ ) und Nachtschweiß ( $p=0,430$ ) ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt stellten in allen drei Patientengruppen PMR-Beschwerden, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen die drei häufigsten Rezidivmanifestationen dar, wobei die Gruppe A am häufigsten Kopfschmerzen, die Gruppe B1 am häufigsten Abgeschlagenheit und die Gruppe B2 am häufigsten PMR-Beschwerden entwickelte.

### ***3.3.2 Glukokortikoidtherapie***

In der Abbildung 5 veranschaulicht die Kaplan-Meier-Kurve, wie in Kapitel 2.3. beschrieben, die Anzahl an Patienten der jeweiligen Gruppen, welche im zeitlichen Verlauf eine GK-freie Remission erreichen konnten.





**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse zum Erreichen Glukokortikoid-freier Remissionen im Gruppenvergleich.** In der Kaplan-Meier-Kurve wird der Verlauf innerhalb der ersten fünf Krankheitsjahre dargestellt. Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzung: GK: Glukokortikoid

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab, dass der mediane Patientennanteil der Gruppe B2 (30,3 Monate, SD: 4,3 Monate) und Gruppe A (32,1 Monate, SD: 9,5 Monate) früher eine GK-freie Remission erreichen konnte als der entsprechende Patientennanteil der Gruppe B1 (49,9 Monate, SD: 2,5 Monate). Über den gesamten Zeitraum kam es bei ähnlich vielen Patienten der Gruppe A (65,3%) und B2 (63,2%) zu einer GK-freien Remission. Der Patientennanteil, welcher die GK-Therapie beenden konnte, war in der Gruppe B1 mit 49,5% am geringsten. Die Log-Rank-Untersuchung ergab einen signifikanten Gruppenunterschied ( $p=0,018$ ). In dem nachfolgenden Paarweise-Vergleich zeigte sich dabei ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe A und B1 ( $p=0,005$ ) sowie zwischen der Gruppe B1 und B2 ( $p=0,037$ ).

Die Tabelle 7 veranschaulicht, wie sich die Gruppen hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens unterschieden.

**Tabelle 7: Glukokortikoidtherapie im Gruppenvergleich**

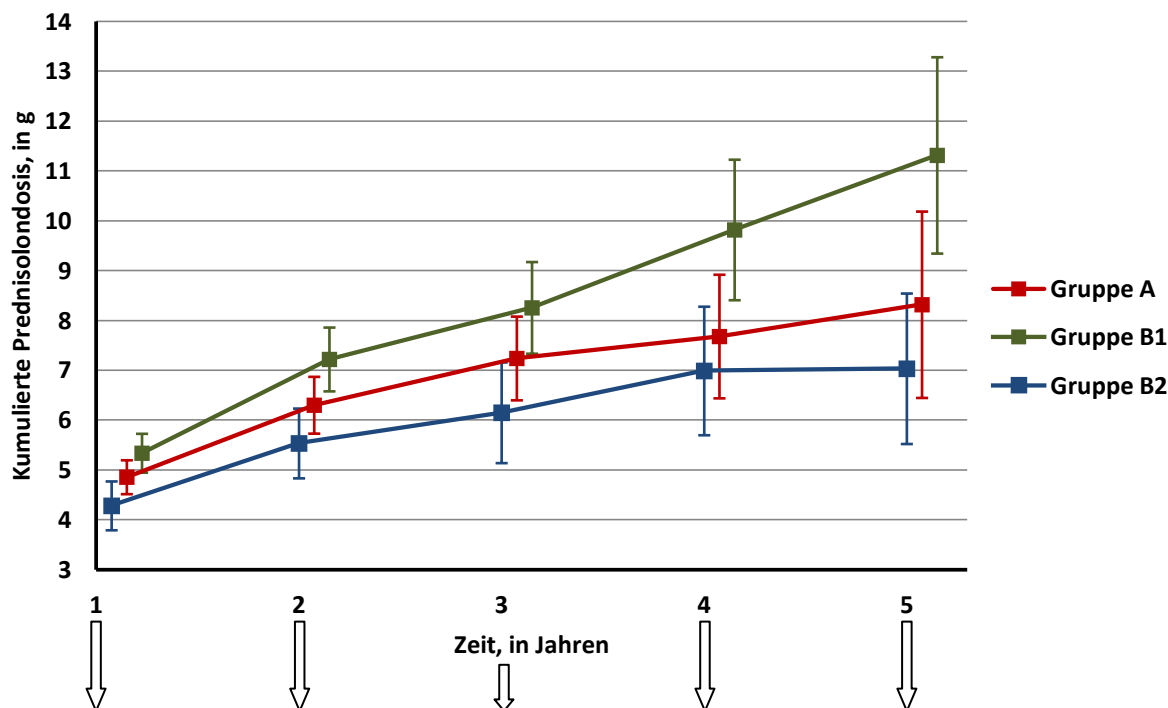
	<b>Gesamt</b> (n=271)	<b>Gruppe A</b> (n=98)	<b>Gruppe B1</b> (n=97)	<b>Gruppe B2</b> (n=76)	<b>p-Wert</b>
Intravenöse GK-Bolustherapie [n (%)]	30 (11,1)	14 (14,3)	12 (12,4)	4 (5,3)	0,150
Initiale orale Prednisolondosis, mg [MW (SD)] *	63,5 (21,8)	68,1 (20,9)	64,5 (18,3)	56,0 (25,6)	<b>0,002</b>
Dauer der GK-Therapie, Monate [MW (SD)] **	36,7 (29,3)	31,9 (25,4)	41,4 (31,0)	36,9 (31,3)	0,076
GK-Therapie bereits vor RZA-Therapie [n (%)]	37 (13,7)	10 (10,2)	11 (11,3)	16 (21,1)	0,084
Dauer der vorheriger GK-Therapie, Monate [MW (SD)] ***	31,3 (47,5)	36,6 (46,0)	28,7 (52,2)	29,8 (48,0)	0,921

*Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzung: GK: Glukokortikoid*

*\*n=264 (A, n=97; B1, n=96; B2, n=71), \*\*n=265 (A, n=97; B1, n=96; B2, n=72), \*\*\*n=37 (A, n=10; B1, n=11; B2, n=16)*

Insgesamt wurde bei 11,1% der Patienten eine i.v. Bolustherapie mit GK eingeleitet. Zwar wurden Patienten der Gruppe A (14,3%) und B1 (12,4%) häufiger i.v. mit einer Bolustherapie behandelt als Patienten der Gruppe B2 (5,3%), doch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ( $p=0,150$ ). Die initiale orale Prednisolondosis war bei Patienten der Gruppe A mit einer mittleren Dosis von 68,1mg und in der Gruppe B1 mit 64,5mg signifikant höher als bei Patienten der Gruppe B2 mit 56,0mg ( $p=0,002$ ). Im Mittel war die Dauer der GK-Therapie bei Patienten der Gruppe B1 länger als bei Patienten der Gruppe A und B2 ohne jedoch einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zu zeigen (A, MW: 31,9 Monate; B1, MW: 41,4 Monate; B2, MW: 36,9 Monate;  $p=0,076$ ). Patienten der Gruppe B2 (21,1%) wurden häufiger unmittelbar vor Beginn der immunsuppressiven RZA-Therapie aufgrund einer anderen Grunderkrankung mit GK therapiert als Patienten der Gruppe A (10,2%) und B1 (11,3%), doch waren die Gruppenunterschiede ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,084$ ). Dabei unterschied sich die Dauer der zuvor erfolgten GK-Therapie nicht wesentlich zwischen den Gruppen ( $p=0,921$ ).

In der folgenden Abbildung 6 wird die mittlere kumulierte Prednisolondosis mit dem entsprechenden 95%-CI über den Zeitraum der ersten fünf Jahre nach Beginn der GK-Therapie in jährlichen Abständen dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Dosierungen von i.v. Bolustherapien bei der Untersuchung nicht mit einberechnet (s. Kapitel 2.3). Bereits vor Ende des ersten Therapiejahres waren sechs (A, n=3; B1, n=2; B2, n=1) Patienten verstorben. Bei weiteren 20 (A, n=5; B1, n=8; B2, n=7) Patienten konnte die GK-Therapie aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht evaluiert werden.



<b>Gesamt</b>	n=245	n=210	n=170	n=125	n=91
MW (95%-CI)	4,9g (4,6 – 5,1g)	6,4g (6,0 – 6,8g)	7,4g (6,8 – 7,9g)	8,3g (7,4 – 9,1g)	9,0g (7,8 – 10,1g)
<b>Gruppe A</b>	n=90	n=76	n=62	n=43	n=29
MW (95%-CI)	4,9g (4,6 – 5,2g)	6,3g (5,8 – 6,8g)	7,2g (6,4 – 8,1g)	7,7g (6,5 – 8,9g)	8,3g (6,6 – 10,1g)
<b>Gruppe B1</b>	n=87	n=76	n=65	n=46	n=33
MW (95%-CI)	5,3g (4,9 – 5,8g)	7,2g (6,5 – 7,9g)	8,3g (7,2 – 9,3g)	9,8g (8,2 – 11,5g)	11,3g (9,0 – 13,7g)
<b>Gruppe B2</b>	n=68	n=58	n=43	n=36	n=29
MW (95%-CI)	4,3g (3,8 – 4,8g)	5,5g (4,8 – 6,2g)	6,2g (5,1 – 7,2g)	7,0g (5,7 – 8,3g)	7,0g (5,5 – 8,5g)
<b>p-Wert</b>	<b>0,003</b>	<b>0,002</b>	<b>0,014</b>	<b>0,014</b>	<b>0,006</b>

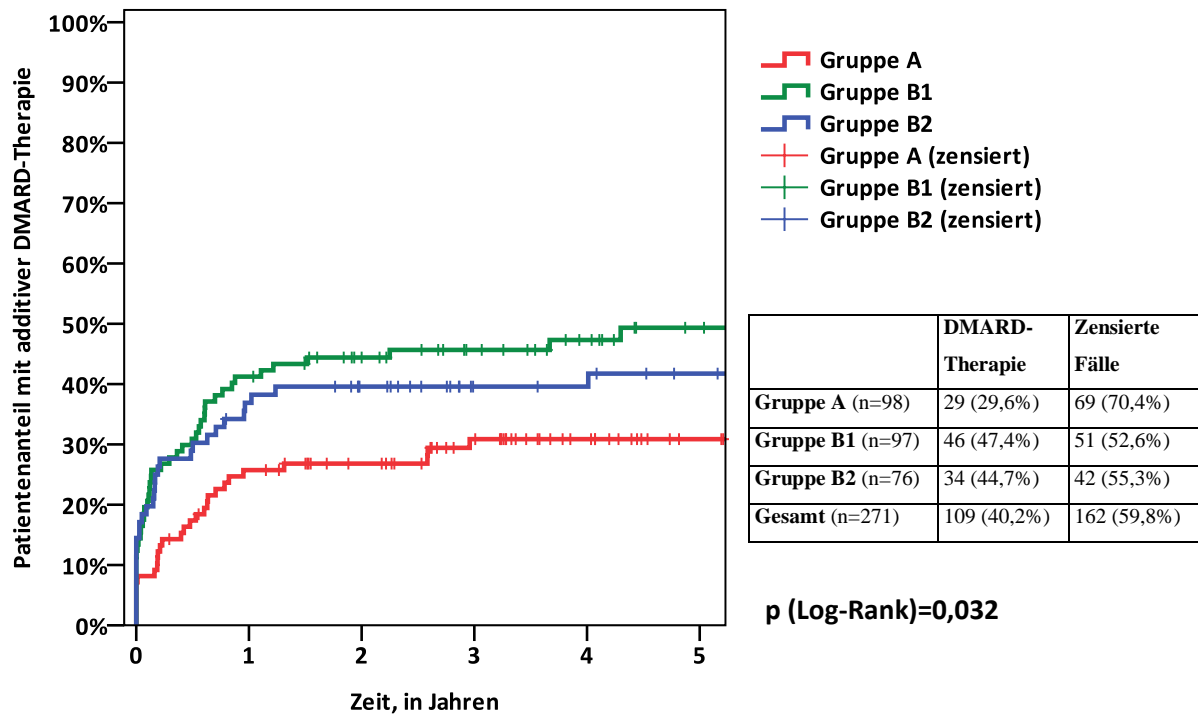
**Abbildung 6: Darstellung der kumulierten Prednisolondosis des Therapieverlaufs im Gruppenvergleich.** Die Gesamtdosis ist durch ein Liniendiagramm mit Mittelwert und dem 95%-Konfidenzintervall in jährlichen Abständen in den ersten fünf Jahren dargestellt. Unterhalb sind die Mittelwerte und die 95%-Konfidenzintervalle der Prednisolondosis, die Patientenzahl (n) und p-Werte tabellarisch aufgeführt. Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzungen: MW: Mittelwert, CI: Konfidenzintervall

Es zeigte sich, dass Patienten der Gruppe B2 in allen beobachteten Zeitintervallen die geringste und Patienten der Gruppe B1 die höchste eingenommene Prednisolongesamtdosis aufwiesen. Ende des ersten Jahres betrug die kumulierte Prednisolondosis bei Patienten der Gruppe B2 im Mittel 4,3g und war somit geringer als die kumulierte Gesamtdosis der Gruppe A mit 4,9g und der Gruppe B1 mit 5,3g. Es resultierte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,003$ ). Im Folgejahr zeigten Patienten der Gruppe B2 mit einer mittleren Dosis von 5,5g, als auch Patienten der Gruppe A mit 6,3g eine geringere Gesamtdosis als Patienten der Gruppe B1 (MW: 7,2g). Für diesen Zeitpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,002$ ). Ende des dritten

Jahres war eine mittlere Prednisolondosis bei Patienten der Gruppe B2 von 6,2g, bei Patienten der Gruppe A von 7,2g und bei Patienten der Gruppe B1 von 8,3g zu verzeichnen, was ebenfalls einen signifikanten Gruppenunterschied zur Folge hatte ( $p=0,014$ ). Verglichen mit der Gruppe B1 mit einer mittleren Dosis von 9,8g wiesen Patienten der Gruppe A (MW: 7,7g) und der Gruppe B2 (MW: 7,0g) ebenfalls nach dem vierten Krankheitsjahr eine geringere Kumulativdosis auf. Der Gruppenunterschied war mit  $p=0,014$  signifikant. Auch zum Ende des fünften Therapiejahres ergab sich eine signifikant höhere kumulierte GK-Dosis bei Patienten der Gruppe B1, verglichen mit Patienten der Gruppe A und B2 (A, MW: 8,3g; B1, MW: 11,3g; B2, MW: 7,0g;  $p=0,006$ ). Anhand der Post-Hoc-Analyse konnte festgestellt werden, dass in jedem Zeitintervall statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe B1 und Gruppe B2 zu verzeichnen waren (Jahr 1,  $p=0,001$ ; Jahr 2,  $p<0,001$ ; Jahr 3,  $p=0,004$ ; Jahr 4,  $p=0,006$ ; Jahr 5,  $p=0,002$ ). Zudem konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe A und B1 zum Ende des zweiten ( $p=0,039$ ), vierten ( $p=0,029$ ) und fünften ( $p=0,028$ ) Behandlungsjahres nachgewiesen werden. Zwischen der Gruppe A und B2 kam es in allen beobachteten Zeitpunkten zu keinem statistisch relevanten Unterschied, obgleich Patienten der Gruppe A zu jedem Jahresende eine höhere mittlere Gesamtdosis aufwiesen.

### ***3.3.3 Immunsuppressive Therapie mit Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs***

Im Rahmen der RZA erhielten einige Patienten zur Einsparung von GK eine additive DMARD-Therapie. Die Abbildung 7 visualisiert in der Kaplan-Meier-Kurve den zeitlichen Verlauf erfolgter DMARD-Therapien im Gruppenvergleich.



**Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse zum Einsatz von Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs während des Therapieverlaufs im Gruppenvergleich.** In der Kaplan-Meier-Kurve wird der Verlauf innerhalb der ersten fünf Therapiejahre dargestellt. Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzung: DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug

Insgesamt erfolgte bei 109 (40,2%) der 271 Patienten der Einsatz eines oder mehrerer DMARD. Patienten der Gruppe B1 (47,4%) wurden am häufigsten mit einer entsprechenden immunsuppressiven Therapie behandelt, gefolgt von Patienten der Gruppe B2 mit einem Anteil von 44,7%. Während des Krankheitsverlaufs wurden Patienten der Gruppe A zum geringsten Anteil mit DMARD therapiert (29,6%). In der Log-Rank-Analyse ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied von  $p=0,032$ . Der nachfolgende Paarweise-Test zeigte dabei lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe A und B1 ( $p=0,009$ ). Die häufigsten DMARD-Applikationen erfolgten innerhalb des ersten Jahres, in welchem bei 25 (86,2%) der 29 behandelten Patienten der Gruppe A, 40 (87,0%) der 46 behandelten Patienten der Gruppe B1 und 28 (82,4%) der 34 behandelten Patienten der Gruppe B2 die DMARD-Therapie initiiert wurde.

Die Tabelle 8 veranschaulicht, welche DMARD im Krankheitsverlauf appliziert wurden.

**Tabelle 8: Therapie mit Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs im Gruppenvergleich**

	Gesamt (n=271)	Gruppe A (n=98)	Gruppe B1 (n=97)	Gruppe B2 (n=76)	p-Wert
Methotrexat [n (%)]	102 (37,6)	28 (28,6)	45 (46,4)	29 (38,2)	<b>0,037</b>
Azathioprin [n (%)]	17 (6,3)	3 (3,1)	7 (7,2)	7 (9,2)	0,180
Leflunomid [n (%)]	9 (3,3)	1 (1,0)	5 (5,2)	3 (3,9)	0,269
Cyclophosphamid [n (%)]	7 (2,6)	1 (1,0)	4 (4,1)	2 (2,6)	0,347
Tocilizumab [n (%)]	3 (1,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	0,282

*Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA*

Das am häufigsten applizierte DMARD stellte MTX dar, das bei 102 (37,6%) aller 271 Patienten eingesetzt wurde (A, 28,6%; B1, 46,4%; B2, 38,2%;  $p=0,037$ ). Darüber hinaus wurden 17 (6,3%) Patienten mit Azathioprin, neun (3,3%) Patienten mit Leflunomid, sieben (2,6%) Patienten mit Cyclophosphamid und drei (1,1%) Patienten mit Tocilizumab behandelt. Bezogen auf die 109 Patienten, welche eine DMARD-Therapie erhielten, wurde eine MTX-Therapie entsprechend bei 93,6% der Patienten eingeleitet.

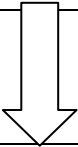
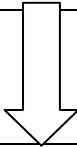
### **3.4 Prognosefaktoren zum Therapie- und Krankheitsverlauf**

Im folgenden Kapitel wird mittels der binär-logistischen Regressionsanalyse ermittelt, welche Parameter bei der Erstmanifestation mit einem prognostisch ungünstigeren Therapie- bzw. Krankheitsverlauf assoziiert sind. Dabei wird der Einfluss der in Kapitel 2.2.4 dargestellten klinischen, therapeutischen, epidemiologischen und diagnostischen Variablen auf das Rezidivauftreten, die Dauer der GK-Therapie und die kumulierte GK-Dosis ermittelt. Die Zielgrößen beziehen sich dabei auf das Ende des 15. Krankheitsmonats (vgl. Kapitel 2.2.4). Alle Patienten mit einem vollständigen Datensatz ( $n=188$ ) wurden in der folgenden Untersuchung eingeschlossen. Um die kumulierte GK-Dosis als Zielgröße zu definieren, wurde die mediane kumulierte Prednisolondosis der einbezogenen Patienten zum Ende des 15. Krankheitsmonats berechnet, wobei die Dosis der i.v. GK-Bolustherapien nicht einbezogen wurde (vgl. Kapitel 2.2.4). Anhand des resultierenden Medians (4,9g) wurden Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, bei der eine Gruppe eine höhere Prednisolondosis als 4,9g und die andere Gruppe eine entsprechend geringere Kumulativdosis von 4,9g oder weniger verzeichnete. Wie im Kapitel 2.3 des Methodikteils beschrieben, wird nach der univariaten Bewertung der Einfluss von klinischen und therapeutischen Variablen getrennt von den epidemiologischen und diagnostischen Variablen auf die drei Zielgrößen „mindestens ein Rezidiv erlitten“ (Kapitel 3.4.1), „GK-

Therapie fortlaufend“ (Kapitel 3.4.2) und „kumulierte Prednisolondosis >4,9g“ (Kapitel 3.4.3) in der multivariaten Untersuchung ermittelt.

### ***3.4.1 Multivariate Untersuchung prädiktiver Faktoren zum Rezidivaufreten***

Innerhalb der ersten 15 Monate nach Diagnosestellung erlitten 110 (58,5%) der 188 einbezogenen Patienten mindestens ein Rezidiv. Bei den übrigen 78 Patienten (41,5%) kam es zu keinem Rezidiv. Im Folgenden wird untersucht, welche Variablen der Erstmanifestation einen Einfluss auf das Rezidivaufreten im Krankheitsverlauf aufzeigen. Die Abbildung 8 veranschaulicht im oberen Abschnitt, ob signifikante Unterschiede bei Variablen der Erstmanifestation bei Patienten mit Rezidiven verglichen mit Patienten ohne Rezidiv (univariate Betrachtung) bestanden. Anschließend wurde der Einfluss von klinischen und therapeutischen Parametern in einem multivariaten Regressionsmodell (Modell 1A) und epidemiologische und diagnostische Parameter in einem separaten Regressionsmodell (Modell 1B) untersucht und im unteren Abschnitt dargestellt. Univariat zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von kraniellen klinischen Manifestationen ( $p=0,008$ ), des Einsatzes einer initialen DMARD-Therapie ( $p=0,039$ ) und des sonographischen Befunds der AT ( $p=0,023$ ). Die Ergebnisse der multivariaten Untersuchung werden in den folgenden Unterkapiteln beschrieben.

Modell 1A				Modell 1B			
<b>Klinische Manifestationen</b>		<b>Therapie</b>		<b>Epidemiologie</b>		<b>Diagnostik</b>	
Anzahl kranieller klinischer Manifestationen ( <b>p=0,008</b> )		Initiale GK-Dosis (p=0,325)		Alter (p=0,443)		Befund Sonographie AT ( <b>p=0,023</b> )	
Anzahl Allgemeinsymptome (p=0,813)		Zuvor erfolgte GK-Therapie (p=0,282)		Geschlecht (p=0,992)		Befund Sonographie AAX (p=0,166)	
PMR (p=0,948)		Initiale DMARD-Therapie ( <b>p=0,039</b> )				BSG-Wert (p=0,756)	
Armclaudicatio (p=0,238)						CRP-Wert (p=0,220)	
						Befund Augen-Diagnostik (p=0,370)	
							
<b>Rückwärtsverfahren (Likelihood-Quotient)</b> Zielgröße: Rezidiv(e) nach 15 Monaten erlitten							
Variable	rel. Risiko	95%-CI	p-Wert	Variable	rel. Risiko	95%-CI	p-Wert
<b>Anzahl kranieller klinischer Manifestationen</b>			<b>0,015</b>	<b>Sonographie AT (insgesamt)</b>			<b>0,025</b>
Keine (Referenzwert)				Normalbefund (Referenzwert)			
1 Manifestation	3,1	1,3 – 7,5	<b>0,012</b>	Wandschwellung	1,9	1,0 – 3,7	0,065
2 Manifestationen	3,3	1,4 – 7,7	<b>0,007</b>	Stenose/Okklusion	2,8	1,3 – 6,1	<b>0,010</b>
3 Manifestationen	3,0	1,3 – 6,7	<b>0,009</b>				
<b>Initiale DMARD-Therapie</b>	0,5	0,2 – 1,1	0,071				

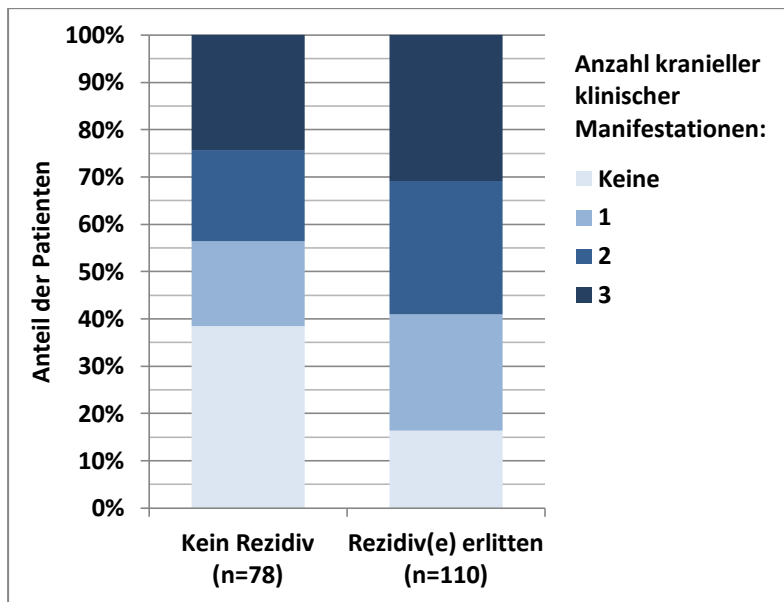
**Abbildung 8: Uni- und multivariate Betrachtung von Einflussfaktoren für das Rezidivaufreten.** Im oberen Abschnitt (oberhalb der Pfeile) ist die univariate Signifikanzberechnung der einzelnen Parameter bei Erstdiagnose zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv innerhalb der ersten 15 Monate aufgeführt. Bei der logistischen Regressionsanalyse werden die klinischen und therapeutischen Parameter (Modell 1A) getrennt von den epidemiologischen und diagnostischen Parametern (Modell 1B) im Rückwärtsverfahren untersucht. Unterhalb der Pfeile sind die berechneten Einflussgrößen der beiden Modelle aufgeführt. Das relative Risiko bezieht sich darauf ein oder mehrere Rezidive innerhalb der ersten 15 Monate zu erleiden. Einbezogene Fälle: n=188 (Patienten mit Rezidiv, n=110; Patienten ohne Rezidiv, n=78). Verwendete Abkürzungen: GK: Glukokortikoid, DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, AT: Arteria. temporalis, AAX: Arteria. axillaris, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, rel.: relatives, CI: Konfidenzintervall

### 3.4.1.1 Einfluss klinischer und therapeutischer Parameter auf das Rezidivaufreten

Wie die Abbildung 8 zeigt, ergab sich in der multivariaten Untersuchung (Modell 1A) ein wesentlicher Einfluss von kranialen klinischen Manifestationen bei der Erstdiagnose für das Rezidivaufreten (p=0,015). Patienten mit einer oder mehreren kranialen klinischen Manifestationen (Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio, abnorme AT) wiesen ein über dreifach erhöhtes relatives Risiko auf innerhalb der ersten 15 Monate ein oder mehrere Rezidive zu



erleiden. Die Abbildung 9 liefert dabei genauere Einsicht für die Häufigkeitsverteilungen der Manifestationen. Insgesamt zeigten Patienten ohne Rezidive häufiger keine kraniellen Manifestationen bei der Erstdiagnose (38,5 vs. 16,4%) und das Auftreten von einer (17,9 vs. 24,5%), zwei (19,2 vs. 28,2%) oder allen drei (24,4 vs. 30,9%) kraniellen klinischen Manifestationen war bei diesen Patienten seltener vorhanden als bei Patienten, die mindestens ein Rezidiv erlitten (Die entsprechende univariate Signifikanzberechnung kann dem oberen Abschnitt der Abbildung 8 entnommen werden).



*Abbildung 9: Auftreten initialer kranieller klinischer Manifestationen in Abhängigkeit des Rezidivauftritts. Es erfolgt die Unterscheidung von Patienten mit und ohne Rezidiv innerhalb der ersten 15 Krankheitsmonate.*

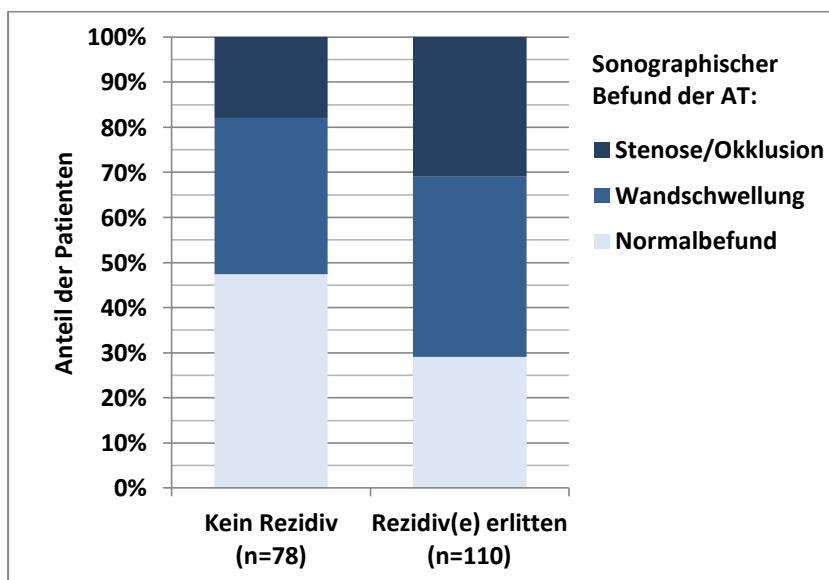
Um das unterschiedliche Auftreten der einzelnen kraniellen klinischen Manifestationen zu untersuchen, wurde mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests bestimmt, dass Patienten mit mindestens einem erlittenen Rezidiv signifikant häufiger initial Kopfschmerzen (75,5 vs. 52,6%; p=0,001) und eine abnorme AT (50,9 vs. 34,6%; p=0,027) aufwiesen als Patienten ohne Rezidiv, wohingegen sich bei dem Auftreten einer Kieferclaudicatio keine wesentlichen Unterschiede (47,3 vs. 42,3%; p=0,500) ergaben.

In der multivariaten Untersuchung konnte für die initiale DMARD-Therapie kein statistisch signifikanter unabhängiger Einfluss nachgewiesen werden, obgleich der Einsatz mit einem geringeren Rezidivrisiko assoziiert war (relatives Risiko: 0,5, p=0,071).

Die Stabilität des Modells 1A konnte durch das Aufbauverfahren (Likelihood-Quotient) bestätigt werden.

### 3.4.1.2 Einfluss epidemiologischer und diagnostischer Parameter auf das Rezidivauftreten

Entsprechend der Abbildung 8 wurde der unabhängige Einfluss von epidemiologischen und diagnostischen Parametern in einem gemeinsamen multivariaten Regressionsmodell 1B ermittelt. Es zeigte sich, dass ein pathologischer Befund der AT bei Erstdiagnose mit dem Auftreten von Rezidiven innerhalb der ersten 15 Krankheitsmonate assoziiert war ( $p=0,025$ ). Zwar war eine vaskulitische Wandschwellung der AT mit einem erhöhten Risiko verbunden mindestens ein Rezidiv zu erleiden, doch ergab sich keine statistische Signifikanz (relatives Risiko: 1,9;  $p=0,065$ ). Hingegen konnte ein wesentlicher unabhängiger Einfluss bei Vorliegen einer Stenose bzw. Okklusion aufgezeigt werden, bei dem ein 2,8-fach erhöhtes Risiko vorlag mindestens ein Rezidiv zu erleiden ( $p=0,010$ ). Die Abbildung 10 visualisiert hierbei das Auftreten der jeweiligen sonographischen Befunde der AT bei Erstdiagnose (die entsprechende univariate Signifikanzberechnung kann dem oberen Abschnitt der Abbildung 8 entnommen werden).



**Abbildung 10:** Sonographischer Erstbefund der Arteria temporalis in Abhängigkeit des Rezidivauftretens. Es erfolgt die Unterscheidung von Patienten mit und ohne Rezidiv innerhalb der ersten 15 Krankheitsmonate. Verwendete Abkürzung: AT: Arteria temporalis

Verglichen mit Patienten ohne Rezidiv konnten bei Patienten, die mindestens ein Rezidiv erlitten, häufiger vaskulitische Wandschwellungen (40,0 vs. 34,6%) und Stenosen/Okklusionen (30,9 vs. 17,9%) nachgewiesen werden. Dementsprechend zeigten Patienten ohne Rezidiv häufiger einen Normalbefund (47,4% vs. 29,1%).

Hinsichtlich der epidemiologischen Parameter konnte kein wesentlicher Einfluss nachgewiesen werden. Die Ergebnisse des Modells konnten im Vorwärtsverfahren bestätigt werden.

### 3.4.2 Multivariate Untersuchung prädiktiver Faktoren zur Therapiedauer mit Glukokortikoiden

Im Folgenden wird untersucht, welche Parameter der Erstdiagnose mit einer längeren Therapiedauer assoziiert sind. Hierfür wurde zunächst ermittelt, wie viele Patienten die GK-Therapie nach den ersten 15 Monaten des Krankheitsverlaufs beenden konnten. Dies war bei 42 (22,3%) der 188 einbezogenen Patienten der Fall. Die übrigen 146 (77,7%) Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt noch weiter mit GK therapiert. Die Abbildung 11 zeigt im oberen Abschnitt in der univariaten Auswertung Unterschiede von Variablen der Erstdiagnose bei Patienten, die weiterhin mit GK therapiert wurden, und Patienten in GK-freier Remission. Die klinischen und therapeutischen Variablen wurden gemeinsam in ein binär-logistisches Regressionsmodell eingespeist und dargestellt (Modell 2A). Die Ermittlung von epidemiologischen und diagnostischen Einflussfaktoren erfolgte getrennt in einem weiteren Regressionsmodell (Modell 2B). Univariat zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Auftreten von Allgemeinsymptomen ( $p=0,029$ ) und bei dem sonographischen Befund der AAX ( $p=0,011$ ) zwischen Patienten mit und ohne beendeter GK-Therapie. Im Folgenden wird der Einfluss der Variablen in der multivariaten Betrachtung weitergehend untersucht.

Modell 2A				Modell 2B			
Klinische Manifestationen		Therapie		Epidemiologie		Diagnostik	
Anzahl kranialer klinischer Manifestationen ( $p=0,802$ )		Initiale GK-Dosis ( $p=0,902$ )		Alter ( $p=0,151$ )		Befund Sonographie AT ( $p=0,175$ )	
Anzahl Allgemeinsymptome ( <b><math>p=0,029</math></b> )		Zuvor erfolgte GK-Therapie ( $p=0,864$ )		Geschlecht ( $p=0,361$ )		Befund Sonographie AAX ( <b><math>p=0,011</math></b> )	
Polymyalgia rheumatica ( $p=0,165$ )		Initiale DMARD-Therapie ( $p=0,121$ )				BSG-Wert ( $p=0,269$ )	
Armclaudicatio ( $p=0,310$ )						CRP-Wert ( $p=0,153$ )	
						Befund Augen-Diagnostik ( $p=0,592$ )	

**Rückwärtsverfahren (Likelihood-Quotient)**  
Zielgröße: GK-Therapie fortlaufend nach 15 Monaten

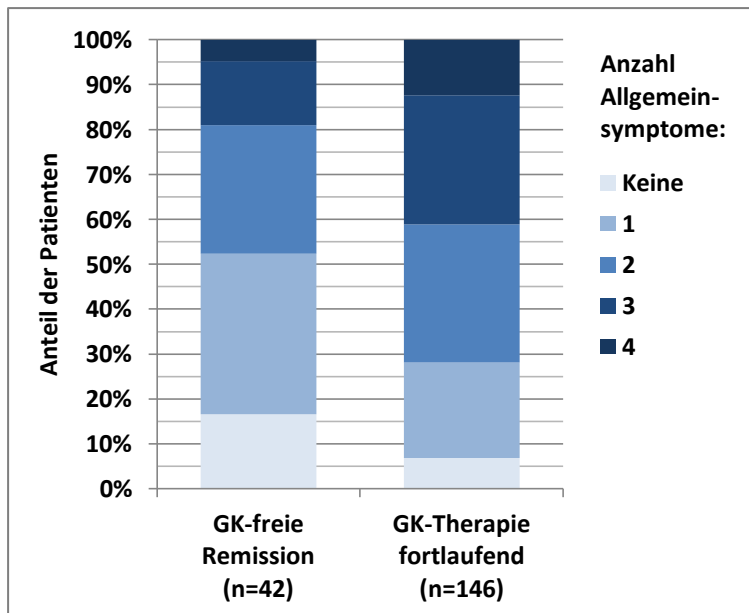
Variable	rel. Risiko	95%-CI	p-Wert	Variable	rel. Risiko	95%-CI	p-Wert
<b>Anzahl Allgemeinsymptome</b>			<b>0,041</b>	<b>Sonographie AT (insgesamt)</b>			<b>0,005</b>
Keine (Referenzwert)				Normalbefund (Referenzwert)			
1 Symptom	1,4	0,5 – 4,6	0,528	Wandschwellung	3,2	1,3 – 8,2	<b>0,014</b>
2 Symptome	2,6	0,8 – 8,3	0,102	Stenose/Okklusion	6,1	2,0 – 18,8	<b>0,002</b>

3 Symptome	4,9	1,3 – 17,8	<b>0,016</b>	<b>Sonographie AAX</b>				<b>0,001</b>
4 Symptome	6,3	1,1 – 36,3	<b>0,039</b>	Normalbefund (Referenzwert)				
				Wandschwellung	5,4	2,1 – 14,0		<b>0,001</b>
				Stenose/Okklusion	6,9	1,9 – 25,1		<b>0,003</b>

**Abbildung 11: Uni- und multivariate Betrachtung von Einflussfaktoren auf die Therapiedauer.** Im oberen Abschnitt (oberhalb der Pfeile) ist die univariate Signifikanzberechnung der einzelnen Parameter bei Erstdiagnose zwischen Patienten mit und ohne Glukokortikoid-freier Remission innerhalb der ersten 15 Monate aufgeführt. Bei der logistischen Regressionsanalyse werden die klinischen und therapeutischen Parameter (Modell 2A) getrennt von den epidemiologischen und diagnostischen Parametern (Modell 2B) im Rückwärtsverfahren untersucht. Unterhalb der Pfeile sind die berechneten Einflussgrößen der beiden Modelle aufgeführt. Das relative Risiko bezieht sich darauf keine Glukokortikoid-freie Remission innerhalb der ersten 15 Monate zu erreichen. Einbezogene Fälle: n=188 (Patienten ohne Glukokortikoid-freie Remission, n=146; Patienten mit Glukokortikoid-freier Remission, n=42). Verwendete Abkürzungen: GK: Glukokortikoid, DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, AT: Arteria temporalis, AAX: Arteria. axillaris, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, rel.: relatives, CI: Konfidenzintervall

### 3.4.2.1 Einfluss klinischer und therapeutischer Parameter auf die Therapiedauer

Das logistische Regressionsmodell 2A der Abbildung 11 veranschaulicht den Einfluss klinischer und therapeutischer Parameter die GK-Therapie zum Ende des 15. Krankheitsmonats nicht beenden zu können. Das Auftreten von Allgemeinsymptomen bei Erstdiagnose konnte dabei als einzige Variable einen unabhängigen Einfluss aufzeigen (p=0,041). Während das Auftreten von einem (p=0,528) oder zwei (p=0,102) Allgemeinsymptomen keine statistische Signifikanz aufwies, war das Vorliegen von drei (relatives Risiko: 4,9, p=0,016) bzw. von allen vier (relatives Risiko: 6,3, p=0,039) untersuchten Allgemeinsymptomen (Fieber, Nachtschweiß, KG-Verlust, Abgeschlagenheit) mit einem erhöhten Risiko verbunden keine GK-freie Remission zu erreichen. Weiterführend veranschaulicht die Abbildung 12 das Auftreten der Allgemeinsymptome bei Erstdiagnose bei Patienten, die die GK-Therapie nach 15 Monaten beenden konnten, und Patienten mit fortbestehender GK-Therapie. Verglichen mit Patienten, welche die GK-Therapie nicht beenden konnten, beschrieben Patienten mit einer GK-freien Remission häufiger kein (16,7 vs. 6,8%) oder nur ein (35,7% vs. 21,2%) Allgemeinsymptom bei der Erstdiagnose. Der Patientenanteil, der zwei Allgemeinsymptome beschrieb, war mit 28,6 und 30,8% recht ähnlich. Allerdings beschrieben Patienten in GK-freier Remission deutlich seltener drei (14,3 vs. 28,8%) oder alle vier Allgemeinsymptome (4,8 vs. 12,3%).



**Abbildung 12: Initiales Auftreten von Allgemeinsymptomen in Abhängigkeit der Therapiedauer.** Es erfolgt die Unterscheidung von Patienten mit und ohne Glukokortikoid-freier Remission innerhalb der ersten 15 Krankheitsmonate. Verwendete Abkürzung: GK: Glukokortikoid

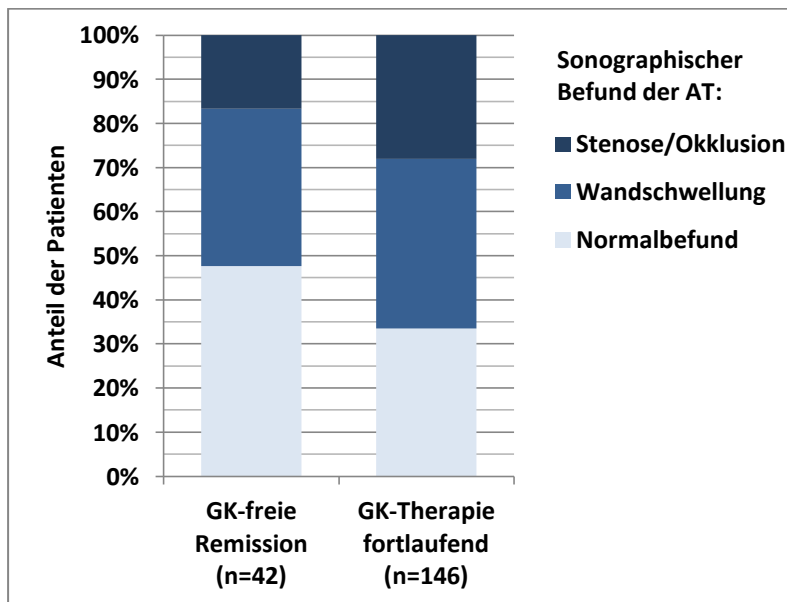
Zur Betrachtung der einzelnen untersuchten Allgemeinsymptome ergab der Chi<sup>2</sup>-Test, dass Patienten mit fortlaufender Therapie signifikant häufiger initial Nachtschweiß (49,3 vs. 28,6%; p=0,017), KG-Verlust (67,1 vs. 50,0%; p=0,042) und Abgeschlagenheit (82,9 vs. 64,3%; p=0,009) aufzeigten als Patienten in GK-freier Remission, wobei sich kein wesentlicher Unterschied beim Fieberauftreten ergab (19,2 vs. 11,9%; p=0,275).

Insgesamt konnte kein unabhängiger Einfluss von therapeutischen Variablen der Erstdiagnose für das Fortbestehen einer GK-Therapie nach 15 Monaten ermittelt werden. Die Stabilität des multivariaten Regressionsmodells 2A konnte durch das Aufbauverfahren bestätigt werden.

### 3.4.2.2 Einfluss epidemiologischer und diagnostischer Parameter auf die Therapiedauer

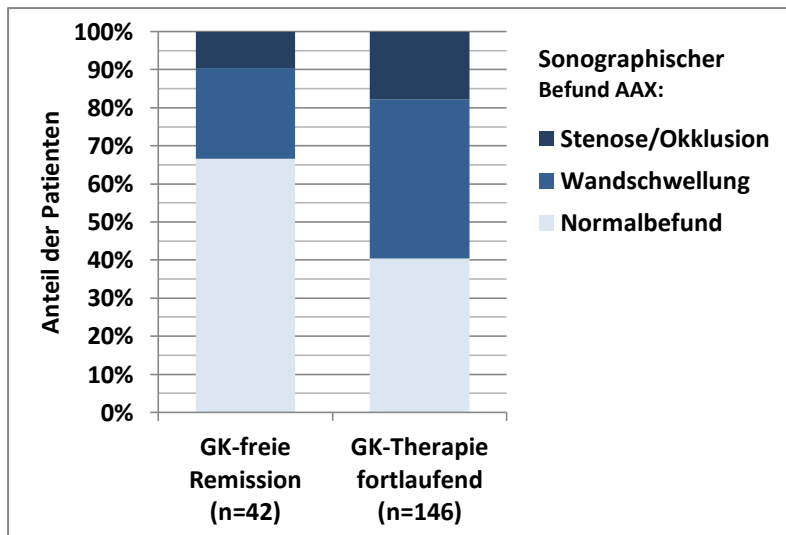
Entsprechend der Abbildung 11 wurde der Einfluss von epidemiologischen und diagnostischen Parametern bei Erstdiagnose für das Fortbestehen einer GK-Therapie nach 15 Monaten in einem multivariaten Regressionsmodell (Modell 2B) untersucht. Obwohl sich bei dem sonographischen Befund der AT bei der univariaten Untersuchung keine statistische Signifikanz zeigte, ergab sich in der multivariaten Betrachtung neben dem sonographischen Befund der AAX (p=0,001) ein relevanter Einfluss des sonographischen Befunds der AT (p=0,005) auf die Zielvariable. Dabei ergab sich, dass das Risiko die GK-Therapie in diesem Zeitraum nicht zu beenden bei einer

vorliegenden Wandschwellung der AT um das 3,2-fache ( $p=0,014$ ) und im Falle einer Stenose/Okklusion um das 6,1-fache ( $p=0,002$ ) erhöht war. Die Abbildung 13 veranschaulicht die sonographischen Befunde der AT bei Erstdiagnose bei Patienten, welche sich zum Ende des 15. Krankheitsmonats in GK-freier Remission befanden und Patienten mit einer fortbestehenden GK-Therapie. Bei Patienten in GK-freier Remission ließen sich häufiger ein Normalbefund (47,6 vs. 33,6%) und entsprechend weniger pathologische Befunde, wie vaskulitische Wandschwellungen (35,7 vs. 38,4%) oder Stenosen/Okklusionen (16,7 vs. 28,1%) nachweisen als bei Patienten, die die GK-Therapie nicht beenden konnten.



**Abbildung 13: Sonographischer Erstbefund der Arteria temporalis in Abhängigkeit der Therapiedauer.** Es erfolgt die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Glukokortikoid-freier Remission innerhalb der ersten 15 Krankheitsmonate. Verwendete Abkürzungen: GK: Glukokortikoid, AT: Arteria temporalis

Ebenso zeigte sich, dass eine vaskulitische Beteiligung der AAX bei bestehender Wandschwellung (relatives Risiko: 5,4,  $p=0,001$ ) bzw. bei vorliegender Stenose/Okklusion (relatives Risiko: 6,9,  $p=0,003$ ) mit einem erhöhten Risiko für das Fortbestehen einer GK-Therapie assoziiert war (s. Abbildung 11). Analog zur Beurteilung der AT stellt die Abbildung 14 die sonographischen Befunde der AAX bei Erstdiagnose von Patienten mit beendeter bzw. fortlaufender GK-Therapie zum Ende des 15. Krankheitsmonats dar. Es zeigte sich ebenfalls, dass Patienten, die keine GK-freie Remission erreichen konnten, häufiger Wandschwellungen (41,8 vs. 23,8%) und Stenosen/Okklusionen (17,8 vs. 9,5%) und somit weniger einen Normalbefund (40,4 vs. 66,7%) aufzeigten als Patienten mit einer beendeten GK-Therapie.



**Abbildung 14: Sonographischer Erstbefund der Arteria axillaris in Abhängigkeit der Therapiedauer.** Es erfolgt die Unterscheidung von Patienten mit und ohne Glukokortikoid-freier Remission innerhalb der ersten 15 Krankheitsmonate. Verwendete Abkürzungen: GK: Glukokortikoid, AAX: Arteria axillaris

Weder bei uni- noch bei multivariater Betrachtung ergab sich eine statistische Signifikanz hinsichtlich der epidemiologischen Variablen. Die Ergebnisse des Modells 2B konnten im Aufbauverfahren bestätigt werden.

### 3.4.3 Multivariate Untersuchung prädiktiver Faktoren zur kumulierten Glukokortikoiddosis

Wie zu Beginn des Kapitels 3.4 beschrieben, wurde die mediane kumulierte Prednisolondosis zum Ende des 15. Krankheitsmonats ermittelt, um die eingenommene GK-Dosis als Zielgröße darzustellen. Entsprechend des Medians der kumulierten Prednisolondosis von 4,9g wurden die 188 eingeschlossenen Patienten in zwei gleich große Gruppen eingeteilt, bei der 94 Patienten eine kumulierte Prednisolondosis von >4,9g und die übrigen 94 Patienten eine kumulierte Prednisolondosis von ≤4,9g aufwiesen. Die Zielgröße der multivariaten Untersuchung wurde entsprechend als „kumulierte Prednisolondosis >4,9g“ definiert.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse werden in Abbildung 15 aufgezeigt. Im oberen Abschnitt sind die Ergebnisse der univariaten Untersuchung dargestellt, bei der sich ein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der kranialen klinischen Manifestationen ( $p=0,049$ ) und der Höhe des BSG- ( $p=0,001$ ) und CRP-Werts ( $p=0,044$ ) zwischen Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis von >4,9g und einer kumulierten Prednisolondosis von ≤4,9g zeigte. Zur Ermittlung der unabhängigen Einflussgrößen wurden die klinischen und therapeutischen Variablen in einem binär-logistischen Regressionsmodell (Modell 3A) und die

epidemiologischen und diagnostischen Variablen in einem separaten multivariaten Modell (Modell 3B) untersucht. Im unteren Abschnitt der Abbildung werden die entsprechenden Ergebnisse der Analyse aufgeführt, welche nachfolgend näher erläutert werden.

Modell 3A				Modell 3B			
<b>Klinische Manifestationen</b>	<b>Therapie</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>Diagnostik</b>				
Anzahl kraniieller klinischer Manifestationen ( <b>p=0,049</b> )	Zuvor erfolgte GK-Therapie (p=0,105)	Alter (p=0,644)	Befund Sonographie AT (p=0,076)				
Anzahl Allgemeinsymptome (p=0,201)	Initiale DMARD-Therapie (p=0,084)	Geschlecht (p=0,645)	Befund Sonographie AAX (p=0,242)				
Polymyalgia rheumatica (p=0,761)			BSG -Wert ( <b>p=0,001</b> )				
Armclaudicatio (p=0,145)			CRP-Wert ( <b>p=0,044</b> )				
<b>Rückwärtsverfahren (Likelihood-Quotient)</b>							
Zielgröße: Kumulierte Prednisolondosis >4,9g nach 15 Monaten							
Variable	rel. Risiko	95%-CI	p-Wert	Variable	rel. Risiko	95%-CI	p-Wert
<b>Anzahl kraniieller klinischer Manifestationen</b>			<b>0,033</b>	<b>BSG-Wert</b>			<b>0,001</b>
Keine (Referenzwert)				<50mm/h (Referenzwert)			
1 Manifestation	3,6	1,4 – 8,9	<b>0,006</b>	50 – 99mm/h	2,9	1,2 – 7,0	<b>0,020</b>
2 Manifestationen	2,3	1,0 – 5,5	0,058	≥100mm/h	9,3	2,9 – 30,1	<b>&lt;0,001</b>
3 Manifestationen	2,8	1,2 – 6,5	<b>0,018</b>				
<b>Anzahl Allgemeinsymptome</b>			0,078				
Keine (Referenzwert)							
1 Symptom	1,9	0,5 – 6,5	0,314				
2 Symptome	3,4	1,0 – 11,4	<b>0,046</b>				
3 Symptome	2,2	0,7 – 7,6	0,194				
4 Symptome	6,6	1,5 – 28,4	<b>0,012</b>				
<b>Initiale DMARD-Therapie</b>	0,5	0,2 – 1,0	0,065				

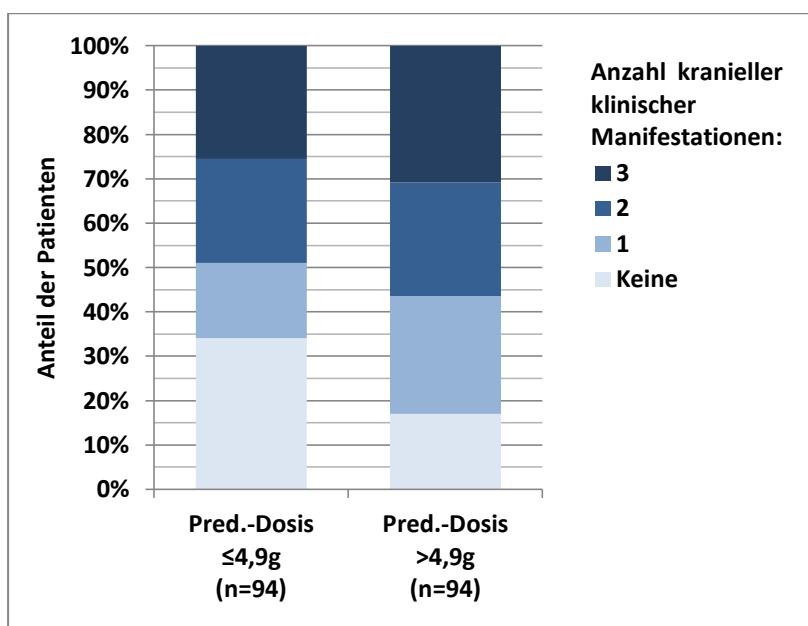
**Abbildung 15: Uni- und multivariate Betrachtung von Einflussfaktoren für die kumulierte Prednisolondosis.** Im oberen Abschnitt (oberhalb der Pfeile) ist die univariate Signifikanzberechnung der einzelnen Parameter bei Erstdiagnose zwischen Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis von >4,9g und einer kumulierten Prednisolondosis von ≤4,9g zum Ende des 15. Monats aufgeführt. Bei der logistischen Regressionsanalyse werden die klinischen und therapeutischen Parameter (Modell 3A) getrennt von den epidemiologischen und diagnostischen Parametern (Modell 3B) im Rückwärtsverfahren untersucht. Unterhalb der Pfeile sind die berechneten Einflussgrößen der beiden Modelle aufgeführt. Das relative Risiko bezieht sich darauf zum Ende des 15. Monats eine kumulierte Prednisolondosis von >4,9g aufzuweisen. Einbezogene Fälle: n=188 (Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis >4,9g, n=94; Patienten mit einer Prednisolondosis ≤4,9g, n=94). Verwendete Abkürzungen: GK: Glukokortikoid, DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug, AT: Arteria temporalis, AAX: Arteria axillaris, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, rel.: relatives, CI: Konfidenzintervall



### 3.4.3.1 Einfluss klinischer und therapeutischer Parameter auf die Glukokortikoiddosis

Nach Einspeisung der klinischen und therapeutischen Parameter in das multivariate Regressionsmodell 3A (s. Abbildung 15) konnte ein unabhängiger Einfluss der kraniellen klinischen Manifestationen (Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio, abnorme AT) bei Erstmanifestation auf die kumulierte Prednisolondosis ermittelt werden ( $p=0,033$ ). Patienten mit einer oder mehreren kraniellen Manifestationen wiesen ein bis zu 3,6-fach erhöhtes relatives Risiko auf eine höhere kumulierte Prednisolondosis von  $>4,9\text{g}$  zum Ende des 15. Krankheitsmonats einzunehmen. In der multivariaten Untersuchung konnte für die initiale DMARD-Therapie keine statistische Signifikanz ermittelt werden ( $p=0,065$ ). Zwar war das Auftreten von zwei bzw. vier Allgemeinsymptomen mit einem erhöhten relativen Risiko assoziiert, doch ergab sich für die Variable „Anzahl der Allgemeinsymptome“ insgesamt keine statistische Signifikanz ( $p=0,078$ ).

Die Abbildung 16 veranschaulicht die Anzahl von kraniellen klinischen Manifestationen, die von Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis von  $>4,9\text{g}$  bzw.  $\leq 4,9\text{g}$  bei der Erstmanifestation beschrieben wurden. Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis von  $>4,9\text{g}$  wiesen häufiger eine (26,6 vs. 17,0%), zwei (25,5 vs. 23,4%) oder alle drei (30,9 vs. 25,5%) kraniale Manifestationen auf als Patienten mit einer geringeren kumulierten Dosis. Dementsprechend war der Patientenanteil, der keine kraniellen Manifestationen beschrieb, bei Patienten mit einer höheren kumulierten GK-Dosis geringer (17,0 vs. 34,0%).



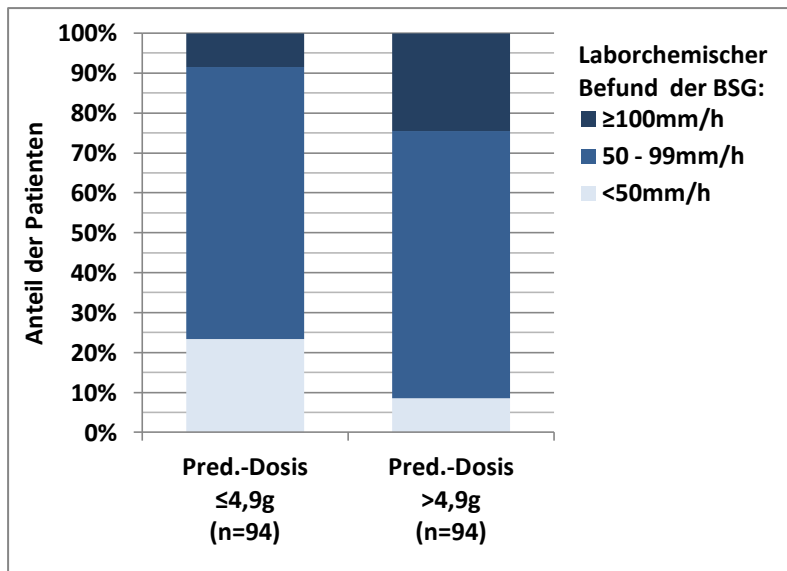
**Abbildung 16:** Auftreten initialer kranialer klinischer Manifestationen in Abhängigkeit der Prednisolondosis. Es erfolgt die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis von  $\leq 4,9$  und  $>4,9\text{g}$  zum Ende des 15. Therapiemonats. Verwendete Abkürzung: Pred.: Prednisolon

Unterschiede des Auftretens der einzelnen kraniellen Manifestationen wurden im Chi<sup>2</sup>-Test bestimmt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis von >4,9g verglichen mit Patienten mit einer entsprechend geringeren GK-Dosis zwar häufiger initial Kopfschmerzen (71,3 vs. 60,6%, p=0,124), Kieferclaudicatio (48,9 vs. 41,5%, p=0,305) und eine abnorme AT (50,0 vs. 38,3%; p=0,106) aufwiesen, allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse des Regressionsmodells 3A konnten im Aufbauverfahren nicht bestätigt werden.

#### ***3.4.3.2 Einfluss epidemiologischer und diagnostischer Parameter auf die Glukokortikoiddosis***

Wie die Abbildung 15 darstellt, wurde der unabhängige Einfluss von epidemiologischen und diagnostischen Variablen der Erstdiagnose auf die kumulierte Prednisolondosis zum Ende des 15. Krankheitsmonats in dem logistischen Regressionsmodell (Modell 3B) ausgewertet. Dabei zeigte sich ein unabhängiger Einfluss des BSG-Werts auf die Zielvariable (p=0,001). Bei einer BSG von 50 – 99mm/h ergab sich ein 2,9-fach erhöhtes relatives Risiko (p=0,020) und bei einer BSG von  $\geq 100$ mm/h ein 9,3-fach erhöhtes relatives Risiko (p<0,001) eine höhere kumulierte Prednisolondosis von >4,9g einzunehmen. Wie in der Abbildung 17 zu sehen, lag bei Patienten mit einer kumulierten GK-Dosis von  $\leq 4,9$ g verglichen mit Patienten mit einer Dosis von >4,9g häufiger ein BSG-Wert von <50mm/h (23,4 vs. 8,5%) und seltener eine BSG-Erhöhung von  $\geq 100$ mm/h (8,5 vs. 24,5%) vor.



**Abbildung 17: Befund der initialen Blutsenkungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Prednisolondosis.** Es erfolgt die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer kumulierten Prednisolondosis von  $\leq 4,9$  und  $> 4,9$ g zum Ende des 15. Therapiemonats. Verwendete Abkürzungen: Pred.: Prednisolon, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

Während sich für den CRP-Wert bei der univariaten Betrachtung eine statistische Signifikanz ergab (s. Abbildung 15), konnte kein unabhängiger Einfluss der Variable in der multivariaten Analyse ermittelt werden.

Die Stabilität des Regressionsmodells 3B konnte im Vorwärtsverfahren bestätigt werden.

### 3.5 Prognose im Langzeitverlauf

Im Rahmen der Studie nahmen 242 (67,2%) der 360 Patienten an der Patientenbefragung teil, bei der sie Auskunft über aktuelle Beschwerden, Komorbiditäten und der ärztlichen Betreuung gaben. Die Datenerhebung der Patienten der Gruppe A (n=84) erfolgte im Mittel nach 53,6 (SD: 27,6), die der Gruppe B1 (n=90) nach 60,1 (SD: 33,5) und die der Gruppe B2 (n=68) nach 61,7 (SD: 38,0) Monaten. Mit einer mittleren Beobachtungszeit von 58,3 (SD: 33,0) Monaten ergab sich dabei kein wesentlicher Gruppenunterschied ( $p=0,263$ ).

#### 3.5.1 Klinische Unterschiede im Langzeitverlauf

Die Tabelle 9 veranschaulicht die epidemiologischen, klinischen, laborchemischen (CRP) und therapeutischen (kumulierte GK-Dosis) Parameter zum Zeitpunkt der Patientenbefragung im Gruppenvergleich.

**Tabelle 9: Darstellung klinischer Faktoren der Patientengruppen zum Zeitpunkt der Datenakquisition**

	<b>Gesamt</b> (n=242)	<b>Gruppe A</b> (n=84)	<b>Gruppe B1</b> (n=90)	<b>Gruppe B2</b> (n=68)	<b>p-Wert</b>
<b>Epidemiologische Faktoren</b>					
Alter, Jahre [MW (SD)]	75,0 (7,5)	76,0 (6,9)	75,7 (7,2)	72,7 (8,2)	<b>0,013</b>
Geschlecht, weiblich [n (%)]	158 (65,3)	48 (57,1)	58 (64,4)	52 (76,5)	<b>0,044</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup> [MW (SD)]*	25,9 (4,2)	26,2 (4,3)	25,8 (4,1)	25,7 (4,2)	0,772
<b>Klinische Manifestationen</b>					
Kopfschmerzen [n (%)]	39 (16,1)	12 (14,3)	19 (21,1)	8 (11,8)	0,244
Kieferclaudicatio [n (%)]	9 (3,7)	2 (2,4)	5 (5,6)	2 (2,9)	0,635
Abnorme Temporalarterie [n/N (%)]	14/179 (7,8)	7/61 (11,5)	6/67 (9,0)	1/51 (2,0)	0,145
Armclaudicatio [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
PMR-Beschwerden [n (%)]	79 (32,6)	24 (28,6)	33 (36,7)	22 (32,4)	0,522
Fieber [n (%)]	4 (1,7)	1 (1,2)	1 (1,1)	2 (2,9)	0,683
Nachtschweiß [n (%)]	62 (25,6)	16 (19,0)	27 (30,0)	19 (27,9)	0,223
Körpergewichtsverlust [n (%)]	17 (7,0)	6 (7,1)	4 (4,4)	7 (10,3)	0,352
Abgeschlagenheit [n (%)]	140 (57,9)	49 (58,3)	56 (62,2)	35 (51,5)	0,397
<b>Laborchemische Untersuchung der letzten 2 Monate</b>					
CRP, mg/l [MW (SD)] **	6,4 (7,0)	7,9 (7,9)	5,1 (4,7)	6,5 (8,3)	0,182
CRP >5mg/l [n/N (%)]	53/123 (43,1)	22/39 (56,4)	18/48 (37,5)	13/36 (36,1)	0,126
CRP >10mg/l [n/N (%)]	18/123 (14,6)	8/39 (20,5)	5/48 (10,4)	5/36 (13,9)	0,411
<b>Therapie</b>					
Kumulierte Prednisolondosis, g [MW (SD)]***	8,8 (6,2)	8,4 (5,1)	10,2 (7,1)	7,6 (6,0)	<b>0,039</b>

Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, PMR: Polymyalgia rheumatica, CRP: C-reaktives Protein

\*n=234 (A, n=82; B1 n=88; B2, n=64); \*\*n=123 (A, n=39; B1, n=48; B2, n=36); \*\*\*n=221 (A, n=79; B1, n=81; B2, n=61)

Patienten der Gruppe A waren mit einem mittleren Alter von 76,0 Jahren am ältesten und wiesen den geringsten weiblichen Patientenanteil auf (57,1%). Patienten der Gruppe B2 wiesen mit 72,7 Jahren das jüngste mittlere Patientenalter auf und das weibliche Geschlecht war am häufigsten vertreten (76,5%). Wie bei der Erstmanifestation ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich des Alters (p=0,013) und der Geschlechterverteilung (p=0,044). Der angegebene BMI betrug im Gesamtkollektiv im Mittel 25,9kg/m<sup>2</sup> und unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen. Ebenfalls ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der klinischen Parameter im Langzeitverlauf. Unspezifische Symptome wurden, ungeachtet der Gefäßmanifestation, am häufigsten beschrieben. Abgeschlagenheit (A, 58,3%; B1, 62,2%; B2, 51,5%; p=0,397) stellte dabei die häufigste Symptomatik in allen Patientengruppen dar, gefolgt von PMR-Beschwerden (A, 28,6%; B1, 36,7%; B2, 32,4%; p=0,522) und Nachtschweiß (A, 19,0%; B1, 30,0%; B2, 27,9%; p=0,223) ohne sich beim Auftreten signifikant zwischen den Gruppen zu unterscheiden. Im Gesamtkollektiv trat ein KG-Verlust bei 7,0% auf und Fieber bestand bei vier (1,7%) Patienten. Kopfschmerzen stellte die

kranielle Manifestation dar, die von allen Patientengruppen am häufigsten beschrieben wurde, wobei das Auftreten keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ergab (A, 14,3%; B1; 21,2%; B2, 11,8%;  $p=0,244$ ). Weitere kraniale Manifestationen waren im Langzeitverlauf wesentlich seltener zu beobachten. Bezogen auf das Gesamtkollektiv beschrieben 3,7% eine Kieferclaudicatio und bei 14 (7,8%) der 179 körperlich untersuchten Patienten zeigte sich eine abnorme AT bei der klinischen Untersuchung. Während 11,5% der Patientengruppe A und 9,0% der Patientengruppe B1 jenes klinische Bild aufwiesen, zeigte sich lediglich bei einem Patienten (2,0%) der Gruppe B2 eine abnorme AT bei der Palpation. Hinsichtlich extrakranieller Manifestationen beschrieb kein Patient zum Zeitpunkt der Patientenbefragung eine Claudicatio der oberen Extremität. Von 123 (50,8%) der 242 befragten Patienten lagen Ergebnisse der letzten laborchemischen Untersuchung des CRP-Werts vor, die nicht länger als zwei Monate vor der Datenakquisition bestimmt wurden. Patienten der Gruppe A wiesen mit einem mittleren CRP von 7,9mg/l einen höheren Wert auf als Patienten der Gruppe B1 und B2 mit jeweils 5,1 und 6,5mg/l ohne einen signifikanten Gruppenunterschied zu zeigen ( $p=0,182$ ). Dabei war der Patientenanteil mit einem pathologischen CRP-Wert von  $>5\text{mg/l}$  mit 56,4% in der Gruppe A am höchsten und bei 20,5% der Patienten konnte ein CRP-Wert von  $>10\text{mg/l}$  nachgewiesen werden. Patienten der Gruppe B1 und B2 wiesen ähnlich oft pathologische Werte von  $>5\text{mg/l}$  (37,5 und 36,1%) und  $>10\text{mg/l}$  (10,4 und 13,9%) auf, wobei sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten ( $p=0,126$  und  $p=0,411$ ). Zum Zeitpunkt der Datenakquisition unterschied sich die eingenommene kumulierte Prednisolondosis signifikant zwischen den Patientengruppen ( $p=0,039$ ). Patienten der Gruppe B2 nahmen im Mittel am wenigsten Prednisolon ein (MW: 7,6g), gefolgt von Patienten der Gruppe A (MW: 8,4g). Während des Krankheitsverlaufs nahmen Patienten der Gruppe B1 im Mittel am meisten Prednisolon ein (MW: 10,2g).

### ***3.5.2 Auftreten von Komorbiditäten im Langzeitverlauf***

In der Tabelle 10 wird die Prävalenz von Komorbiditäten aufgeführt, die mit einer GK-Therapie assoziiert sein können.

**Tabelle 10: Auftreten Glukokortikoid-assoziiierter Komorbiditäten im Gruppenvergleich**

	<b>Gesamt</b> (n=242)	<b>Gruppe A</b> (n=84)	<b>Gruppe B1</b> (n=90)	<b>Gruppe B2</b> (n=68)	<b>p-Wert</b>
Arterielle Hypertonie [n (%)]	189 (78,1)	66 (78,6)	72 (80,0)	51 (75,0)	0,747
Diabetes mellitus [n (%)]	62 (25,6)	25 (29,8)	20 (22,2)	17 (25,0)	0,518
Osteoporose [n (%)]	96 (39,7)	31 (36,9)	38 (42,2)	27 (39,7)	0,774
Pathologische Frakturen [n (%)]	43 (17,8)	12 (14,3)	19 (21,1)	12 (17,6)	0,500
Myokardinfarkt [n (%)]	18 (7,4)	6 (7,1)	10 (11,1)	2 (2,9)	0,152
Apoplektischer Insult [n (%)]	18 (7,4)	4 (4,8)	8 (8,9)	6 (8,8)	0,512
Infektion, hospitalisiert [n (%)]	35 (14,5)	15 (17,9)	12 (13,3)	8 (11,8)	0,529
PAVK [n (%)]	18 (7,4)	3 (3,6)	7 (7,8)	8 (11,8)	0,158
Glaukom [n (%)]	55 (22,7)	19 (22,6)	22 (24,4)	14 (20,6)	0,848
Katarakt [n (%)]	150 (62,0)	55 (65,5)	58 (64,4)	37 (54,4)	0,313
Gastroduodenale Ulzeration [n (%)]	23 (9,5)	8 (9,5)	8 (8,9)	7 (10,3)	0,956

*Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzung: pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit*

Arterielle Hypertonie stellte die häufigste Komorbidität dar, die im Gesamtkollektiv von 78,1% beschrieben wurde, sich aber im Gruppenvergleich nicht wesentlich unterschied ( $p=0,747$ ). Auch das Auftreten eines Diabetes mellitus ergab keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen (A, 29,8%; B1, 22,2%; B2, 25,0%;  $p=0,518$ ). Zwar kam es bei Patienten der Gruppe B1 am häufigsten zu Osteoporose (42,2%) und pathologischen Frakturen (21,1%) und bei Patienten der Gruppe A am seltensten zu den Komorbiditäten (36,9 und 14,3%), doch ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede. Myokardinfarkte wurden ebenfalls am häufigsten von Patienten der Gruppe B1 beschrieben (11,1%) und apoplektische Insulte kamen ähnlich oft bei Patienten der Gruppe B1 (8,9%) und B2 (8,8%) vor ohne signifikante Gruppenunterschiede aufzuzeigen ( $p=0,152$  und  $p=0,512$ ). Drei (3,3%) Patienten der Gruppe B1 erlitten mehr als einen Myokardinfarkt und drei (3,3%) weitere Patienten mehr als einen apoplektischen Insult. Hingegen kam es nur bei einem (1,2%) Patienten der Gruppe A und bei keinem Patienten der Gruppe B2 zu mehr als einem Myokardinfarkt. Jeweils ein Patient der Gruppe A (1,2%) und B2 (1,5%) erlitten mehr als einen apoplektischen Insult. Schwerere Infektionen, die hospitalisiert behandelt werden mussten, traten häufiger bei Patienten der Gruppe A (17,9%) als bei Patienten der Gruppe B1 (13,3%) und B2 (11,8%) auf ohne sich jedoch signifikant zwischen den Gruppen zu unterscheiden ( $p=0,529$ ). Zwei (2,4%) Patienten der Gruppe A und jeweils ein Patient der Gruppe B1 (1,1%) und B2 (1,5%) mussten mehr als einmal aufgrund einer Infektion stationär behandelt werden. Eine pAVK wurde am häufigsten von Patienten der Gruppe B2 beschrieben, jedoch ergab sich ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied (A, 3,6%; B1, 7,8%; B2, 11,8%;  $p=0,158$ ). Für das Auftreten weiterer

Komorbiditäten, wie das eines Glaukoms ( $p=0,848$ ), Katarakts ( $p=0,313$ ) und gastroduodenaler Ulzerationen ( $p=0,956$ ), ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

### 3.5.3 Ärztliche Betreuung

Die Tabelle 11 veranschaulicht die ärztliche Betreuung der RZA-Patienten im Gesamtverlauf.

**Tabelle 11: Ärztliche Betreuung im Gruppenvergleich**

	Gesamt (n=242)	Gruppe A (n=84)	Gruppe B1 (n=90)	Gruppe B2 (n=68)	p-Wert
<b>Stationäre Aufenthalte</b>					
Gesamtzahl der Hospitalisierungen [MW (SD)]	1,0 (1,0)	1,0 (1,0)	1,0 (0,9)	1,2 (1,1)	0,473
<b>Ambulante Arztkonsultationen</b>					
Rheumatologisch, jährlich [MW (SD)] *	3,8 (2,6)	3,5 (2,5)	4,4 (2,8)	3,4 (2,2)	<b>0,018</b>
Hausärztlich, jährlich [MW (SD)] *	6,3 (5,2)	6,4 (4,5)	6,6 (6,5)	5,7 (3,8)	0,573
Augenärztlich, jährlich [MW (SD)] **	1,7 (1,7)	1,7 (1,5)	1,7 (1,4)	1,7 (2,2)	0,998

*Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA*

*\*n=241 (A, n=83; B1 n=90; B2, n=68); \*\*n=240 (A, n=83; B1, n=89; B2, n=68)*

Hospitalisierungen im Rahmen der RZA waren ähnlich oft in den Patientengruppen zu verzeichnen und im Krankheitsverlauf kam es bei den Patienten im Mittel zu einer stationären Aufnahme ( $p=0,473$ ). Während sich ebenfalls keine wesentlichen Gruppenunterschiede hinsichtlich der hausärztlichen ( $p=0,573$ ) und ambulant augenärztlichen ( $p=0,998$ ) Konsultationen ergaben, wurden Patienten der Gruppe B1 mit durchschnittlich 4,4 (SD: 2,8) jährlichen Konsultationen signifikant häufiger ambulant rheumatologisch visitiert als Patienten der Gruppe A mit durchschnittlich 3,5 (SD: 2,5) und Patienten der Gruppe B2 mit 3,4 (SD: 2,2) jährlichen ambulanten Konsultationen ( $p=0,018$ ).

### 3.6 Verlaufssonographie

Im Rahmen der Studie erfolgte bei insgesamt 179 Patienten eine prospektive verlaufssonographische Untersuchung der Aorta abdominalis und der linken und rechten AAX. Die Verlaufssonographie der Patienten der Gruppe A (n=61) erfolgte im Mittel nach 49,3 (SD: 25,0), die der Gruppe B1 (n=67) nach 55,8 (SD: 28,9) und die der Gruppe B2 (n=51) nach 56,7

(SD: 36,3) Monaten. Mit einer mittleren Beobachtungszeit von 53,8 (SD: 30,0) Monaten ergab sich dabei kein wesentlicher Gruppenunterschied ( $p=0,343$ ).

### 3.6.1 Aorta abdominalis

Von den 179 prospektiv sonographierten Patienten konnte die Aorta abdominalis in fünf Fällen (2,8%) aufgrund von Überlagerung gasgefüllter Darmschlingen nicht evaluiert werden, weshalb diese Patienten bei der folgenden Auswertung nicht einbezogen wurden. Bei den übrigen 174 Patienten wurde die abdominelle Aorta wie in Kapitel 2.2.6 beschrieben, untersucht. Die Messergebnisse wurden in der Tabelle 12 zusammengefasst.

**Tabelle 12: Verlaufssonographische Messergebnisse der Aorta abdominalis im Gruppenvergleich**

	Gesamt (n=174)	Gruppe A (n=60)	Gruppe B1 (n=64)	Gruppe B2 (n=50)	p-Wert
Aortendurchmesser, mm [MW (SD)]	17,7 (6,0)	18,8 (8,2)	17,2 (3,7)	17,0 (4,9)	0,222
Aortendilatation ( $\geq 25$ mm) [n (%)]	13 (7,5)	7 (11,7)	3 (4,7)	3 (6,0)	0,338
Aortenektasie (25-29,9mm) [n (%)]	7 (4,0)	3 (5,0)	2 (3,1)	2 (4,0)	0,893
Aortenaneurysma ( $\geq 30$ mm) [n (%)]	6 (3,4)	4 (6,7)	1 (1,6)	1 (2,0)	0,328

*Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA*

Insgesamt wurde bei 13 (7,5%) Patienten eine pathologische Erweiterung des aortalen Gefäßdurchmessers festgestellt. Dabei zeigten sich sieben (4,0%) Ektasien und sechs (3,4%) Aneurysmen im untersuchten Gesamtkollektiv. Es traten drei (5,0%) Aortenektasien bei der Gruppe A, zwei (3,1%) in der Gruppe B1 und ebenfalls zwei (4,0%) in der Gruppe B2 auf. Aortenaneurysmen konnten am häufigsten in der Gruppe A nachgewiesen werden ( $n=4$ , 6,7%). Die vier genannten Patienten wiesen einen Aortendurchmesser von 53,9, 53,6, 42,7 und 32,7mm auf. Ein (1,6%) Patient der Gruppe B1 mit einem Aortendurchmesser von 33,0mm und ein (2,0%) Patient der Gruppe B2 mit einem Durchmesser von 41,7mm entwickelten ebenfalls ein abdominelles Aortenaneurysma. Hinsichtlich des Auftretens von abdominalen Ektasien, Aneurysmen und Aortendilatationen im Allgemeinen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Im Folgenden wurde ermittelt, wie sich Patienten mit und ohne Aortendilatation, unabhängig des Gefäßbefallsmusters, im Langzeitverlauf unterschieden. Wie die Tabelle 13 aufzeigt, wurden



dabei epidemiologische Eigenschaften, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Parameter des Krankheitsverlaufs untersucht.

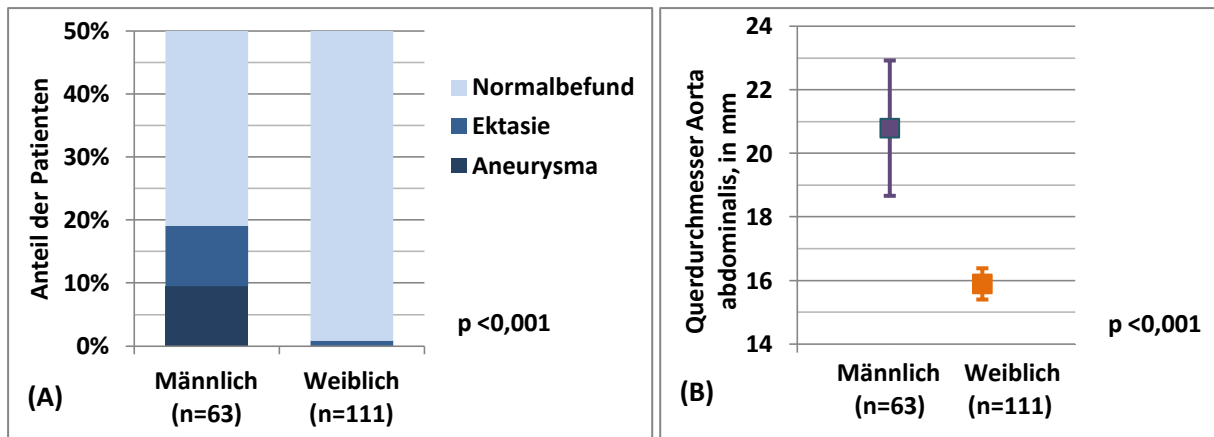
**Tabelle 13: Vergleich von Patienten mit und ohne Aortendilatation im Langzeitverlauf**

	<b>Gesamt</b> (n=174)	<b>Aortendilatation</b> (n=13)	<b>Normalbefund</b> (n=161)	<b>p-Wert</b>
Beobachtungszeit, Monate [MW (SD)]	53,4 (29,5)	53,9 (27,1)	53,3 (29,8)	0,947
Alter, Jahre [MW (SD)]	73,8 (7,1)	77,3 (4,5)	73,5 (7,2)	0,064
Geschlecht, männlich [n (%)]	63 (36,2)	12 (92,3)	51 (31,7)	<b>&lt;0,001</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup> [MW (SD)] *	26,2 (4,8)	27,9 (3,3)	26,1 (4,4)	0,132
Arterielle Hypertonie [n (%)]	130 (74,7)	10 (76,9)	120 (74,5)	1,000
Diabetes mellitus [n (%)]	41 (23,6)	4 (30,8)	37 (23,0)	0,508
Kumulierte Prednisolondosis, g [MW (SD)] **	8,5 (5,1)	7,6 (5,0)	8,6 (5,1)	0,526
Mindestens ein Rezidiv erlitten [n (%)]	129 (74,1)	8 (61,5)	121 (75,2)	0,325
Anzahl der Rezidive [MW (SD)] ***	2,6 (3,0)	3,2 (5,4)	2,5 (2,8)	0,477

Die dargestellten Variablen beziehen sich auf den Zeitpunkt der Datenerhebung. Verwendete Abkürzung: BMI: Body-Mass-Index  
 \*n=169 (Aortendilatation, n=13; Normalbefund, n=156), \*\*n=163 (Aortendilatation, n=12; Normalbefund, n=151), \*\*\*n=172 (Aortendilatation, n=13; Normalbefund, n=159)

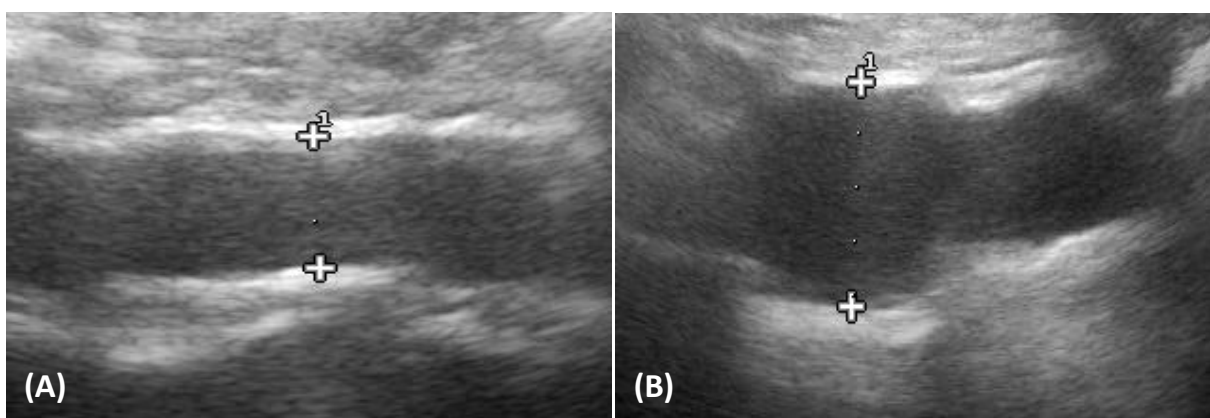
Weder bei dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie (p=1,000) noch eines Diabetes mellitus (p=0,508) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Aortendilatation. Ebenso ergaben sich bei der kumulierten Prednisolondosis (p=0,526), der Rezidivanzahl (p=0,477) und bei dem Patientenanteil, welcher ein oder mehrere Rezidive erlitt, (p=0,325) keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit einer Aortendilatation wiesen im Mittel einen höheren BMI (27,9 vs. 26,1kg/m<sup>2</sup>; p=0,132) und ein höheres Alter (77,3 vs. 73,5 Jahre; p=0,064) auf, doch waren die Unterschiede ebenfalls statistisch nicht signifikant. Lediglich bei der Geschlechterverteilung ergab sich ein signifikanter Unterschied, bei dem Männer häufiger in der Patientengruppe mit einer Aortendilatation vertreten waren als in dem Kollektiv mit einem Normalbefund (92,3 vs. 31,7%; p<0,001).

Die genaue geschlechtsspezifische Verteilung des Aortenbefunds und der korrespondierende Aortendurchmesser sind in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 18: Darstellung von Geschlechtsunterschieden hinsichtlich des Auftretens von abdominalen Aortendilatationen bei der verlaufssonographischen Untersuchung.** Dabei sind in (A) die sonographischen Befunde der Aorta und in (B) der Querdurchmesser mit dem Mittelwert und dem 95%-Konfidenzintervall bei den Geschlechtern aufgezeigt. Zur besseren Übersicht wurde in (A) nur ein Patientenanteil von 50% dargestellt (die nicht dargestellten 50% zeigten dabei einen Normalbefund)

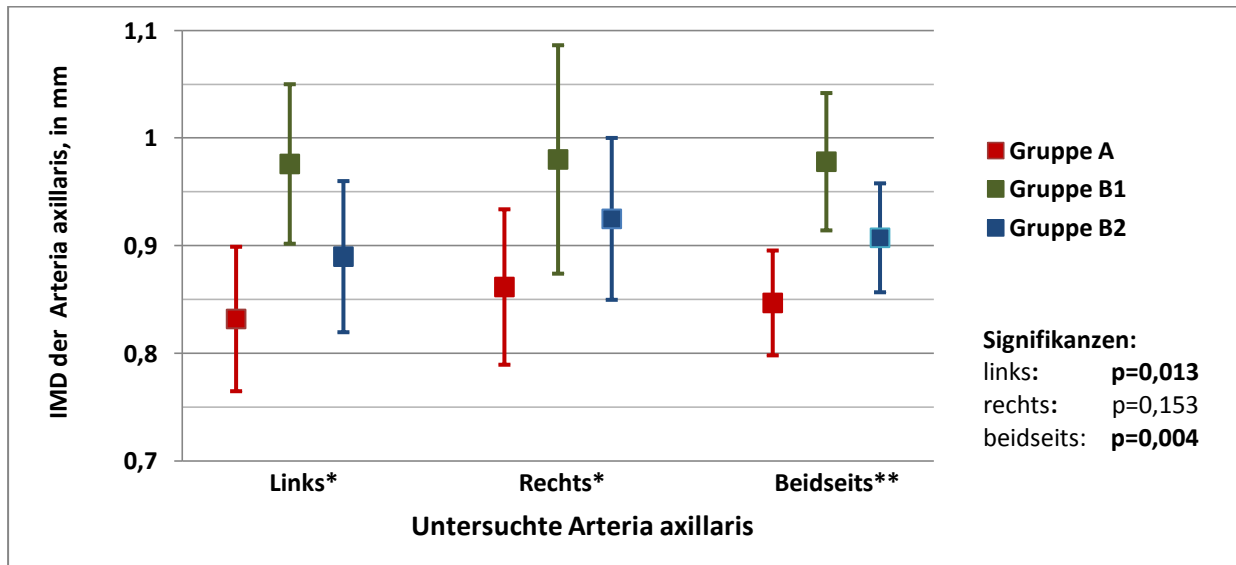
Insgesamt waren zwölf (19,0%) der 63 männlichen Patienten von einer abdominalen Aortendilatation betroffen. Sechs der sieben Aortenektasien und alle sechs Aortenaneurysmen wurden bei der männlichen Kohorte festgestellt. Entsprechend zeigte nur eine (0,9%) der 111 weiblichen Patientinnen eine Aortenektasie. Bei der männlichen Kohorte ließ sich ein größerer mittlerer Aortendurchmesser von 20,8mm (95%-CI: 18,7 – 23,0mm) nachweisen als bei den untersuchten Patientinnen (MW: 15,9mm, 95%-CI: 15,4 – 16,4mm). Für beide Untersuchungen resultierte ein signifikanter Geschlechtsunterschied von  $p < 0,001$ .



**Abbildung 19: Sonographische Darstellung der infrarenalen Aorta abdominalis.** (A) zeigt eine Aorta abdominalis mit einem normalen Querdurchmesser von 15,3mm und einer Aortensklerose bei einer 57-jährigen RZA-Patientin. In der Darstellung (B) liegt mit einem Querdurchmesser von 41,7mm ein abdominales Aortenaneurysma bei einem 80-jährigen RZA-Patienten vor. Die Untersuchungen erfolgten in B-Mode im Longitudinalschnitt.

### 3.6.2 Arteria axillaris

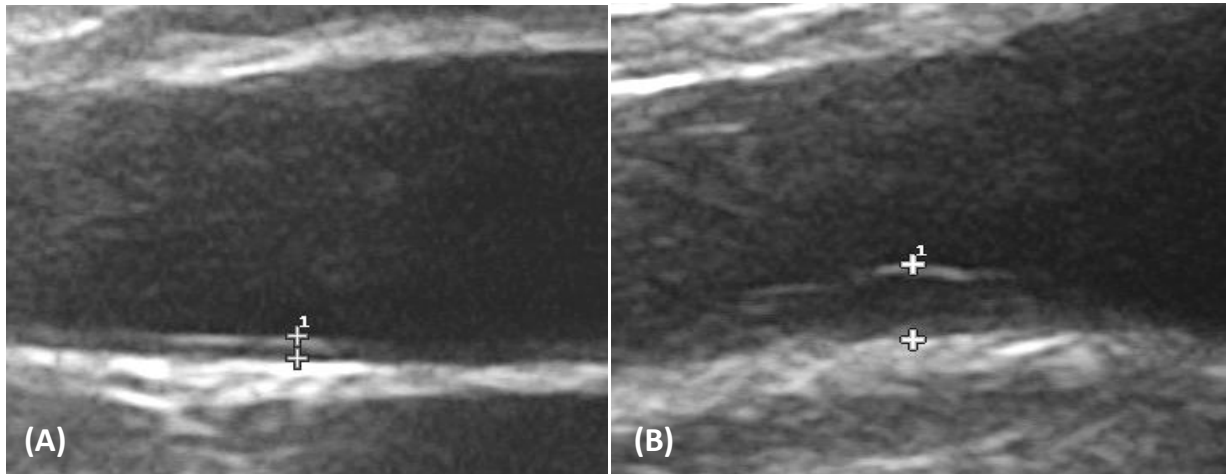
Wie in Kapitel 2.2.6 beschrieben, wurde bei den 179 Patienten eine prospektive verlaufssonographische bilaterale Untersuchung der AAX durchgeführt. Die entsprechenden Messergebnisse der IMD werden im Gruppenvergleich in der Abbildung 20 veranschaulicht.



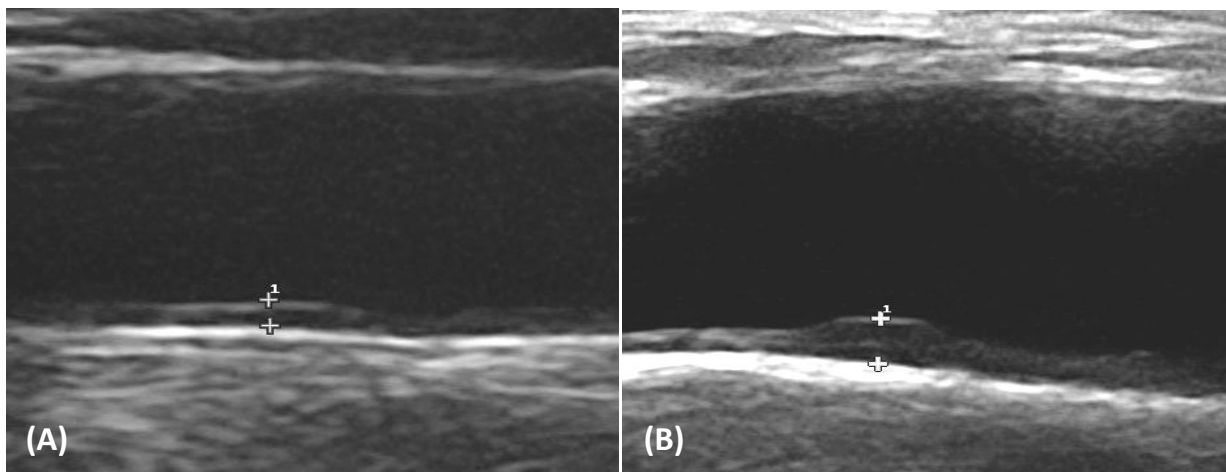
**Abbildung 20: Verlaufssonographische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria axillaris im Gruppenvergleich.** Darstellung der Intima-Media-Dicke der Arteria axillaris links, rechts und beidseits im Gruppenvergleich mit Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. Gruppe A: isoliert kraniale RZA, Gruppe B1: extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung, Gruppe B2: isoliert extrakranielle RZA. Verwendete Abkürzung: IMD: Intima-Media-Dicke  
\* $n=179$  (A,  $n=61$ ; B1,  $n=67$ ; B2,  $n=51$ ), \*\* $n=358$  (A,  $n=122$ ; B1,  $n=134$ ; B2  $n=102$ ), wobei  $n$  die Anzahl der untersuchten Axillararterien darstellt

Die Messung der linken AAX zeigte, dass Patienten der Gruppe A mit einer mittleren IMD von 0,83mm (95%-CI: 0,77 – 0,90mm) eine geringere Wanddicke aufwiesen als Patienten der Gruppe B1 mit 0,98mm (95%-CI: 0,90 – 1,1mm) und der Gruppe B2 mit 0,89mm (95%-CI: 0,82 – 0,96mm). Die Unterschiede waren statistisch signifikant ( $p=0,013$ ). Die Post-Hoc-Analyse zeigte dabei einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe A und B1 ( $p=0,004$ ). Ebenfalls wies bei der Untersuchung der rechten AAX die Gruppe B1 die höchste mittlere IMD von 0,98mm (95%-CI: 0,87 – 1,09mm) auf, gefolgt von der Gruppe B2 mit einer mittleren IMD von 0,93mm (95%-CI: 0,85 – 1,00mm). Zwar ließ sich zudem die kleinste IMD auch rechtsseitig im Mittel von 0,86mm (95%-CI: 0,79 – 0,93) in der Gruppe A nachweisen, doch ergab sich bei der Bewertung der rechten AAX insgesamt kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ( $p=0,153$ ). Bei der kombinierten Betrachtung aller untersuchten linken und rechten AAX ließ sich ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied ausmachen ( $p=0,004$ ), bei der Patienten der Gruppe B1, wie bei der getrennten Untersuchung, die höchste mittlere IMD von 0,98mm (95%-

CI: 0,91 – 1,04mm) und Patienten der Gruppe A den geringsten Gefäßwanddurchmesser (MW: 0,85mm, 95%-CI: 0,80 – 0,90mm) aufzeigten. Die mittlere IMD aller untersuchten AAX betrug in der Gruppe B2 0,91mm (95%-CI: 0,86 – 0,96mm). In der Post-Hoc-Analyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe A und B1 ermittelt werden ( $p=0,001$ ), es zeigte sich jedoch weder bei der einseitigen noch bei der kombinierten Gefäßbetrachtung ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe B2 und A bzw. zwischen der Gruppe B2 und B1.



**Abbildung 21: Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der linken Arteria axillaris im Langzeitverlauf.** In der Darstellung (A) liegt bei einer 70-jährigen RZA-Patientin mit einem Durchmesser von 0,43mm ein normaler Befund der Gefäßwanddicke vor. Bei einer 80-jährigen Patientin ließ sich in (B) eine vergrößerte Intima-Media-Dicke von 1,6mm nachweisen. Die Untersuchungen erfolgten in B-Mode im Longitudinalschnitt.



**Abbildung 22: Sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der rechten Arteria axillaris im Langzeitverlauf.** In (A) erfolgte die Messung einer Intima-Media-Dicke von 0,65mm bei einer 65-jährigen RZA-Patientin. (B) zeigt eine vergrößerte Intima-Media-Dicke von 1,4mm bei einer 79-jährigen RZA-Patientin. Die Untersuchungen erfolgte in B-Mode im Longitudinalschnitt.

## ***4 Diskussion***

Nach wie vor wird kontrovers diskutiert, welche klinischen und diagnostischen Parameter, wie etwa das Gefäßbefallsmuster, mit einem prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf der RZA vergesellschaftet sind. Aktuell empfehlen die EULAR und AWMF daher kein unterschiedliches Konzept hinsichtlich der Therapie und des Monitorings zwischen den RZA-Patienten (7, 57, 60). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, klinische, diagnostische, therapeutische und gefäßsonographische Unterschiede in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters herauszuarbeiten und darüber hinaus zu ermitteln, welche Faktoren mit einem prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf und einem verminderten Therapieansprechen assoziiert waren. Im Folgenden werden unsere Ergebnisse mit den Arbeiten anderer Autoren in einen Kontext gebracht und kritisch diskutiert.

### ***4.1 Erstmanifestation***

#### ***4.1.1 Klinische und diagnostische Eigenschaften***

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern sich Patienten mit einer RZA bei der Diagnosestellung in Abhängigkeit des initialen Gefäßbefallsmusters in ihrer klinischen Ausprägung unterscheiden. Bisherige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem extrakraniellen Befallsmuster einen höheren weiblichen Patientenanteil (17, 19, 56, 116), ein jüngeres Patientenalter (16, 17, 19, 56, 58) und ein längeres Intervall vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung (16-18, 56) aufwiesen als Patienten mit einem isoliert kraniellen Gefäßbefall. Eine Metastudie aus dem Jahr 2017 konnte bestätigen, dass eine kraniale Beteiligung mit einem kürzeren zeitlichen Intervall vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung einherging. Der Autor argumentierte, dass vorwiegend klinische Ausprägungen einer kranialen Beteiligung mit einer RZA assoziiert werden, was somit frühzeitiger zur Diagnose führt (117). Da sich die extrakranielle RZA, insbesondere bei fehlender kranialer Mitbeteiligung, häufiger ausschließlich durch unspezifischere Zeichen, wie etwa als FUO (41) präsentieren kann, ist die Diagnosestellung hingegen deutlich erschwert (3, 21), wodurch sich die verlängerte zeitliche Latenz der Diagnosebestätigung erklären lässt. Hinsichtlich klinischer Manifestationen wird in der Literatur beschrieben, dass sowohl kraniale Symptome (16-19, 56, 58, 118, 119) als auch Augenmanifestationen (16, 19, 118) bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA seltener auftreten, wohingegen häufiger Extremitätenclaudicatio (17-19, 58, 118) beschrieben wurde. Klinische Manifestationen, wie PMR-Beschwerden (16,

120) und Allgemeinsymptome (16), welche sich nicht einem spezifischen Gefäßbefall zuordnen lassen, zeigten sich ebenfalls häufiger bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA.

Unsere Ergebnisse konnten die o.g. Beobachtungen bestätigen. Im Unterschied zu dem Großteil bisheriger Studien, bei welchen die Patienten nach einem isoliert kraniellen Gefäßbefall bzw. einer extrakraniellen Beteiligung, ungeachtet einer kraniellen Mitbeteiligung, eingeteilt wurden, liegt die Besonderheit in der vorliegenden Arbeit bei der weiteren Differenzierung des extrakraniellen Gefäßbefallsmusters, bei der die Patienten nach fehlender bzw. vorhandener kraniieller Mitbeteiligung unterschieden wurden. Verglichen mit Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA wiesen Patienten mit einem extrakraniellen Gefäßbefall einen größeren weiblichen Patientenanteil ( $p=0,017$ ) und ein kürzeres Intervall vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung auf ( $p<0,001$ ) und es kam häufiger zu einer PMR ( $p=0,005$ ) sowie Claudicatio der oberen Extremität ( $p<0,001$ ). Dabei waren die Unterschiede bei Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befall ausgeprägter als bei Patienten mit einer kombiniert kraniellen/extrakraniellen RZA. Hingegen zeigten Patienten mit einer extrakraniellen RZA mit kraniieller Beteiligung und Patienten mit einem isoliert kraniellen Befall signifikant häufiger klinische kraniielle Zeichen, wie Kopfschmerzen ( $p<0,001$ ), Kieferclaudicatio ( $p<0,001$ ) und eine abnorme AT ( $p<0,001$ ) als Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befall.

Hinsichtlich des Erkrankungsalters zeigte sich, dass Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befallsmuster jünger waren als Patienten mit einer extrakraniellen RZA mit einer kraniiellen Beteiligung und diese wiederum ein niedrigeres Erkrankungsalter aufwiesen als Patienten mit einer isoliert kraniiellen RZA ( $p<0,001$ ). In einer Studie von Czihal und Kollegen konnte die Altersverteilung des Gefäßbefalls anschaulich demonstriert werden, bei der die Häufigkeit der extrakraniellen Gefäßbeteiligung im zunehmenden Alter bei Diagnosestellung abnahm, während die kraniielle Beteiligung zunahm (16). Allgemeinsymptome waren zwar häufiger bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA mit begleitender oder fehlender kraniieller Beteiligung vorhanden, allerdings zeigte sich nur bei dem Auftreten von Nachtschweiß ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,019$ ). Hinsichtlich laborchemischer Veränderungen liegen in der Literatur heterogene, teils widersprüchliche Ergebnisse vor. Während sich in einer Publikation signifikant höhere Entzündungsparameter bei einem extrakraniellen Gefäßbefall nachweisen ließen (19), konnten hingegen ebenso signifikant niedrigere Werte bei einer solchen Gefäßbeteiligung beobachtet werden (58). In Übereinstimmung mit dem Großteil vorheriger Arbeiten ergaben unsere Ergebnisse hinsichtlich der Entzündungsparameter (CRP, BSG) und des Auftretens von

anämischen Veränderungen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters (16-18, 56, 58, 119).

In einer Sonographie-Studie ermittelten Schmidt et al., dass eine extrakranielle RZA-Manifestation infolge einer Vaskulitis der proximalen Armarterie mit einer verminderten Rate an Augenmanifestationen einherging (121). Analog zu diesen Ergebnissen traten Augenmanifestationen ( $p < 0,001$ ) und die AION als häufigste Ausprägung ( $p = 0,001$ ) in unserer Patientenkohorte seltener bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA auf als bei Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA. Insbesondere Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA waren hiervon kaum betroffen. So erlitt lediglich ein (1,1%) Patient aus dieser Gruppe eine AION, während im Gesamtkollektiv bei 11,1% der Patienten eine solche Manifestation zu verzeichnen war.

Bezogen auf die 1990 formulierten ACR-Kriterien konnte Muratore aufzeigen, dass Patienten mit einem isoliert kraniellen Gefäßbefall weitaus häufiger mindestens drei der fünf Kriterien erfüllten als Patienten mit einem extrakraniellen Gefäßbefall (95 vs. 39%,  $p < 0,001$ ) (18). Unsere Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA, aber auch Patienten mit einer extrakraniellen RZA mit kranialer Beteiligung deutlich häufiger drei der fünf ACR-Kriterien erfüllten als Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befall (84,7 vs. 83,5 vs. 26,1%;  $p < 0,001$ ). Daraus kann geschlossen werden, dass die ACR-Kriterien nicht geeignet sind, Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befall adäquat zu evaluieren. Die Gründe liegen einerseits bei den klinischen Kriterien, welche nur kraniale Zeichen berücksichtigen, sowie an dem Einbezug des histologischen Befunds, welcher in erster Linie erfolgt, um eine Beteiligung der AT zu bestätigen. Im Rahmen der RZA-Diagnostik haben bildgebende Verfahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und nehmen insbesondere zur Abklärung eines extrakraniellen Gefäßbefalls eine zentrale Rolle ein. Zukünftige Klassifikationskriterien sollten deshalb neben kranialen Faktoren spezifische extrakranielle Symptome sowie Ergebnisse bildgebender Modalitäten berücksichtigen (60).

In bisherigen Studien erfolgte die Untersuchung der gemischt kraniellen/extrakraniellen RZA fast ausschließlich gemeinsam mit der isoliert extrakraniellen RZA und wurde kaum unabhängig dieser Manifestation evaluiert. Klinisch betrachtet kann dieser Phänotyp als überlappende Mischform angesehen werden, welcher Aspekte der beiden jeweiligen Gefäßbefallsmuster aufweist. Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass sich die klinische Präsentation der RZA in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters stark unterscheidet. Insbesondere bei der

Ersteinschätzung kann dieses Wissen förderlich sein, um eine RZA frühzeitig zu erkennen und gleichzeitig anhand des klinischen Profils das vorliegende Gefäßbefallsmuster abzuschätzen. Dies könnte insbesondere bei der Wahl des diagnostischen Verfahrens und bei der Bestimmung der zu untersuchenden Gefäßterritorien hilfreich sein, da die diagnostische Güte der jeweiligen bildgebenden Verfahren und der TAB maßgeblich durch das Befallsmuster bestimmt wird.

#### **4.1.2 Gefäßbeteiligung**

Bei der sonographischen Erstuntersuchung erfolgte bei allen Patienten die systematische Untersuchung der AT und AAX. Dabei zeigte die AT bei 67,2% (242/360) des Gesamtkollektivs eine vaskulitische Veränderung und war somit das häufigste betroffene kranielle Gefäß. Die übrigen untersuchten kraniellen Gefäße, bei der die A. facialis zu 49,2% (62/126) und die A. occipitalis zu 44,4% (28/63) betroffen waren, zeigten etwas häufiger einen pathologischen Befund als bisher in der Literatur (40,9 und 31,2%) angegeben (122). Allerdings erfolgte die sonographische Untersuchung der genannten Gefäße bei unseren Patienten selektiv, weshalb wie in der Literatur, von einer geringeren tatsächlichen Beteiligung ausgegangen werden könnte. In einer prospektiven Studie, bei der die A. occipitalis gezielt symptomorientiert untersucht wurde, zeigte sich sogar eine entsprechende Gefäßbeteiligung bei 17 (63,0%) der 27 sonographisch untersuchten RZA-Patienten (123). In einer Publikation konnten Schmidt und Kollegen bei 85% der 176 RZA-Patienten sonographisch eine vaskulitische Veränderung der AT feststellen (17). Duftner et al. ermittelten in einer aktuellen Metaanalyse für den sonographischen Nachweis einer vaskulitischen AT-Veränderungen beim Vorliegen von mindestens drei der fünf ACR-Kriterien bzw. bei einer histologischen Sicherung durch eine TAB eine gepoolte Sensitivität von jeweils 78% und eine Spezifität von 89 bzw. 91% (66). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in den beiden zuletzt genannten Publikationen die Untersuchung von Patienten mit mindestens drei erfüllten ACR-Kriterien bzw. einer histologischen Diagnosesicherung erfolgte (17, 66). Da die beiden diagnostischen Methoden in erster Linie eine kraniale Manifestation charakterisieren, könnte dies zur Folge gehabt haben, dass primär Patienten mit einer kraniellen RZA einbezogen wurden, während Patienten mit einer extrakraniellen RZA unterrepräsentiert waren, wodurch sich die häufigere AT-Beteiligung erklären lassen könnte. Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor für die geringere Rate der nachgewiesenen AT-Beteiligung in unserem Kollektiv könnten GK-Therapien darstellen, welche bereits vor der diagnostischen RZA-Sicherung erfolgten. Es konnte gezeigt werden, dass nach Beginn der GK-Therapie meistens ein Rückgang der vaskulitischen Wandschwellung zu verzeichnen war (71, 124, 125). Zwar konnte die



monatelange Persistenz der vaskulitischen AT-Veränderung bei bis zu 50% der Patienten trotz Therapieeinleitung beobachtet werden (124, 125), doch kamen andere Arbeiten zu dem Ergebnis, dass Veränderungen der AT bereits nach zwei bis vier Wochen bei dem Großteil der Patienten nicht mehr nachgewiesen werden können (66, 71, 126, 127). Veränderungen an den extrakraniellen Arterien konnten hingegen größtenteils jahrelang nachgewiesen werden, auch wenn das Ausmaß der Wandschwellung meistens im Verlauf abnahm (56, 124, 128). In unserem Gesamtkollektiv wurden 28,1% der Patienten vor der sonographischer Erstuntersuchung bereits >7 Tage mit GK therapiert, wobei dies bei Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA am häufigsten der Fall war ( $p=0,005$ ). Es wäre denkbar, dass sich initiale AT-Beteiligungen bereits vor der sonographischen Erstuntersuchung infolge der Therapieinitiierung zurückbildeten und nicht mehr detektiert werden konnten, während extrakranielle arterielle Veränderungen persistierten.

In der o.g. genannten Studie von Schmidt und Kollegen, welche konsekutiv Patienten von 1997 bis 2006 einschloss, zeigte sich ein jährlich zunehmender Patientenanteil mit einer extrakraniellen Beteiligung. Der Autor begründete den Anstieg der genannten Gefäßbeteiligung durch das wachsende Bewusstsein der extrakraniellen RZA, die technischen Fortschritte in der Diagnostik und die zunehmende Erfahrung mit den bildgebenden Modalitäten. Dass bei bis zu 40% dieser Patienten mit extrakranieller RZA eine sonographische Beteiligung der AT ausgespart blieb (17), bestätigt unsere Beobachtung, dass eine extrakranielle Beteiligung nicht selten ohne kraniale Beteiligung einhergehen kann. In einer vergleichbaren Studie, bei welcher ACR-Kriterien und die bioptische Sicherung für den Studieneinschluss nicht obligat waren, konnten Czihal und Kollegen bei lediglich 52,7% des untersuchten Gesamtkollektivs eine sonographische Beteiligung der AT nachweisen (16). Hinsichtlich der extrakraniellen Gefäße konnte in unserem Gesamtkollektiv bei 50,8% (183/360) an der AAX, bei 33,8% (80/237) an der A. subclavia und bei 27,1% (64/236) an der A. carotis ein vaskulitischer Befund ermittelt werden. Czihal et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, welche eine entsprechende Gefäßbeteiligung bei 48,2, 32,7 und 26,4% der Patienten nachweisen konnten (16). Insgesamt war der Patientenanteil mit einer extrakraniellen Beteiligung mit 60,8% in unserer Studie etwas höher als in der genannten Studie (53,6%) (16), was durch die Berücksichtigung der Befunde weiterer extrakranieller Gefäße (A. vertebralis, Aorta abdominalis und Beinarterien) unsererseits erklärt werden könnte. Insgesamt konnte in bisherigen Arbeiten eine extrakranielle Beteiligung bei bis zu 83% der Patienten beobachtet werden (15). Hinsichtlich der Häufigkeit der Mitbeteiligung der übrigen extrakraniellen Gefäßterritorien liegen in der Literatur weniger Daten

vor. Pfadenhauer detektierte eine sonographisch nachweisbare Beteiligung der A. vertebralis bei 15% der Patienten (129). Czihal und Kollegen konnten eine RZA-typische Vaskulitis der femoropoplitealen Arterien in 53,3% der Fälle ermitteln (130). Bei unseren Patienten war eine Beteiligung der A. vertebralis bei 23,6% (47/199) und der Beinarterien bei 63,6% (28/44) der untersuchten Patienten nachweisbar. Eine Vaskulitis der Aorta abdominalis konnte bei 32,0% (16/50) der untersuchten Patienten nachgewiesen werden, was trotz gezielter Untersuchungen mit den Ergebnissen von Agard et al. (33,3%) vergleichbar war (131). Wie auch bei den sonographischen Ergebnissen der A. facialis und occipitalis muss allerdings bedacht werden, dass die Untersuchungen der extrakraniellen Gefäße, mit Ausnahme der AAX, nicht routinemäßig, sondern selektiv erfolgten, weshalb bezogen auf das Gesamtkollektiv von einer geringeren Häufigkeit der Gefäßbeteiligungen auszugehen ist.

In unserem Gesamtkollektiv wurde bei 61 Patienten eine TAB zur Diagnosesicherung angestrebt. Dabei zeigte sich in 63,9% der Fälle ein RZA-typischer Befund, was mit bisherigen Beobachtungen vergleichbar ist (20, 132).

Unsere Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass mit der Sonographie dem Untersucher ein kostengünstiges und nicht-invasives diagnostisches Verfahren zur Verfügung steht, mit welchem sich RZA-typische Veränderungen an der AT und AAX, aber auch an weiteren kraniellen und extrakraniellen Gefäßregionen suffizient detektieren lassen. Aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit auf den gesamten Gefäßstatus, der Invasivität und der steten Verbesserung der bildgebenden Verfahren stellt die TAB im Rahmen der RZA nur noch eine diagnostische Alternative dar. Insbesondere bei nicht eindeutigen Befunden der Bildgebung und einer vorliegenden klinisch kraniellen Ausprägung sollte die TAB jedoch in Erwägung gezogen werden, um einen RZA-Verdacht zu erhärten und somit die Basis für eine immunsuppressive Therapie zu ermöglichen.

## ***4.2 Krankheitsverlauf***

### ***4.2.1 Rezidivmanifestation***

Bei 67,5% unserer Patienten trat mindestens ein Rezidiv auf, was vergleichbar mit den Beobachtungen (34 – 74%) bisheriger Publikationen ist (20, 112, 133-136). Die sehr heterogen geschilderte Rezidivhäufigkeit lässt sich vermutlich auf die unterschiedlichen Einschlusskriterien, dem Studientyp und die Rezidivdefinition der jeweiligen Arbeiten zurückführen. In einer retrospektiven Studie von Labarca und Kollegen mit einer vergleichbaren

Beobachtungszeit, Rezidivdefinition und Kohortenzahl (n=286) lag die Rezidivrate bei 74% und war somit geringfügig höher als bei unserer Patientenkohorte (134). Allerdings wurden nur Patienten mit einem positiven histologischen Befund der TAB eingeschlossen und somit das Vorhandensein einer isoliert extrakraniellen RZA weniger berücksichtigt.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wurden in der Literatur als häufigste Rezidivmanifestationen PMR-Beschwerden und Kopfschmerzen beobachtet (112, 134-136). Darüber hinaus gehörte Abgeschlagenheit (56,3%) in unserem Patientenkollektiv ebenfalls zu den häufigsten Rezidivsymptomen und war somit öfter vorhanden als bisher beschrieben (134, 135). Weitere unspezifische Allgemeinsymptome, wie Nachtschweiß (26,8%), KG-Verlust (11,5%) und Fieber (8,2%) kamen weitaus seltener vor. PMR-Beschwerden traten bei 57,9%, Kopfschmerzen bei 48,6%, Kieferclaudicatio bei 12,6%, eine abnorme AT bei 14,2% und eine Augenbeteiligung bei 6,0% der Patienten mit mindestens einem erlittenen Rezidiv im Krankheitsverlauf auf, was mit den Ergebnissen von Kermani und Kollegen, bei welchen ebenfalls bildgebende Befunde der extrakraniellen Gefäße als Einschlusskriterium dienten, vergleichbar ist (135).

Zusätzlich zu bisherigen Studien liefert die vorliegende Arbeit Informationen über die unterschiedliche Rezidivpräsentation in Abhängigkeit des initialen Gefäßbefallsmusters. In allen Patientengruppen waren PMR-Beschwerden, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit zwar die häufigsten Rezidivsymptome, doch variierten die Häufigkeiten untereinander. Kopfschmerzen (59,7%) stellten die häufigsten Rezidivmanifestationen bei Patienten mit einer isoliert kraniellen Beteiligung dar, während PMR-Beschwerden (59,5%) die häufigste Manifestation bei Patienten mit einer isoliert extrakraniellen Beteiligung und Abgeschlagenheit (66,7%) die häufigste Symptomatik bei Patienten mit einem kombinierten Gefäßbefall darstellte. Signifikante Gruppenunterschiede bei der Rezidivmanifestation ergaben sich lediglich bei kraniellen klinischen Zeichen. So traten Kopfschmerzen ( $p=0,022$ ) und eine abnorme AT ( $p=0,001$ ) bei der isoliert kraniellen RZA signifikant häufiger auf als bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA, insbesondere ohne kraniale Mitbeteiligung. Dabei zeigte kein einziger Patient mit einer isoliert extrakraniellen RZA eine abnorme AT als Rezidivmanifestation. Unspezifische Symptome, wie PMR-Beschwerden, Abgeschlagenheit und Nachtschweiß, waren bei Patienten mit einem extrakraniellen Befall häufiger präsent, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Ischämische Komplikationen traten selten im Krankheitsverlauf auf. Bezogen auf unser Patientenkollektiv, welches für die Bewertung des Krankheitsverlaufs (n=271) herangezogen wurde, erlitt lediglich ein Patient eine AION und zwei weitere Patienten

entwickelten eine Armclaudicatio, wobei alle betroffenen Patienten eine extrakranielle RZA mit kranialer Beteiligung aufwiesen. Während in einer multizentrischen, retrospektiven Studie aus Brasilien fünf Fälle einer AION während des Krankheitsverlaufs bei 45 Patienten dokumentiert wurden (137) und in einer anderen Studie ebenfalls ein häufigeres Auftreten einer Claudicatio der oberen Extremität in bis zu 10% der Fälle im Krankheitsverlauf angegeben wurde (135), beschrieben andere Arbeiten ein vollständiges Fehlen der AION (56, 136) bzw. Armclaudicatio (56, 112), was unsere Beobachtung hinsichtlich des seltenen Auftretens ischämischer Komplikationen bestätigt. In Analogie zu diesen Ergebnissen erlitt in zwei longitudinalen Studien, welche 106 bzw. 128 Patienten einschlossen, jeweils lediglich ein Patient eine AION im Krankheitsverlauf (112, 135).

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass sich das klinische Bild der Rezidive wesentlich von dem der Erstmanifestation unterschied. Während im Krankheitsverlauf ebenfalls wesentliche Unterschiede bei dem Auftreten von kranialen Manifestationen hinsichtlich des initialen Gefäßbefallsmusters ausgemacht werden konnten, wurden bestimmte klinische Zeichen (Kieferclaudicatio, abnorme AT, KG-Verlust) weitaus seltener beschrieben und ischämische Komplikationen traten nur in vereinzelnden Fällen auf. Neben Kopfschmerzen präsentierten sich Rezidive bei allen Gefäßbefallsmustern vornehmlich durch unspezifische klinische Zeichen. Diese Beobachtungen können im klinischen Alltag hilfreich sein, um Rezidivanzeichen, insbesondere unter Berücksichtigung des Gefäßbefallsmusters, frühzeitig zu erkennen und ein entsprechendes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen schnellstmöglich einzuleiten.

#### ***4.2.2 Rezidivaufreten und Therapieansprechen***

In der Literatur wurden häufig Ursachen für das heterogene Therapieansprechen und das differente Rezidivaufreten bei RZA-Patienten diskutiert, wobei insbesondere das Gefäßbefallsmuster als möglicher Einflussfaktor angeführt wurde (18, 20, 57).

Hinsichtlich des Rezidivauftretens zeigte sich in unserem Kollektiv, dass 55,3% der Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA mindestens ein Rezidiv erlitten und somit seltener betroffen waren als Patienten mit einer isoliert kranialen RZA (73,5%) und Patienten mit einem kombiniert kranialen und extrakraniellen Gefäßbefall (71,1%). Ebenso zeigte diese Gruppe bei der quantitativen Betrachtung der kumulierten Rezidivanzahl eine signifikant geringere Rezidivrate innerhalb des ersten ( $p=0,022$ ) und zweiten ( $p=0,035$ ) Beobachtungsjahres. Die Betrachtung weiterer Krankheitsjahre sowie des zeitlichen Auftretens der Rezidive in der Log-

Rank-Untersuchung ( $p=0,060$ ) erbrachte keine signifikanten Unterschiede, obgleich Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA im Mittel die geringste Rezidivanzahl aufwiesen und die Rezidive bei diesen Patienten später auftraten. In der Literatur liegen unterschiedliche Ergebnisse zum Rezidivaufreten in Abhängigkeit des Gefäßbefalls vor. De Boysson und Kollegen ermittelten in einer PET-CT-Studie aus dem Jahr 2017 und in einer großen multizentrischen Studie aus dem Folgejahr, bei der PET-CT, MRA und CTA zum Einsatz kamen, keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne extrakranieller Gefäßbeteiligung (19, 119). Andere Publikationen beschrieben eine signifikant höhere Rezidivanzahl bei vorhandener extrakranieller Gefäßbeteiligung (18, 58). Czihal und Kollegen kamen in einer longitudinalen Sonographie-Studie aus dem Jahr 2015 auf ein ähnliches Ergebnis. Wie auch in der vorliegenden Arbeit erfolgte die Patienteneinteilung anhand der betroffenen Gefäßlokalisierung in die drei Subgruppen. In Einklang mit unseren Beobachtungen stellte Czihal einen prognostisch ungünstigen Rezidivverlauf von Patienten mit einem kombiniert kraniellen und extrakraniellen Befall fest, bei dem sogar alle Patienten dieser Gruppe ( $n=9$ ) ein oder mehrere Rezidive erlitten. Entgegen unserer Ergebnisse zeigten Patienten mit einem isoliert kraniellen Befall jedoch weniger Rezidive als Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befall, die bei unserer Arbeit den prognostisch günstigsten Rezidivverlauf zeigten (20). Korrespondierend zu unseren Ergebnissen beschrieben Hamidou und Kollegen ein höheres Rezidivaufkommen bei der kraniellen Form der RZA, allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (138).

In unserer Arbeit konnten ebenfalls therapeutische Unterschiede zwischen den Gefäßbefallsmustern ausgemacht werden. Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA konnten in 65,3%, Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA in 63,2% und Patienten mit einem kombiniert kraniellen/extrakraniellen Gefäßbefall in 49,5% der Fälle eine GK-freie Remission erreichen. Die Log-Rank-Untersuchung ergab, dass Patienten mit einem isoliert kraniellen bzw. isoliert extrakraniellen Befallsmuster signifikant früher eine GK-freie Remission erreichen konnten als Patienten mit einem kombinierten Befall ( $p=0,018$ ). Dass Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA häufiger und früher die GK-Therapie beendeten, entsprach der Beobachtung von de Boysson (19). In einer weiteren Studie zeigte er bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA eine höhere Rate einer GK-Abhängigkeit, die durch eine langsame Dosisreduktion und einer Dosiserhaltung von über zwei Jahren definiert wurde (58). Hingegen ergaben sich in einigen anderen Studien keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen diesen Patientengruppen hinsichtlich der Therapiedauer und des Patientenanteils, der die GK-Therapie beenden konnte

(56, 119). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigte eine größere retrospektive Studie von Muratore aus dem Jahr 2015 in der Log-Rank-Analyse ebenfalls eine kürzere GK-Therapiedauer von Patienten mit einer kraniellen RZA verglichen mit einer extrakraniellen Beteiligung. Darüber hinaus war eine extrakranielle RZA mit einer höheren kumulierten GK-Dosis assoziiert (18).

Ein direkter Vergleich unserer Daten mit bisherigen Arbeiten ist durch den Umstand erschwert, dass die extrakranielle RZA in unserem Kollektiv durch eine weitere Differenzierung die sowohl prognostisch günstigste (isoliert extrakranielle RZA) als auch ungünstige (kombiniert kraniale/extrakranielle RZA) Gruppe in Bezug auf die GK-Therapie umfasste, während der Großteil bisheriger Arbeiten ein extrakranielles Befallsmuster unabhängig von der kranialen Beteiligung als eine Gruppe zusammenfasste. Es zeigte sich, dass unsere Patienten mit einem kombiniert kranialen/extrakraniellen Befall Ende des ersten ( $p=0,003$ ), zweiten ( $p=0,002$ ), dritten ( $p=0,014$ ), vierten ( $p=0,014$ ) und fünften Therapiejahres ( $p=0,006$ ) eine höhere kumulierte Prednisolondosis aufwiesen als Patienten mit einer isoliert kranialen RZA und vor allem Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Gefäßbefall. Analog zu unseren Ergebnissen beobachteten Czihal und Kollegen, dass ein gleichzeitiger kranialer und extrakranialer Gefäßbefall mit einem schlechteren GK-Ansprechen durch eine langsamere Reduktion der täglichen GK-Dosis vergesellschaftet war, wobei die Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant waren (20). In unserem Kollektiv wiesen Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA die geringste kumulierte Prednisolondosis auf, wobei zu berücksichtigen ist, dass jene Patienten am häufigsten, wenn auch statistisch nicht signifikant, bereits vor Initiierung der RZA-Therapie aufgrund einer anderen Erkrankung bereits mit GK therapiert wurden ( $p=0,084$ ) und dies unter anderem zu der geringeren initialen Prednisolondosis ( $p=0,002$ ) geführt haben könnte. Es wäre denkbar, dass beide Faktoren eine verminderte kumulierte Prednisolondosis zur Folge gehabt haben könnten.

Hinsichtlich einer additiven immunsuppressiven Therapie wurden 40,2% der Patienten zur Einsparung von GK mit einem oder mehreren DMARD therapiert. Wie in vielen bisherigen Studien stellte MTX dabei die am häufigsten applizierte Substanz dar (18, 20, 58, 119). Da 102 (93,6%) der 109 Patienten, welche additiv mit DMARD therapiert wurden, MTX erhielten, basiert die DMARD-Therapie somit im Wesentlichen auf der Effektivität der MTX-Applikation. Der geringe Patientenanteil ( $n=3$ ), welcher Tocilizumab erhielt, ist damit zu erklären, dass erst zum Ende des Beobachtungszeitraums eine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit dieses Therapeutikums vorlag und die Zulassung für die RZA-Therapie erst 2017 erfolgte. Hinsichtlich

des Gefäßbefallsmusters waren ebenfalls Unterschiede bei der additiven immunsuppressiven Therapie auszumachen. Über den gesamten Zeitraum betrachtet, erfolgte der Einsatz von DMARD bei Patienten mit einer isolierten extrakraniellen RZA (44,7%) und bei einer kombiniert kraniellen/extrakraniellen Manifestation (47,4%) ähnlich oft, wohingegen weitaus weniger Patienten mit einem isoliert kraniellen Befall (29,6%) additiv zur GK-Therapie immunsuppressiv behandelt wurden. Diese Beobachtung stimmte mit den Ergebnissen von Muratore und zwei Studien von de Boysson überein (18, 19, 58). Czihal und Kollegen ermittelten für Patienten mit einem kombiniert kraniellen/extrakraniellen Gefäßbefall eine signifikant häufigere und frühere DMARD-Einnahme verglichen mit Patienten mit einem isoliert kraniellen bzw. extrakraniellen Gefäßbefall (20). Ein ähnliches Ergebnis ergab sich bei der Log-Rank-Untersuchung in unserer Kohorte. So zeigte sich, dass bei Patienten mit einem extrakraniellen Befall, insbesondere bei einer kraniellen Mitbeteiligung, häufiger und früher eine DMARD-Gabe erfolgte als bei Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA ( $p=0,032$ ).

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA und einer kombiniert kraniellen/extrakraniellen RZA wesentlich häufiger Rezidive erlitten als Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA. Neben Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befall wurden ebenfalls Patienten mit einer kombiniert kraniellen/extrakraniellen Beteiligung häufiger additiv mit DMARD therapiert. Überdies wies die zuletzt genannte Patientengruppe die höchste eingenommene kumulierte GK-Dosis auf und die Patienten konnten seltener GK-freie Remissionen erreichen. Unsere Ergebnisse lassen somit den Schluss zu, dass ein kombinierter Befall der kraniellen und extrakraniellen Arterien mit einer ungünstigeren Prognose hinsichtlich des Rezidivauftritts und Therapieansprechens vergesellschaftet war. Die aktuellen EULAR-Empfehlungen und AWMF-Leitlinie beschreiben zwar das therapeutische Vorgehen bei einer RZA, allerdings gelten diese für alle RZA-Patienten, ungeachtet des klinischen oder diagnostischen Befunds (7, 57). Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass bei Patienten mit einem gleichzeitigen Befall kranialer und extrakranialer Gefäße eine engmaschigere ärztliche Betreuung indiziert sein könnte, um die tägliche GK-Dosis in einem adäquaten zeitlichen Intervall zu reduzieren, um somit Rezidiven vorzubeugen, und im Rezidivfall diese frühzeitiger zu erkennen und zu behandeln. Zudem könnte bei diesen Patienten eine frühzeitige DMARD-Therapie in Erwägung gezogen werden, um GK einzusparen und gleichzeitig das Rezidivrisiko zu minimieren. Der Nutzen eines unterschiedlichen Betreuungskonzepts müsste in zukünftigen randomisierten prospektiven Studien untersucht und validiert werden. Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe erscheint uns im Hinblick auf zukünftige Studien, welche

die RZA-Prognose thematisieren, die weiterführende Differenzierung der extrakraniellen RZA hinsichtlich einer begleitenden oder fehlenden kraniellen Mitbeteiligung ebenfalls sinnvoll.

Neben der eigentlichen Gefäßbeteiligung sollten allerdings mögliche Faktoren diskutiert werden, welche sich auf die Ergebnisse des Krankheitsverlaufs ausgewirkt haben könnten. Da spezifische extrakranielle Manifestationen, wie Armclaudicatio, seltene Rezidivmanifestationen darstellten und bei einer kraniellen Gefäßbeteiligung häufiger Rezidive beobachtet wurden, wäre denkbar, dass spezifische kraniale Zeichen eher mit der Krankheitsaktivität der RZA assoziiert wurden und somit nicht nur zu einer früheren Diagnosestellung führten (vgl. Kapitel 4.1.1), sondern auch im Krankheitsverlauf häufiger und frühzeitiger als Rezidivmanifestation erfasst wurden als unspezifische klinische Zeichen. Therapeutische Konsequenz dessen wäre eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie, was sich somit auf den Einsatz von DMARD und die GK-Therapie auswirkte. Da die ärztliche Betreuung in unserem Kollektiv nicht einheitlich erfolgte und nicht alle Patienten nach Diagnosestellung im Immanuel-Krankenhaus weiterbetreut wurden, kann ein Einfluss der ärztlichen Betreuung ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Da die DMARD-Gabe und die Reduktion der täglichen Prednisolondosis in Deutschland nicht standardisiert sind, ist das therapeutische Procedere, aber auch das Vorgehen bei einem vermeintlichen Rezidiv, von der Einschätzung des behandelnden Arztes abhängig. Zudem erfolgte die initiale GK-Therapie nicht immer standardisiert, da in einigen Fällen bereits vor Diagnosebestätigung auf Verdacht hin die Induktion einer immunsuppressiven Therapie außerhalb des Immanuel-Krankenhauses erfolgte. Ferner wurden einige Patienten, insbesondere mit einer extrakraniellen RZA, aufgrund einer anderen Erkrankung, wie etwa einer PMR, bereits vor Beginn der RZA-Therapie mit GK und DMARD behandelt. Die entsprechende Intensivierung der laufenden immunsuppressiven Therapie bei der Diagnosestellung der RZA war ebenfalls von der Einschätzung des Arztes abhängig. Inwiefern eine vorangehende GK-Therapie den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen der RZA beeinflusst, ist ungewiss. Da die PMR und eine additive DMARD-Therapie insbesondere bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA beobachtet wurden, wäre denkbar, dass eine PMR einen häufigeren Einsatz von DMARD nach sich zog. Abgesehen von einer PMR, welche bereits vor der RZA-Diagnose mittels DMARD therapiert wurde, wäre möglich, dass ein vornehmlich PMR-gewichtetes Beschwerdebild bei Erstmanifestation der RZA bzw. beim Rezidivaufreten, zu einer additiven DMARD-Therapie, gemäß der S3-Leitlinie der PMR (139), geführt haben könnte. Der häufigere Einsatz von DMARD könnte wiederum die Rezidivrate und die GK-Exposition gesenkt haben. Somit könnten zwar die höheren Rezidivraten bei der isoliert kraniellen RZA und der häufigere



Einsatz von DMARD bei einer isoliert extrakraniellen RZA erklärt werden, da allerdings bei Patienten mit einem kombinierten Gefäßbefall mitunter die meisten Rezidive auftraten und zudem die höchste Intensität der GK- und DMARD-Therapie zu verzeichnen war, kann dennoch von einem prognostisch ungünstigen Einfluss des gleichzeitig bestehenden Gefäßbefalls ausgegangen werden.

### ***4.3 Prognosefaktoren zum Therapie- und Krankheitsverlauf***

In der Literatur wurden neben dem Gefäßbefallsmuster unterschiedliche Einflussfaktoren aufgeführt, welche mit einer ungünstigen Prognose assoziiert werden. Wie bereits in 4.2.2. diskutiert, konnte gezeigt werden, dass der Krankheitsverlauf vom Gefäßbefallsmuster abhängig ist. Um zudem einen unabhängigen Einfluss des Gefäßbefalls zu bestätigen, wurden die sonographischen Befunde der AT und AAX aufgrund der Datenvollständigkeit und der etablierten diagnostischen Untersuchung der beiden Gefäßareale bei der multivariaten Untersuchung einbezogen. Es zeigte sich, dass ein vaskulitischer Befall der AT ( $p=0,025$ ) mit einem höheren Rezidivrisiko und jene Beteiligung ( $p=0,005$ ) als auch die der AAX ( $p=0,001$ ) mit geringeren GK-freien Remissionsraten assoziiert waren. Dies entspricht den Beobachtungen von Schmidt und Kollegen, welche bei Patienten mit einer sonographisch nachgewiesenen proximalen Armbeteiligung seltener eine GK-freie Remission beobachteten als bei Patienten ohne die entsprechende Beteiligung, wobei die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren (28 vs. 40%;  $p=0,10$ ) (56). Wie bereits in Kapitel 4.2.2 beschrieben, konnten darüber hinaus mehrere Arbeiten darlegen, dass Patienten mit einem extrakraniellen Befallsmuster seltener bzw. später die GK-Therapie beenden konnten (18, 19). In einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie, welche 326 RZA-Patienten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 62 Monaten einbezog, ermittelten Dumon und Kollegen in einer multivariaten Untersuchung bei vorliegender extrakranieller Gefäßbeteiligung eine Hazard Ratio (HR) von 1,49 (95%-CI: 1,00 – 2,12) für das Rezidivaufreten (133). Ursächlich für das differente Therapieansprechen und Rezidivaufreten könnte ein unterschiedliches Auftreten von Subtypen der CD4-positiven T-Zellen je nach betroffener Gefäßlokalisation darstellen. Pathophysiologische Studien stellten fest, dass sich IL-17 produzierende TH17-Zellen durch GK supprimieren ließen, während die IFN- $\gamma$ -produzierenden TH1-Zellen weniger auf GK ansprachen (38). Dumon postulierte, dass höhere Konzentration von TH1-Zellen auf extrakraniellen Gefäßterritorien, entsprechend histologischer Beobachtungen, den höheren GK-Bedarf und die längere Therapiedauer erklären könnten (38, 133, 140, 141). Czihal und Kollegen stellten hingegen fest, dass eine gleichzeitige Beteiligung

der AT und der proximalen Arterien (AAX/A. subclavia) mit einer signifikant höheren Rezidivrate vergesellschaftet war ( $p < 0,01$ ). Darüber hinaus zeigte sich, dass der sonographisch nachgewiesene kombinierte Gefäßbefall eine langsamere, aber statistisch nicht signifikante Reduktion der täglichen Prednisolondosis zur Folge hatte (20). Unsere Daten ergaben zudem den Hinweis, dass verglichen mit einem nicht-stenotischen Gefäßbefall eine höhergradige vaskulitische Wandschwellung (Stenose/Okklusion) der AT bzw. AAX mit einem höheren relativen Risiko für das Rezidivauftreten und einer geringeren Rate an GK-freien Remissionen vergesellschaftet war. In einer Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte de Boysson klinische Unterschiede von Patienten mit einer extrakraniellen RZA, wobei er die Patienten mit vorhandener Aortendilatation in eine ( $n=24$ ), Patienten mit Gefäßstenosen in eine zweite ( $n=55$ ) und die übrigen Patienten mit einer extrakraniellen RZA ( $n=104$ ) in eine dritte Subgruppe unterteilte. In Übereinstimmung mit unserer Beobachtung wiesen Patienten mit Gefäßstenosen eine längere Dauer der GK-Therapie auf und zeigten zudem eine höhere tägliche Dosis der GK-Therapie im Krankheitsverlauf. Allerdings waren die Gruppenunterschiede nur geringfügig und zeigten keine statistische Signifikanz (58).

In einer früheren multizentrischen retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 untersuchte de Boysson den Krankheitsverlauf von 143 RZA-Patienten entsprechend ihres Gefäßbefallsmusters, wobei die Patienten nicht nach Befunden der Bildgebung bzw. Histologie, sondern anhand der klinischen Zeichen eingeteilt wurden. Patienten, die eine oder mehrere kraniale Manifestationen (Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio, abnorme AT, Empfindlichkeit der Kopfhaut, Augensymptome) bei Diagnosestellung aufzeigten, erlitten im Krankheitsverlauf signifikant häufiger Rezidive als Patienten ohne eine kraniale klinische Beteiligung (60 vs. 39%;  $p=0,04$ ). Hingegen ergaben sich bei dem Fehlen bzw. Vorhandensein von extrakraniellen klinischen Zeichen (PMR, Extremitätenclaudicatio, Strömungsgeräusche) keine wesentlichen Unterschiede (132). Unsere Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse bestätigen de Boyssons Beobachtungen. Während sich kein relevanter Einfluss von einer PMR oder einer Armclaudicatio auf die Zielgrößen ergab, war das Vorliegen von kranialen klinischen Manifestationen (Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio, abnorme AT) mit einem erhöhten Rezidivrisiko ( $p=0,015$ ) und einer höheren eingenommenen kumulierten Prednisolondosis ( $p=0,033$ ) assoziiert.

Analog zu unseren Ergebnissen beschrieben Alba und Kollegen ebenfalls ein häufigeres Auftreten von klinisch kranialen Manifestationen bei Patienten mit einem rezidivierenden Verlauf zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Patienten wiesen zudem häufiger eine PMR

und erhöhte Konzentrationen des Akute-Phase-Proteins Haptoglobin auf. Überdies ergab sich der Hinweis, dass Patienten mit einer initial ausgeprägten systemischen Inflammation häufiger multiple Rezidive erlitten (112). Neshar und Kollegen ermittelten ebenfalls eine höhere Rezidivrate sowie geringere GK-freie Remissionsraten bei Patienten mit einer ausgeprägten initialen systemischen Entzündungsantwort, welche durch eine vorhandene Leukozytose, Thrombozytose, Anämie, einer Erhöhung der BSG bzw. Fieber determiniert wurde (142). Initiale anämische Veränderungen, welche infolge einer systemischen Entzündungsreaktion häufig auftreten, konnten ebenfalls mit häufigeren Rezidiven und einem refraktären Therapieansprechen in Verbindung gesetzt werden (136, 143). Hernández-Rodríguez und Kollegen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. In der entsprechenden retrospektiven Studie wurde eine schwere systemische Entzündungsreaktion durch das Vorhandensein von mindestens drei der folgenden Parameter definiert: Fieber, KG-Verlust, Anämie und beschleunigte BSG. Verglichen mit Patienten mit einer schwächeren Immunantwort, bei der zwei oder weniger der genannten Parameter vorhanden waren, zeigten Patienten mit einer starken Immunantwort eine höhere mittlere kumulierte Prednisolondosis ( $8.974 \pm 3.939$  vs.  $6.893 \pm 3.075$ mg;  $p=0,01$ ) und geringere GK-freie Remissionsraten (17 vs. 42,5%;  $p=0,02$ ). Darüber hinaus traten bei einer starken Immunantwort zwar häufiger ein oder mehrere Rezidive auf, doch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (77 vs. 55%;  $p=0,054$ ) (111).

Unsere Ergebnisse konnten diese Beobachtungen bestätigen. In der multivariaten Regressionsanalyse konnte für das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen (KG-Verlust, Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit) ein unabhängiger Einfluss für das Nicht-Erreichen einer GK-freien Remission ermittelt werden ( $p=0,041$ ). Dabei zeigte sich, dass mit steigender Anzahl der vorhandenen Allgemeinsymptome ebenfalls das relative Risiko anstieg die GK-Therapie längerfristig nicht beenden zu können. Hinsichtlich der kumulierten GK-Dosis konnte für das Vorliegen von Allgemeinsymptomen in der multivariaten Untersuchung keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ( $p=0,078$ ). Hingegen konnte der BSG-Wert als prädiktiver Faktor für eine höhere eingenommene kumulierte Prednisolondosis ( $p=0,001$ ) identifiziert werden. Zwar ergab sich in der univariaten Untersuchung ebenfalls eine statistische Signifikanz des CRP-Werts für die kumulierte Prednisolondosis ( $p=0,044$ ), doch konnte nach Einspeisung in das logistische Regressionsmodell kein unabhängiger Einfluss nachgewiesen werden.

García-Martínez beschrieb, dass die Höhe des CRP-Anstiegs mit der IL-6-Konzentration korrelierte. In der entsprechenden prospektiven Studie, welche 54 histologisch gesicherte RZA-Patienten einbezog, ermittelte sie, dass höhere Konzentrationen von IL-6 und

Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- $\alpha$ ), welche bei der Pathophysiologie der systemischen Immunreaktion eine zentrale Rolle spielen, mit häufigeren Rezidiven, geringeren GK-freien Remissionen und einer höheren kumulierten GK-Dosis einhergingen (144). Während sich für die TNF- $\alpha$ -Blockade kein wesentlicher therapeutischer Nutzen ergab (145), konnte die Wirksamkeit des IL-6-Blockers Tocilizumab in einer randomisierten prospektiven Studie durch den GK-sparenden Effekt und der geringeren Rezidivrate validiert werden (102). Neben IL-6 und TNF- $\alpha$  konnten weitere Zytokine, wie Intercellular adhesion molecule (ICAM-1) (146) oder C-C motif chemokine ligand-2 (CCL2) (147), identifiziert werden, welche mit einem ungünstigen Therapieverlauf vergesellschaftet waren. In einer histologischen Studie konnte zudem eine vermehrte Expression von IFN- $\gamma$  und IL-12p40 trotz immunsuppressiver Therapie in Biopsaten von Patienten mit einem rezidivierenden Verlauf festgestellt werden, welche 46 – 52 Wochen nach der Diagnosestellung entnommen wurden (146). Als Prädiktor für ein gutes Therapieansprechen wurde IL-17 genannt, bei dem eine höhere Konzentration mit einer kürzeren Therapiedauer und einem geringeren Rezidivaufkommen vergesellschaftet war (148). Aufgrund der bisherigen Beobachtungen werden insbesondere genetische Polymorphismen, welche mit einer vermehrten Zytokinexpression einhergehen, als Ursache für das sehr heterogene Therapieansprechen der RZA-Patienten gesehen (144). Da die Zytokinausschüttung lokale und systemische Entzündungsprozesse initiieren, wäre denkbar, dass bisherige ermittelte klinische prädiktive Faktoren, wie etwa das Gefäßbefallsmuster, spezifische Symptome und die systemische Inflammation, als klinische Konsequenz eines inadäquaten Zytokinexpressionsmusters gewertet werden können. Die zugrundeliegenden komplexen Mechanismen sowohl bei der Krankheitsentstehung als auch des refraktären Therapieansprechens der RZA sind weiterhin Gegenstand der Forschung.

Neben dem Pathomechanismus besteht zudem kein allgemein geltender Konsens über die optimale Einstellung der immunsuppressiven Therapie von RZA-Patienten. Zwar konnte in unserer Arbeit für die initiale DMARD-Therapie, welche in erster Linie durch MTX erfolgte, univariat eine statistische Signifikanz für das verminderte Rezidivaufreten nachgewiesen werden ( $p=0,039$ ), doch ergab die multivariate Untersuchung keine statistische Signifikanz hinsichtlich der GK-Einsparung ( $p=0,065$ ) und Verminderung der Rezidivrate ( $p=0,071$ ). Während Tocilizumab aufgrund der überzeugenden Studienergebnisse für die RZA-Therapie zugelassen wurde, erbrachten bisherige randomisiert kontrollierte Doppelblindstudien, welche die Wirksamkeit von MTX für die RZA-Therapie untersuchten, keine einheitlichen Ergebnisse (7, 57). In einer Arbeit konnte für die additive MTX-Applikation eine signifikant geringere

kumulierte GK-Dosis und Reduktion der Rezidivrate ermittelt werden (149). Zwei weitere Studien konnten allerdings diesbezüglich keine statistische Signifikanz aufzeigen (150, 151). In einer Metaanalyse, welche die Ergebnisse der drei zuletzt genannten Studien einbezog, konnten ebenfalls der GK-sparende Effekt sowie eine verminderte Rezidivrate für die MTX-Therapie nachgewiesen werden (96). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die MTX-Therapie zwar in die Therapieempfehlungen der ACR und EULAR aufgenommen, doch ist das Therapeutikum für die RZA-Therapie noch nicht zugelassen (7, 57). Für die Wirksamkeit von Azathioprin (97), Leflunomid (98) und Cyclophosphamid (99-101) liegt keine endgültige Evidenz vor, weshalb diese nicht in die aktuellen Therapieempfehlungen aufgenommen wurden (7, 57).

Hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie wird in der Fachliteratur ebenfalls das therapeutische Vorgehen mit GK kontrovers diskutiert. So ist nicht abschließend geklärt, ob eine geringere oder hohe orale initiale GK-Dosis bzw. eine i.v. Bolustherapie die beste Behandlungsstrategie darstellt. Unsere Ergebnisse der uni- und multivariaten Untersuchung ergaben keinen wesentlichen Einfluss für die Höhe der initialen Prednisolondosis für das Rezidivauftreten und die GK-freie Remissionsrate. Während in einer randomisiert kontrollierten Studie ebenfalls kein wesentlicher therapeutischer Unterschied zwischen einer höheren (0,7mg/kg KG) und geringeren (0,5mg/kg KG) initialen oralen Prednisolondosis bzw. einer vorrangenden eintägigen i.v. Bolustherapie von 240mg Methylprednisolon ausgemacht werden konnte (152), kamen Mazlumzadeh und Kollegen in einer kleineren Doppelblindstudie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer dreitägigen i.v. Methylprednisolon-Bolustherapie von 15mg/kg KG die tägliche Prednisolondosis der darauffolgenden oralen Therapie schneller reduzieren konnten und weniger Rezidive erlitten (153). Der Autor postulierte, dass hohe GK-Dosen erforderlich sind, um GK-resistente Vorgänge, wie die Expression von IFN- $\gamma$  bzw. lokale Entzündungsprozesse, welche anhand von Experimenten mit Maus-Chimären identifiziert wurden (154), zu inhibieren (153). Les und Kollegen kamen in einer retrospektiven Kohortenstudie zu einem ähnlichen Ergebnis, bei welcher eine initiale i.v. Bolustherapie mit einer schnelleren Dosisreduktion der täglichen oralen GK-Therapie vergesellschaftet war. Überdies ergab sich, dass Patienten mit einer geringeren initialen oralen Prednisolontherapie ( $\leq 30$ mg) ebenfalls schneller die Prednisolondosis reduzieren konnten und eine geringere kumulierte Gesamtdosis verzeichneten als Patienten mit einer Startdosis von  $>30$ mg, weshalb die Autoren schlussfolgerten, dass eine initiale i.v. Therapie mit einer anschließenden niedrigdosierten oralen GK-Therapie eine sichere und potente Therapieoption darstellt (155). Während eine prospektive Studie, analog zu den Beobachtungen von Les und Kollegen, eine

schnellere Reduktion der Prednisolondosis bei Patienten mit einer geringeren Startdosis ( $\leq 40\text{mg}$ ) ermittelten (156) und in einer älteren randomisiert kontrollierten Studie keine therapeutischen Unterschiede zwischen Patienten mit einer Initialdosis von 20 bzw. 40mg ausgemacht werden konnten (157), kamen Labarca und Kollegen in einer größeren retrospektiven Studie zu einem gegenteiligen Ergebnis, bei welcher eine höhere initiale Prednisolondosis von  $>40\text{mg}$  mit einer schnelleren Dosisreduktion und höheren GK-freien Remissionsraten assoziiert war (134). Die heterogenen und teils widersprüchlichen Beobachtungen lassen sich, zumindest teilweise durch das differente therapeutische Vorgehen (Startdosis, Dosisreduktion) der Studien erklären. Sie können aber auch als Anzeichen für das sehr unterschiedliche Therapieansprechen der RZA-Patienten gewertet werden und darlegen, dass ein allgemeingültiges Therapieschema nicht für alle RZA-Patienten gleichermaßen geeignet ist und eine individuelle adäquate Therapie die Berücksichtigung von klinischen Faktoren, wie den Befund des Gefäßbefallsmusters, der Symptome und die Intensität der systemischen Inflammation, vorsieht.

#### ***4.4 Prognose im Langzeitverlauf***

##### ***4.4.1 Klinische Unterschiede im Langzeitverlauf***

Im Rahmen der Patientenbefragung gab ein großer Anteil der Patienten RZA-Beschwerden an, wobei sich hinsichtlich der klinischen Manifestationen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zeigten. Während kraniale Symptome bei der Erstmanifestation häufig beschrieben wurden und sich diesbezüglich signifikante Unterschiede in Abhängigkeit der Gefäßmanifestation auch bei der Rezidivmanifestation ergaben (vgl. Kapitel 4.1.1 und 4.2.1), wurden kraniale Manifestationen im Langzeitverlauf von allen Patientengruppen selten beschrieben. Ebenso war das Auftreten ischämischer Komplikationen sehr selten. So beschrieb keiner der 242 Patienten im Rahmen der Patientenbefragung eine Verschlechterung bzw. neu aufgetretene Armclaudicatio. Überdies wurden viele weitere klinische Manifestationen, welche häufiger bei der Erstmanifestation auftraten (Kieferclaudicatio, abnorme AT, Fieber, KG-Verlust), im Langzeitverlauf kaum noch beschrieben. Hingegen waren Abgeschlagenheit bei 57,9%, PMR-Beschwerden bei 32,6% und Nachtschweiß bei 25,6% der befragten Patienten vorhanden und stellten somit die häufigsten RZA-Symptome im Langzeitverlauf dar. Die Persistenz unspezifischer Symptome trotz immunsuppressiver Therapie konnte auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) beobachtet werden. Es zeigte sich, dass bis zu 74% der RA-Patienten im Krankheitsverlauf unter einer persistierenden Abgeschlagenheit litten (158-160). Da die beschriebenen klinischen Zeichen allerdings vorwiegend unspezifisch sind, sollte in

Betracht gezogen werden, dass diese auch infolge anderer Grunderkrankungen oder durch Therapiemaßnahmen aufgetreten sein könnten. Da es sich bei der RZA um eine Erkrankung des höheren Alters handelt und die Patienten langfristig immunsuppressiv therapiert wurden, würden insbesondere chronische Erkrankungen, kardiovaskulärer, maligner, rheumatologischer oder infektiöser Genese, sowie UAW der DMARD- und GK-Therapien für das Symptomaufreten in Frage kommen. Insbesondere ein induzierter Hypoadrenalismus infolge der langfristigen GK-Therapie kann sich klinisch ähnlich äußern wie eine milde Krankheitsaktivität der RZA bzw. PMR (161).

In unserem Kollektiv ließen sich zudem laborchemische Anzeichen für die Persistenz einer systemischen, meist geringfügigen Entzündungsaktivität ausmachen. 53 (43,1%) der 123 Patienten mit einer laborchemischen Untersuchung aus den letzten zwei Monaten vor der Datenerhebung zeigten einen pathologischen Befund des CRP-Werts ( $>5\text{mg/l}$ ). Ein anhaltender Anstieg proinflammatorischer Zytokine im Langzeitverlauf einiger RZA-Patienten konnte in einer vorherigen Publikation beobachtet werden (144). Ebenso ließen sich in einigen histologischen Proben von RZA-Patienten, trotz einer langandauernden immunsuppressiven Therapie, eine vermehrte Zytokinexpression (146), aber auch arterielle fortgeschrittene Umbauprozesse mit persistierenden Herden von Entzündungszellen nachweisen (103, 162, 163). García-Martínez postulierte, dass eine fortbestehende Zytokinelevation somit ein Zeichen von anhaltenden arteriellen Umbauprozessen und therapierefraktären Zytokinexpressionsmustern infolge genetischer Polymorphismen darstellt (144). Basierend auf den Beobachtungen wäre es denkbar, dass die fortbestehende Zytokinausschüttung eine leichtgradige systemische Entzündungsreaktion aufrechterhält, wodurch sich unsere Beobachtung vom Auftreten von Allgemeinsymptomen und laborchemischen Veränderungen trotz immunsuppressiver Therapie erklären lässt.

#### ***4.4.2 Auftreten von Komorbiditäten im Langzeitverlauf***

Aufgrund der meist längerfristigen immunsuppressiven Therapie wurden GK-assoziierte Komorbiditäten häufig bei RZA-Patienten beobachtet. Das Auftreten bzw. die Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie wurde in 22 – 84% (20, 56, 112, 149, 161), eines Diabetes mellitus in 8 – 37% (20, 56, 96, 112, 149, 161), einer Infektion in 22 – 53% (20, 96, 149, 161), einer Osteoporose in 30 – 53% (20, 56, 112) und einer Fraktur in 8 – 38% (56, 96, 149, 161) der Fälle beschrieben, was somit mit unseren Ergebnissen weitgehend vergleichbar ist. Einen

entscheidenden Faktor für die relativ heterogenen Ergebnisse stellt neben dem jeweiligen Studientyp (prospektiv, retrospektiv), insbesondere die Beobachtungszeit dar, da Patienten in einem längeren Untersuchungszeitraum einer höheren GK-Exposition ausgesetzt sind. Während GK-assoziierte Komorbiditäten bei bis zu 86 – 95% der RZA-Patienten beobachtet wurden (149, 161), entwickelten in einer Studie mit einer sehr langen Beobachtungszeit (MW:  $7,8 \pm 3,3$  Jahre) sogar alle 106 (100%) eingeschlossenen Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten (112).

Aufgrund der induzierten Hyperlipidämie, Hyperglykämie und arteriellen Hypertonie besteht zwar ein kardiovaskuläres Risiko durch die GK-Therapie (164), doch können kardiovaskuläre Komplikationen ebenso durch die vaskulitische Gefäßbeteiligungen der RZA, insbesondere bei einem extrakraniellen Gefäßbefallsmuster, bedingt sein (58). Neben strukturellen aortalen Gefäßwandschädigungen können Verschlusskrankungen peripherer Arterien durch Beteiligung der Extremitätenarterien (164), ischämische Insulte, primär durch arterielle Verschlüsse des vertebrobasilaren Versorgungsgebiets (129, 165) sowie Myokardinfarkte infolge der Beteiligung der Koronararterien auftreten (164, 165). Überdies wird durch eine chronische Inflammation die Gerinnungskaskade aktiviert und die Progression der Arteriosklerose durch den Einfluss der Zytokine, des oxidativen Stresses und der aktivierten Leukozyten auf die Endothelfunktion vorangetrieben, wodurch langfristig zusätzlich die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen gefördert wird (166). Durch die antiinflammatorische Wirkung liegt der GK-Therapie im Rahmen der RZA demzufolge auch eine gefäßprotektive Komponente zugrunde. (164).

In einer früheren Publikation untersuchten Schmidt et al. das unterschiedliche Auftreten von Komorbiditäten, welche mit der RZA bzw. der GK-Therapie assoziiert waren, zwischen Patienten mit und ohne sonographisch nachgewiesener extrakranieller Gefäßbeteiligung (56). Bezogen auf die Häufigkeiten der Komorbiditäten des Gesamtkollektivs ließ sich eine hohe Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen feststellen, was vermutlich auf das ähnliche methodische Vorgehen sowie auf die vergleichbare mittlere Beobachtungszeit ( $50 \pm 31$  Monate) zurückzuführen ist. Darüber hinaus handelt es sich um Patienten aus derselben Einrichtung, wobei aufgrund des unterschiedlichen Beobachtungszeitraums keine Überlappung der Patientenkohorte mit unserem Kollektiv bestand (56). Bei unseren Patienten traten zwar mehr pAVK und apoplektische Insulte bei einem extrakraniellen Befallsmuster auf als bei einer isoliert kraniellen RZA, doch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Analog zu den Ergebnissen von Schmidt et al. ergaben sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede beim Auftreten von Myokardinfarkten und weiteren Komorbiditäten in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters (56). In Kongruenz zu dieser Beobachtung stellten Czihal et al. ebenfalls



keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens der Komorbiditäten von Patienten mit einem sonographisch nachgewiesenen isoliert kraniellen, isoliert extrakraniellen und einem kombinierten Gefäßbefall fest (20).

Um das Auftreten der Komorbiditäten adäquat evaluieren zu können, muss neben der Gefäßbeteiligung entsprechend vornehmlich der Verlauf der GK-Therapie berücksichtigt werden. Während in unserem Kollektiv Patienten mit einer extrakraniellen RZA mit einer kraniellen Mitbeteiligung eine signifikant höhere kumulierte Prednisolondosis aufwiesen als Patienten mit einem isoliert kraniellen bzw. isoliert extrakraniellen Befallsmuster ( $p=0,039$ ), beschrieb Schmidt keine wesentlichen Gruppenunterschiede in der Dauer und Dosis der GK-Therapie (56). Czihal beobachtete, dass Patienten mit einem isoliert kraniellen Befallsmuster zwar schneller die tägliche Prednisolondosis auf  $\leq 10\text{mg}$  reduzieren konnten als Patienten mit einem extrakraniellen Befallsmuster ( $p=0,12$ ), doch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant, obgleich Patienten mit einem extrakraniellen Befallsmuster, insbesondere bei simultaner kranialer Beteiligung, signifikant häufiger Rezidive erlitten ( $p<0,01$ ). Limitationen bei der zuletzt genannten Arbeit ergaben sich allerdings durch die recht kleine Patientenzahl der Gesamtkohorte ( $n=43$ ) und der verhältnismäßig kurzen mittleren Beobachtungszeit von 25,4 Monaten (20).

In einer großen retrospektiven Studie, welche 2497 Patienten einschloss, wurde der Einfluss der kumulierten GK-Dosis auf die Entwicklung von GK-assoziierten Erkrankungen untersucht, bei der ein Anstieg der HR um 3% pro 1000mg Prednisolon zu verzeichnen war (167). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine große Fall-Kontroll-Studie, die in einer multivariaten Untersuchung den Einfluss einer höheren täglichen GK-Dosis auf die Entwicklung von schweren Infektionen, Frakturen, einer Osteoporose, eines Diabetes mellitus und eines Glaukoms aufzeigte (168). In einer RZA-Studie, welche klinische Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne erlittenen Rezidiven untersuchte, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Rezidiven eine signifikant höhere kumulierte GK-Dosis ( $p>0,001$ ) aufwiesen und länger ( $p>0,001$ ) therapiert wurden, sich aber hinsichtlich des Auftretens von GK-assoziierten Komorbiditäten keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten (136). Eine kürzlich publizierte prospektive Studie, welche die Wirksamkeit von Leflunomid untersuchte (98), sowie eine Metaanalyse zur Untersuchung der MTX-Therapie (96) konnten jeweils einen GK-sparenden Effekt der entsprechenden DMARD ermitteln, wobei sich trotz der signifikant geringeren GK-Exposition keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne DMARD-Therapie hinsichtlich des Auftretens GK-assoziiertes UAW ergaben (96, 98). Muratore et al. konnten bei Patienten mit

einer extrakraniellen RZA eine signifikant höhere kumulierte Prednisolondosis ermitteln, wohingegen kein signifikant häufigeres Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen in dieser Gruppe zu verzeichnen war (18).

In Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen stellten die Arbeiten dar, dass Patientengruppen mit einer signifikant höheren GK-Exposition nicht erheblich mehr Komorbiditäten entwickelten als Patienten mit einer mildereren GK-Therapie. Es darf hierbei nicht außer Acht gelassen werden, dass viele weitere Faktoren für das Auftreten der jeweiligen Komorbiditäten ursächlich sein können, weshalb das Auftreten nicht zwangsläufig in der GK-Therapie begründet sein muss. Proven und Kollegen untersuchten Einflussfaktoren für das Auftreten von Komorbiditäten bei 120 RZA-Patienten und konnten einen Einfluss der kumulierten GK-Dosis und des Alters aufzeigen (161). Da viele der GK-assoziierten Komorbiditäten, wie die RZA selbst, Erkrankungen des höheren Alters darstellen, erscheint dieser Einflussfaktor nachvollziehbar. Hinsichtlich der kumulierten GK-Dosis in unserem Kollektiv waren die Gruppenunterschiede möglicherweise zu geringfügig, um einen statistisch signifikanten Einfluss für das Auftreten der Komorbiditäten aufzuzeigen. Allerdings konnten unsere Ergebnisse bisherige Beobachtungen der häufigen Prävalenz der GK-assoziierten Komorbiditäten bestätigen, weshalb wir weitere wissenschaftliche Untersuchungen für die Standardisierung einer effizienten und sicheren immunsuppressiven Therapie bei Diagnosestellung und beim Rezidivaufreten unter möglicher Hinzunahme von DMARD zur GK-Einsparung bei RZA-Patienten als erforderlich erachten.

#### ***4.4.3 Ärztliche Betreuung***

Während im Langzeitverlauf keine wesentlichen klinischen Unterschiede in Bezug auf das Gefäßbefallsmuster ausgemacht werden konnten, ergab die Untersuchung der ärztlichen Betreuung, dass bei Patienten mit einer extrakraniellen RZA und einer kraniellen Mitbeteiligung signifikant häufiger ambulante rheumatologische Konsultationen erfolgten als bei Patienten mit einem isoliert kraniellen bzw. isoliert extrakraniellen Befallsmuster ( $p=0,018$ ). Da in unseren vorangehenden Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass ein kombiniert kraniieller/extrakranieller Gefäßbefall mit einem prognostisch ungünstigeren Krankheitsverlauf assoziiert war, ist die Schlussfolgerung zulässig, dass die schwer einzustellende immunsuppressive Therapie sowie das erhöhte Rezidivaufreten die häufigeren Konsultationen beim Rheumatologen in dieser Gruppe notwendig machten.

Hinsichtlich der stationären Aufnahmen und hausärztlichen Konsultationen ergaben sich allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede. Es könnte angenommen werden, dass infolge von initialen Augenmanifestationen, welche insbesondere bei Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA auftraten, im weiteren Verlauf häufigere augenärztliche Konsultationen erforderlich waren. Dass sich aber diesbezüglich keine wesentlichen Gruppenunterschiede ergaben, lässt vermuten, dass eine engmaschigere augenärztliche Betreuung eher selten notwendig war und die Konsultationen primär aufgrund anderer Grunderkrankungen erfolgten. Wie unsere Ergebnisse zeigten, traten Augenmanifestationen seltener im Krankheitsverlauf auf und mehrere initiale Augenmanifestationen, wie etwa eine Amaurosis fugax oder Diplopie, sind nach Therapiebeginn meist reversibel (49, 50), was eine stetige Überwachung meist nicht erforderlich machte.

## ***4.5 Verlaufssonographische Untersuchung***

### ***4.5.1 Aorta abdominalis***

Im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion der RZA können Gefäßwandschädigungen an den Arterien die Folge sein. Eine besondere klinische Bedeutung kommt dabei der Detektion der strukturellen Schäden an der Aorta und den dadurch resultierenden Aortenaneurysmen zu (5, 103). Veränderungen an der abdominellen Aorta können durch die sonographische Untersuchung valide detektiert werden, wobei die Beurteilbarkeit bei Adipositas oder durch Meteorismus eingeschränkt sein kann (169). In unserer Arbeit konnte die Aorta abdominalis bei fünf (2,8%) der 179 untersuchten Patienten aufgrund von Überlagerung durch gasgefüllte Darmschlingen nicht evaluiert werden. Insgesamt konnten bei sechs (3,4%) der 174 Patienten mit einsehbarer Aorta infrarenale Aortenaneurysmen nachgewiesen werden, was mit den beobachteten Häufigkeiten von 1,7 – 9,5% bisheriger Studien übereinstimmt (103, 107, 120, 170-173). Bei unserer Untersuchung zeigten zudem sieben (4,0%) weitere Patienten eine Ektasie der Aorta abdominalis. Dementsprechend wiesen 13 (7,5%) der 174 Patienten eine Dilatation der abdominellen Aorta auf. Neben den Einschlusskriterien könnten Unterschiede in der Wahl der favorisierten bildgebenden Verfahren, der zeitlichen Frequenz der Untersuchungen sowie in den Beobachtungszeiten für die differenten o.g. Studienergebnisse ursächlich sein.

Für das Auftreten einer Aortendilatation bei der verlaufssonographischen Untersuchung ergab sich hinsichtlich der initialen Gefäßmanifestation in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied. Bezogen auf die Untersuchung möglicher Faktoren, welche das

Auftreten einer Aortendilatation begünstigen können, ist der Vergleich unserer Ergebnisse mit bisherigen RZA-Studien durch den Umstand erschwert, dass vorherige Studien neben dem abdominellen Abschnitt der Aorta zudem die thorakale Aorta untersuchten, um mögliche Einflussfaktoren für die Entwicklung einer pathologischen Gefäßerweiterung der gesamten Aorta ausfindig zu machen. Allerdings wurde bei der Ermittlung der Einflussfaktoren nicht zwischen Veränderungen im thorakalen und abdominellen Abschnitt differenziert, sondern vereinfacht zusammengefasst (19, 103, 107, 108, 162, 170-172). Unsere Arbeit konzentriert sich hingegen auf Faktoren, welche ausschließlich mit dilatativen Veränderungen des abdominellen Abschnitts assoziiert sind. Aufgrund der limitierten Einsehbarkeit der Sonographie im Bereich der thorakalen Aorta wurden meist andere bildgebende Verfahren (PET, CT, MRT) zur Darstellung präferiert (19, 108, 173). In einigen Studien ergaben sich beträchtlich höhere Dilatationsraten im thorakalen Abschnitt als im Bereich der abdominellen Aorta (19, 103, 107, 108, 162, 170, 171, 173). Folglich muss beachtet werden, dass die ermittelten Einflussfaktoren bisheriger Studien, welche im Folgenden diskutiert werden, ebenfalls auf Gefäßerweiterungen der thorakalen Aorta basieren und nicht, wie bei der vorliegenden Arbeit, ausschließlich auf der Aorta abdominalis.

In einer 2018 publizierten Studie, bei der die Patienten überwiegend mittels PET untersucht wurden, ermittelte de Boysson, dass das Auftreten von Aortendilatationen mit einer initialen extrakraniellen Gefäßmanifestation der RZA assoziiert war (19). Entgegen dieser Beobachtung ergab sich in unserer Kohorte für die Entwicklung von Aortendilatationen kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gefäßbefallsmusters. Da allerdings in der besagten Studie der Anteil an thorakalen Aortendilatationen wesentlich höher war als jene im abdominellen Abschnitt, bezogen sich die Ergebnisse entsprechend vorwiegend auf die Veränderungen der thorakalen Aorta (19). Denkbar wäre, dass die dilatativen Veränderungen der thorakalen Aorta in höherem Maße von der initialen Gefäßmanifestation abhängig sind als Veränderungen der abdominellen Aorta. Ergänzend ist anzumerken, dass die Aorta abdominalis und v.a. die Aorta thoracica in unserem Patientenkollektiv bei der sonographischen Erstuntersuchung nicht routinemäßig untersucht wurden, wodurch möglicherweise eine vaskulitische Aortenbeteiligung und somit ein extrakranieller Befall nicht detektiert wurde. De Boysson beschrieb zudem ein höheres Aufkommen von dilatativen Veränderungen der Aorta in Bereichen, bei welchen initial eine Aortitis festgestellt wurde (19). Hingegen ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass ein initial kranialer Befall mit einem höheren Alter und männlichen Patientenanteil assoziiert ist (17, 19, 56), welche klassische Risikofaktoren für die Entwicklung eines Aortenaneurysmas darstellen (115). In der Allgemeinbevölkerung besteht verglichen mit

Frauen bei Männern ein etwa fünffach erhöhtes Risiko ein abdominelles Aortenaneurysma zu entwickeln (174). Das erhöhte geschlechtsspezifische Risiko konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden. Alle sechs Patienten mit einem Aortenaneurysma und sechs der sieben Patienten mit einer Aortenektasie waren männlich, wodurch ein geschlechtsspezifischer Unterschied von  $p < 0,001$  für das Vorhandensein einer abdominalen Aortendilatation resultierte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kebed und Kollegen in einer RZA-Studie aus dem Jahr 2018, bei der die Aorta von 974 RZA-Patienten mittels CTA, MRA, PET oder transösophagealer Echokardiographie untersucht wurde. Hier ergab sich ebenfalls ein signifikanter Geschlechtsunterschied ( $p < 0,0001$ ) (173). Eine kürzlich publizierte PET-CT-Studie von Muratore et al. ergab ein erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht eine Aortendilatation zu entwickeln mit einer Odds Ratio (OR) von 6,6 (95%-CI: 1,62 – 27,0,  $p = 0,009$ ) (108). García-Martínez und Kollegen identifizierten ebenfalls das männliche Geschlecht als einen erheblichen Risikofaktor (relatives Risiko: 3,5; 95%-CI: 1,53 – 8,01;  $p = 0,007$ ) (162). Allerdings konnten in einigen RZA-Studien keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ermittelt werden (103, 107, 170, 172). Neben dem Geschlecht sind dilatative Veränderungen der Aorta im Allgemeinen maßgeblich vom Alter abhängig (115). Zwar waren nach unseren Ergebnissen Patienten mit einer nachgewiesenen Aortendilatation im Mittel älter als Patienten ohne eine solche Veränderung ( $p = 0,064$ ), doch ergaben sich in Übereinstimmung mit anderen RZA-Studien diesbezüglich keine statistisch signifikanten Altersunterschiede (19, 103, 162, 172, 173).

In unserer Kohorte ergaben sich für das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie, von Patienten mit bzw. ohne Aortendilatation keine wesentlichen Unterschiede. In vergleichbaren Studien konnte ebenfalls keine wesentliche Assoziation zum Diabetes mellitus ermittelt werden (19, 170, 172). Zwar konnte ein häufigeres Auftreten von arterieller Hypertonie bei RZA-Patienten in einigen Studien mit einer Aortendilatation aufgezeigt werden (108, 170), doch ergaben sich im Großteil der RZA-Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede (19, 103, 107, 162, 172). Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Rauchen (107, 162, 172) und Dyslipidämie (19, 107, 170), welche in unserem Kollektiv nicht untersucht wurden, zeigten in vergleichbaren Studien ebenfalls keinen wesentlichen Einfluss.

Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs ergab unsere Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede für das Rezidivaufreten und die kumulierte GK-Dosis. Während in einigen Arbeiten ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede bei der Dauer (103) bzw. kumulierten Dosis der GK-Therapie dargestellt wurden (107), zeigte García-Martínez in ihrer prospektiven Studie,

dass RZA-Patienten mit einer Aortendilatation interessanterweise häufiger eine GK-freie Remission erreichen konnten, eine kürzere Therapiedauer mit geringeren kumulierten GK-Dosen aufwiesen und zudem öfter keine Rezidive erlitten (171). Es wurde postuliert, dass eine Aortenwandschädigung als eine Langzeitfolge einer chronischen geringgradigen subklinischen Entzündungsaktivität angesehen werden kann und nicht das Resultat einer starken initialen Entzündungsreaktion darstellt (162, 171).

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass in unserer Untersuchung lediglich das männliche Geschlecht mit einem signifikant häufigeren Auftreten von abdominellen Aortenaneurysmen assoziiert war. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Parameter des Krankheitsverlaufs sowie das initiale vaskulitische Gefäßbefallsmuster zeigten keine statistische Relevanz. Ungeachtet der RZA wird in der S3-Leitlinie der AWMF zum abdominellen Aortenaneurysma eine Kontrolluntersuchung der Aorta abdominalis für alle Männer ab dem 65. Lebensjahr, jedoch nur für Frauen ab dem 65. Lebensjahr mit vorliegenden Risikofaktoren empfohlen (115). Bezogen auf die RZA wird in den aktuellen EULAR-Empfehlungen kein standardisiertes Vorgehen für die Überwachung der Aorta vorgegeben und sollte nach Einschätzung des behandelnden Arztes entschieden werden (60). Da unsere und bisherige Arbeiten zeigen konnten, dass strukturelle Schäden an der aortalen Gefäßwand häufig bei RZA-Patienten auftreten können, erscheint die Erarbeitung eines Untersuchungskonzepts, das eine regelmäßige Untersuchung der Aorta vorsieht, sinnvoll. Die Frequenz und der Nutzen müssten in zukünftigen prospektiven Studien evaluiert werden. Unsere Daten legen nahe, dass bei der Untersuchung der abdominellen Aorta, ähnlich der S3-Leitlinie für abdominelle Aortenaneurysmen, ein geschlechtsspezifisches Vorgehen in Betracht gezogen werden sollte, bei welchem eine engmaschigere Kontrolle bei männlichen Patienten erfolgt.

#### **4.5.2 *Arteria axillaris***

Während die Evaluation der AAX und insbesondere der AT bei der sonographischen Erstuntersuchung empfohlen wird, bestehen keine konkreten Vorgaben hinsichtlich bildgebender Kontrollen im Krankheitsverlauf (60). Da entzündliche Veränderungen der AT nach Therapieeinleitung meist schnell rückläufig sind und deshalb oftmals nicht mehr im Krankheitsverlauf nachgewiesen werden können, wurde die Untersuchung von extrakraniellen Arterien für die Verlaufsbeurteilung diskutiert (60).

In einer kürzlich publizierten Sonographie-Studie ermittelten Aschwanden und Kollegen, dass sich bei 23 (55%) der 42 eingeschlossenen Patienten mit einer extrakraniellen RZA keine Verbesserung des vaskulitischen Befunds der betroffenen Arteriensegmente während des Krankheitsverlaufs zeigte und sich sogar bei drei Patienten verschlechterte. Eine Reduktion des vaskulitischen Befunds war nur in 9 der 32 initial betroffenen AAX-Segmente zu beobachten (124). Schmidt und Kollegen untersuchten die sonographischen Langzeitveränderungen der oberen Extremitätenarterien von RZA-Patienten bei einer mittleren Beobachtungszeit von  $50 \pm 31$  Monaten. Es zeigte sich, dass sich der initiale vaskulitische Befund der Arterien in 53% der Fälle besserte, jedoch nur bei 30% der Patienten ein kompletter Rückgang zu verzeichnen war (56). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Czihal et al., welche bei lediglich 32,4% der RZA-Patienten mit einer initialen Vaskulitis der oberen Extremität nach einer mittleren Beobachtungszeit von  $21,9 \pm 17,1$  Monaten eine komplette Remission der Veränderung ermittelten (128). Unsere Ergebnisse zeigten, dass sich der Langzeitbefund der AAX je nach initialer Gefäßmanifestation unterschied. Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA wiesen im Langzeitverlauf eine geringere IMD der AAX auf als Patienten mit einer extrakraniellen RZA ( $p=0,004$ ). Da die AAX das am häufigsten initial betroffene Gefäß der extrakraniellen RZA darstellte und Patienten mit einer isoliert kraniellen RZA eine solche Beteiligung nicht aufwiesen, wäre auf Basis der o.g. Beobachtungen anzunehmen, dass die signifikanten Unterschiede der IMD-Messung auf persistierende Wandschwellungen der AAX zurückgeführt werden können. Dementsprechend könnte der IMD-Befund auch herangezogen werden, um eine vaskulitische Beteiligung trotz Therapieinitiierung zu erkennen und die RZA-Diagnose auch im Therapieverlauf durch bildgebende Verfahren zu sichern. Durch die vergleichsweise einfache Bestimmung der IMD wäre die Gefäßsonographie weniger von der Expertise des Untersuchers abhängig. Zudem liegt neben der bildmorphologischen Untersuchung und der Flussgeschwindigkeitsmessung somit eine weitere Möglichkeit zur Evaluation der Vaskulitis zugrunde. Analog zu den aktuellen Veröffentlichungen, welche für das Akutstadium der AAX-Beteiligung einen IMD-Grenzwert von 1,0 (79) bzw. 1,2mm (80) festlegten, befasst sich die im Vorwort genannte Arbeit „Ultrasound for diagnosis and follow-up of chronic axillary vasculitis in patients with long-standing giant cell arteritis“, bei welcher der Datensatz der vorliegenden Dissertation herangezogen wurde, mit der Bestimmung des IMD-Grenzwerts für den Langzeitverlauf (175).

Da unsere Patienten mit einem isoliert extrakraniellen Befallsmuster, trotz häufigerer initialer AAX-Beteiligung eine geringere IMD zeigten als Patienten mit einem kombiniert

kraniellen/extrakraniellen Befallsmuster und sich in der Post-Hoc-Analyse lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer isoliert kraniellen und einem kombiniert kraniellen/extrakraniellen Befall und nicht mit Patienten mit einer isoliert extrakraniellen RZA ergab, könnte zudem angenommen werden, dass sich neben einer persistierenden Wandveränderung auch der Krankheitsverlauf auf den IMD-Befund im Langzeitverlauf ausgewirkt haben könnte. Bisherige Arbeiten konnten das Neuauftreten vaskulitischer Veränderungen von initial nicht betroffenen Arterien im Krankheitsverlauf nachweisen (18, 118, 124). In einer aktuellen multizentrischen prospektiven Studie detektierten Kermani und Kollegen bei 41 (39%) der 106 RZA-Patienten mit mindestens einer Folgeuntersuchung eine neue extrakranielle Gefäßbeteiligung in der CTA bzw. MRA, bei welcher in erster Linie Arterien der oberen Extremität (A. subclavia, AAX) betroffen waren. In 50% der Fälle ging der neue Gefäßbefall mit dem Auftreten von klinischen Symptomen einher (118). In einer kürzlich publizierten FDG-PET-Studie stellten Grayson und Kollegen bei Patienten mit Großgefäßvaskulitiden fest, dass eine nachweisbare entzündliche Aktivität in der Bildgebung, trotz klinischer Remission, mit einem nahenden Wiederauftreten klinischer Zeichen im Rahmen eines Rezidivs assoziiert war (176). Bezogen auf unser Kollektiv wäre denkbar, dass es infolge eines klinischen Rezidivs ebenso zum Neuauftreten bzw. einer Verschlechterung des gefäßvaskulitischen Befunds mit einem entsprechenden IMD-Anstieg gekommen sein könnte und Patienten mit einer kraniellen Beteiligung, welche öfter einen rezidivierenden Verlauf aufwies, häufiger hiervon betroffen sein könnten. Dies könnte einerseits erklären, warum Patienten mit einem kombiniert kraniellen/extrakraniellen Gefäßbefall die höchste IMD aufzeigten und andererseits, warum die Messunterschiede zwischen Patienten mit einer isoliert kraniellen und isoliert extrakraniellen RZA im Langzeitverlauf nicht so ausgeprägt waren. Ferner könnte sich das Therapieansprechen ebenfalls auf den Befund ausgewirkt haben. Während Aschwanden keine wesentlichen therapeutischen Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne rückläufiger vaskulitischer Wandschwellungen feststellen konnte (124), ermittelten Kermani et al. in der o.g. Arbeit, dass Patienten ohne neue gefäßentzündliche Zeichen im Krankheitsverlauf häufiger GK-freie Remissionen erreichen konnten als Patienten mit einer solchen Beteiligung (80 vs. 52%;  $p=0,004$ ). Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch in unserer Arbeit wiederfinden, bei welcher Patienten mit einem gleichzeitigen kraniellen/extrakraniellen Befall, welche das geringste Therapieansprechen aufzeigten, ebenso im Langzeitverlauf die ausgeprägtesten vaskulitischen Veränderungen in der Sonographie präsentierten. Es könnte vermutet werden, dass sich vaskulitische Wandschwellungen bei einem therapierefraktären Verlauf geringfügiger zurückbilden als bei einem gutem Therapieansprechen, was somit die



höhere IMD des kombinierten kraniellen/extrakraniellen Gefäßbefallsmusters verglichen mit dem des isoliert extrakraniellen Befalls erklären würde.

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass sich vaskulitische Veränderungen an der AAX, insbesondere bei einem extrakraniellen Befallsmuster, auch im Langzeitverlauf darstellen lassen und die IMD-Untersuchung geeignet sein könnte, um einen Gefäßbefall im Krankheitsverlauf zu detektieren. Ob die im Langzeitverlauf ermittelte IMD ein Indikator für den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen darstellt, müsste in zukünftigen Arbeiten untersucht werden.

#### ***4.6 Limitationen***

Es muss angeführt werden, dass die vorliegende Arbeit über einen beträchtlichen retrospektiven Anteil verfügt und somit maßgeblich von der Qualität der herangezogenen Dokumentationen abhängig ist. Da die Daten der Unterlagen nicht immer vollständig waren, mussten fehlende Informationen durch die Befragung von Patienten bzw. deren betreuenden Ärzten ergänzt werden. Allerdings konnten die Daten nicht von allen Patienten vervollständigt werden, weshalb bei der Untersuchung des Krankheitsverlaufs und der multivariaten Analyse ein Teil des Patientenkollektivs nicht einbezogen werden konnte. Darüber hinaus konnten lediglich rund zwei Drittel des ursprünglichen Kollektivs für die anamnestische Befragung zum Langzeitverlauf und etwa die Hälfte für die prospektive sonographische Untersuchung rekrutiert werden.

Zwar erfolgte die Diagnosebestätigung im Immanuel-Krankenhaus, Standort Berlin-Buch, doch wurden nicht alle Patienten dort weiterführend ambulant betreut. Entsprechend erfolgte die Weiterbetreuung der übrigen Patienten bei unterschiedlichen niedergelassenen Ärzten. Ebenso erfolgte die immunsuppressive Therapie mit GK und DMARD nicht immer einheitlich. Abweichungen der initialen Therapie ergaben sich bei ischämischen Komplikationen, einem GK-Risikoprofil, einer bereits initiierten Therapie infolge eines klinischen Verdachts bzw. im Rahmen einer anderen Erkrankung. Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe und der ärztlichen Betreuung ergaben sich ebenso individuelle Unterschiede bei der Dosisreduktion im weiteren Verlauf und bei der Therapieintensivierung im Rezidivfall. Da Patienten in einer erheblichen Zeitspanne konsekutiv in die vorliegende Arbeit einbezogen wurden, ist zudem denkbar, dass sich Empfehlungen hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens durch neue Erkenntnisse änderten und somit Einfluss auf die Therapie gehabt haben könnten.

Bezüglich der sonographischen Untersuchung sollte erwähnt werden, dass zwar die AT und AAX bei allen Patienten bei der Diagnosebestätigung systematisch evaluiert wurden, die Untersuchung weiterer kranieller und extrakranieller Arterien jedoch selektiv nach Einschätzung des Untersuchers erfolgte. Zudem wurden einige Gefäßterritorien, wie etwa die Aorta thoracica, aufgrund der limitierten Einsehbarkeit der FKDS nicht untersucht. Folglich ist nicht auszuschließen, dass einige betroffene Gefäßregionen unentdeckt blieben und somit eine mögliche kraniale bzw. extrakranielle Gefäßbeteiligung nicht identifiziert wurde. Darüber hinaus könnte sich infolge einer immunsuppressiven Therapie, welche bereits vor der Bildgebung erfolgte, eine vaskulitische Wandschwellung bereits zurückentwickelt haben, sodass der eigentliche initiale Befall zum Zeitpunkt der sonographischen Erstuntersuchung nicht mehr detektiert werden konnte.

Hinsichtlich der sonographischen Verlaufsuntersuchung konnte die Aorta abdominalis bei fünf Patienten aufgrund von gasgefüllten Darmschlingen nicht evaluiert werden. Zudem konnte bei dem Großteil der Patienten nicht beurteilt werden, ob dilatative Aortenveränderungen, sofern sie vorhanden waren, bereits vor Beginn der RZA bestanden, da die Aorta abdominalis nur zu einem geringen Teil bei der Diagnosestellung untersucht wurde.

Bei der verlaufssonographischen Untersuchung der AAX darf nicht außer Acht gelassen werden, dass arteriosklerotische Veränderungen, welche sich wie chronische vaskulitische Wandschwellungen echoreicher darstellen lassen, sich von diesen aber nicht eindeutig abgrenzen ließen, ebenfalls zu einer Verbreiterung der IMD geführt haben könnten.

#### ***4.7 Schlussbetrachtung***

Unsere Arbeit konnte aufzeigen, dass sich der Krankheitsverlauf und die klinische Präsentation der RZA in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters wesentlich unterschieden. Patienten mit einer extrakraniellen RZA wiesen bei der Erstmanifestation seltener klinische kraniale Manifestationen auf und zeigten häufiger Extremitätenclaudicatio und unspezifischere klinische Zeichen als Patienten mit einer kraniellen RZA. Ein gleichzeitiger Befall der kraniellen und extrakraniellen Gefäße stellt eine überlappende Ausprägungsform dar, welche durch die klinischen Eigenschaften beider Entitäten charakterisiert war. Im Krankheitsverlauf kam es zu einer Veränderung des klinischen Bilds, bei welchem bestimmte klinische Zeichen, insbesondere ischämische Komplikationen, wesentlich seltener auftraten. Verglichen mit der Erstmanifestation war der Krankheitsverlauf bei allen Gefäßbefallsmustern in erster Linie durch das Auftreten

unspezifischer Symptome geprägt, wobei sich weiterhin klinische Unterschiede bei dem Rezidivaufreten ergaben, bei welchem eine extrakranielle RZA, insbesondere bei einem isolierten Befall, mit einem deutlich geringeren Auftreten kraniieller Manifestationen einherging. Während Rezidive häufiger bei einer kraniiellen RZA mit und ohne vorhandener extrakranieller Mitbeteiligung auftraten und eine extrakranielle RZA mit und ohne kombinierten kraniiellen Befall mit einer häufigeren und früheren DMARD-Applikation einherging, war ein kombinierter kraniieller/extrakranieller Befall überdies mit geringeren GK-freien Remissionsraten, höheren kumulierten Prednisolondosen, häufigeren rheumatologischen ambulanten Konsultationen und darüber hinaus mit den ausgeprägtesten sonographischen Veränderungen der AAX-IMD im Langzeitverlauf assoziiert. Hingegen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von GK-assoziierten Komorbiditäten, welche grundsätzlich sehr häufig beobachtet wurden, und von abdominellen Aortenaneurysmen in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters. Die multivariate Untersuchung ergab, dass neben dem initialen sonographischen Gefäßbefund zudem kraniielle klinische Manifestationen als auch Zeichen einer ausgeprägten systemischen Inflammation mit geringeren GK-freien Remissionsraten, einer höheren GK-Gesamtdosis und mit dem Auftreten von Rezidiven vergesellschaftet waren. Das Auftreten dilatativer abdomineller Aortenveränderungen im Langzeitverlauf war hingegen mit dem männlichen Geschlecht assoziiert.

Das Wissen über die unterschiedliche klinische RZA-Präsentation kann im klinischen Alltag hilfreich sein, um die Erstmanifestation bzw. Rezidive unter Berücksichtigung des Gefäßbefallsmusters frühzeitiger zu erkennen, um somit einer zeitlichen Verzögerung der Diagnostik- bzw. Therapieinitiierung vorzubeugen. Da sich der Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen wesentlich zwischen den Patienten unterscheiden, sollte ein differentes Vorgehen hinsichtlich des Monitorings und der Therapie in Abhängigkeit des Gefäßbefallsmusters und der klinischen Präsentation in Erwägung gezogen werden, wohingegen bei Kontrolluntersuchungen der abdominellen Aorta das Geschlecht berücksichtigt werden sollte.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347(4):261-71.
2. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, Llorca J. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1454-61.
3. Gonzalez-Gay MA, Ortego-Jurado M, Ercole L, Ortego-Centeno N. Giant cell arteritis: is the clinical spectrum of the disease changing? *BMC Geriatr* 2019;19(1):200.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
5. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014;371(17):1653.
6. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125(4):509-20.
7. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgerit F, Czihal M, Dechant C, Dejaco C, Garske U, Henes J, Holle JU, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Nölle B, Moosig F, Rech J, Scheuermann K, Schmalzing M, Schmidt WA, Schneider M, Schulze-Koops H, Venhoff N, Villiger PM, Witte T, Zänker M, Hellmich B. S2k Leitlinie Management der Großgefäßvaskulitiden [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Registernummer: 060-007. Stand: 06.07.2020 [Zugriff am 03.12.2020]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-007L\\_S2k\\_Management\\_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-007L_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf).
8. Hutchinson J. Diseases of the arteries (On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene). *Arch Surg* 1890;1:323–29.
9. Horton B, Magath T, Brown G. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932;7:700-01.
10. Kilbourne ED, Wolff HG. Cranial arteritis: a critical evaluation of the syndrome of “temporal arteritis” with report of a case. *Ann Intern Med* 1946;24(1):1-10.
11. Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1071-83.
12. Gilmour JR. Giant-cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol* 1941;53(2):263-77.
13. Paulley JW, Hughes JP. Giant-cell arteritis, or arteritis of the aged. *Br Med J* 1960;2(5212):1562-67.
14. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(10):578-92.
15. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):131-37.
16. Czihal M, Zanker S, Rademacher A, Tato F, Kuhlencordt PJ, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Sonographic and clinical pattern of extracranial and cranial giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2012;41(3):231-36.

17. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(1):96-101.
18. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, Green AB, Salvarani C, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(3):463-70.
19. de Boysson H, Dumas A, Vautier M, Parienti JJ, Liozon E, Lambert M, Samson M, Ebbo M, Dumont A, Sultan A, Bonnotte B, Manrique A, Bienvenu B, Saadoun D, Aouba A. Large-vessel involvement and aortic dilation in giant-cell arteritis. A multicenter study of 549 patients. *Autoimmun Rev* 2018;17(4):391-98.
20. Czihal M, Piller A, Schroettle A, Kuhlencordt P, Bernau C, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Impact of cranial and axillary/subclavian artery involvement by color duplex sonography on response to treatment in giant cell arteritis. *J Vasc Surg* 2015;61(5):1285-91.
21. Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, van der Laken CJ, Smulders YM. Extracranial giant cell arteritis: A narrative review. *Neth J Med* 2016;74(5):182-92.
22. De Smit E, Palmer AJ, Hewitt AW. Projected worldwide disease burden from giant cell arteritis by 2050. *J Rheumatol* 2015;42(1):119-25.
23. Schmidt WA, Bitsch T. Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis. In: Bitsch T, Hrsg. *Klinikleitfaden Rheumatologie*. 4. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH 2018:312-17.
24. Herold G. *Innere Medizin* 2019. Köln: Herold G 2019.
25. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev* 2012;11(6-7):A544-54.
26. Zarrin B, Kozak A, Barmettler A, Burkat CN, Ing EB, Marcet MM, Wilson MW, Al-Zubidi N, Plumb RC, Pineles SL. Giant Cell Arteritis [Internet]. American Academy of Ophthalmology. Stand: 05.08.2020 [Zugriff am 14.08.2020]. Verfügbar unter: [https://eyewiki.aaopt.org/Giant\\_Cell\\_Arteritis](https://eyewiki.aaopt.org/Giant_Cell_Arteritis).
27. Weyand CM, Hunder NN, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):514-20.
28. Carmona FD, Vaglio A, Mackie SL, Hernandez-Rodriguez J, Monach PA, Castaneda S, Solans R, Morado IC, Narvaez J, Ramentol-Sintas M, Pease CT, Dasgupta B, Watts R, Khalidi N, Langford CA, Ytterberg S, Boiardi L, Beretta L, Govoni M, Emmi G, Bonatti F, Cimmino MA, Witte T, Neumann T, Holle J, Schonau V, Sailler L, Papo T, Haroche J, Mahr A, Mouthon L, Molberg O, Diamantopoulos AP, Voskuyl A, Brouwer E, Daikeler T, Berger CT, Molloy ES, O'Neill L, Blockmans D, Lie BA, McLaren P, Vyse TJ, Wijmenga C, Allanore Y, Koeleman BPC, Spanish CGAG, Consortium U, Vasculitis Clinical Research C, Barrett JH, Cid MC, Salvarani C, Merkel PA, Morgan AW, Gonzalez-Gay MA, Martin J. A Genome-wide Association Study Identifies Risk Alleles in Plasminogen and P4HA2 Associated with Giant Cell Arteritis. *Am J Hum Genet* 2017;100(1):64-74.
29. Keyßer G. Riesenzellarteriitis: Aktuelle Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Rheumatologie* 2019;44(4):245-52.
30. Dejaco C, A.D. W. Ätiologie und Pathogenese der Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis. *Aktuelle Rheumatologie* 2014;39(4):256-60.
31. Rhee RL, Grayson PC, Merkel PA, Tomasson G. Infections and the risk of incident giant cell arteritis: a population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1031-35.
32. Gilden D, White T, Khmeleva N, Heintzman A, Choe A, Boyer PJ, Grose C, Carpenter JE, Rempel A, Bos N, Kandasamy B, Lear-Kaul K, Holmes DB, Bennett JL, Cohrs RJ, Mahalingam R, Mandava N, Eberhart

- CG, Bockelman B, Poppiti RJ, Tamhankar MA, Fogt F, Amato M, Wood E, Durairaj V, Rasmussen S, Petursdottir V, Pollak L, Mendlovic S, Chatelain D, Keyvani K, Brueck W, Nagel MA. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology* 2015;84(19):1948-55.
33. Solomon IH, Docken WP, Padera RF, Jr. Investigating the Association of Giant Cell Arteritis with Varicella Zoster Virus in Temporal Artery Biopsies or Ascending Aortic Resections. *J Rheumatol* 2019;46(12):1614-18.
  34. Sammel AM, Smith S, Nguyen K, Laurent R, Brewer J, Hall N, Little CB. Assessment for varicella zoster virus in patients newly suspected of having giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(8):1992-96.
  35. Verdijk RM, Ouwendijk WJD, Kuijpers R, Verjans G. No Evidence of Varicella-Zoster Virus Infection in Temporal Artery Biopsies of Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patients With and Without Giant Cell Arteritis. *J Infect Dis* 2021;223(1):109-12.
  36. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(12):731-40.
  37. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenese der Vaskulitis mittlerer und großer Gefäße. *Z Rheumatol* 2009;68(2):100-07.
  38. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010;121(7):906-15.
  39. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349(2):160-69.
  40. Uppal S, Hadi M, Chhaya S. Updates in the Diagnosis and Management of Giant Cell Arteritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(9):68.
  41. Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(4):506-15.
  42. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA* 2016;315(22):2442-58.
  43. Mollan SP, Paemeleire K, Versijpt J, Luqmani R, Sinclair AJ. European Headache Federation recommendations for neurologists managing giant cell arteritis. *J Headache Pain* 2020;21(1):28.
  44. Neshar G. The diagnosis and classification of giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2014;48-49:73-75.
  45. Wojczal J, Kozera G, Luchowski P, Neubauer-Geryk J. Advantages in diagnosis of giant cell arteritis by ultrasound. *Postepy Dermatol Alergol* 2019;36(1):25-28.
  46. Hayreh SS. Masticatory muscle pain: an important indicator of giant cell arteritis. *Spec Care Dentist* 1998;18(2):60-65.
  47. Figus M, Talarico R, Posarelli C, d'Ascanio A, Elefante E, Bombardieri S. Ocular involvement in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 75):96.
  48. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Branas F, Dababneh A, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Gil E, Rodriguez-Ledo P, Ollier WE. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(5):283-92.
  49. Ness T, Auw-Hadrich C, Schmidt D. Arteriitis temporalis (Riesenzellerarteriitis). *Klinik, Histologie und Therapie. Ophthalmologie* 2006;103(4):296-301.
  50. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. Diagnose und Therapie der Riesenzellerarteriitis. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(21):376-86
  51. Zaldivar RA, K.T. C, Bolling JP. Retinal Vein Occlusion in Giant Cell Arteritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(13):1589.

52. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(Suppl 2):32-42.
53. Vaith P, Warnatz K. Internistische und serologische Befunde der Riesenzellarteriitis. *Z Rheumatol* 2009;68(2):124-31.
54. Soriano A, Muratore F, Pipitone N, Boiardi L, Cimino L, Salvarani C. Visual loss and other cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(8):476-84.
55. Monti S, Agueda AF, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dejaco C, Mahr A, Ponte C, Salvarani C, Schmidt W, Hellmich B. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open* 2019;5(2):e001003.
56. Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(9):1406-08.
57. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian X, Tomasson G, Turesson C, Schmidt W, Villiger PM, Watts R, Young C, Luqmani RA. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):19-30.
58. de Boysson H, Liozon E, Espitia O, Daumas A, Vautier M, Lambert M, Parienti JJ, Granel B, Dumont A, Sultan A, Manrique A, Saadoun D, Ly KH, Agard C, Aouba A. Different patterns and specific outcomes of large-vessel involvements in giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2019;103:102283.
59. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, Warrington KJ. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(6):866-71.
60. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, Brouwer E, Cimmino MA, Clark E, Dasgupta B, Diamantopoulos AP, Direskeneli H, Iagnocco A, Klink T, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Slart R, Whitlock M, Schmidt WA. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77(5):636-43.
61. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1122-28.
62. Chatterjee S, Flamm SD, Tan CD, Rodriguez ER. Clinical diagnosis and management of large vessel vasculitis: Takayasu arteritis. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(7):499.
63. Ness T, Auw-Hädrich C, Schmidt D. Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis). *Klinik, Histologie und Therapie. Ophthalmologie* 2006;103(4):296-301.
64. Poller DN, van Wyk Q, Jeffrey MJ. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J Clin Pathol* 2000;53(2):137-39.
65. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, Dasgupta B, Diamantopoulos AP, Forrester-Barker W, Hamilton W, Masters S, McDonald B, McNally E, Pease C, Piper J, Salmon J, Wailoo A, Wolfe K, Hutchings A. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess* 2016;20(90):1-238.

66. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open* 2018;4(1):e000612.
67. Schmidt WA. Polymyalgia rheumatica mit und ohne Großgefäßvaskulitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2020;145(13):895-902.
68. Berger CT, Sommer G, Aschwanden M, Staub D, Rottenburger C, Daikeler T. The clinical benefit of imaging in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Swiss Med Wkly* 2018;148:w14661.
69. Löffler C, Hellmich B. Die Duplexsonografie in der Diagnostik der Riesenzellarteriitis. *Aktuelle Rheumatologie* 2019;44(4):253-61.
70. Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C, Schafer VS, Ramiro S, Carrara G, Scire CA, Hocevar A, Diamantopoulos AP, Iagnocco A, Mukhtyar C, Ponte C, Naredo E, De Miguel E, Bruyn GA, Warrington KJ, Terslev L, Milchert M, D'Agostino MA, Koster MJ, Rastalsky N, Hanova P, Macchioni P, Kermani TA, Lorenzen T, Dohn UM, Fredberg U, Hartung W, Dasgupta B, Schmidt WA. Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. *RMD Open* 2018;4(1):e000598.
71. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337(19):1336-42.
72. Aschwanden M, Daikeler T, Kesten F, Baldi T, Benz D, Tyndall A, Imfeld S, Staub D, Hess C, Jaeger KA. Temporal artery compression sign--a novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis. *Ultraschall Med* 2013;34(1):47-50.
73. Czihal M, Lottspeich C, Hoffmann U. Ultrasound imaging in the diagnosis of large vessel vasculitis. *Vasa* 2017;46(4):241-53.
74. Rinagel M, Chatelus E, Jousse-Joulin S, Sibilia J, Gottenberg JE, Chasset F, Arnaud L. Diagnostic performance of temporal artery ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2019;18(1):56-61.
75. Aschwanden M, Imfeld S, Staub D, Baldi T, Walker UA, Berger CT, Hess C, Daikeler T. The ultrasound compression sign to diagnose temporal giant cell arteritis shows an excellent interobserver agreement. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):113-15.
76. Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014;6(2):39-47.
77. Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(2):241-42.
78. Forster S, Tato F, Weiss M, Czihal M, Rominger A, Bartenstein P, Hacker M, Hoffmann U. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa* 2011;40(3):219-27.
79. Schafer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(9):1632.
80. Czihal M, Schrottle A, Baustel K, Lottspeich C, Dechant C, Treitl KM, Treitl M, Schulze-Koops H, Hoffmann U. B-mode sonography wall thickness assessment of the temporal and axillary arteries for the diagnosis of giant cell arteritis: a cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 103):128-33.



81. Dechant C, Schulze-Koops H. Update Riesenzellarteriitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144(20):1432-36.
82. Bley T, Zanker M, Dechant C, Venhoff N. Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik der Riesenzellarteriitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144(9):587-94.
83. Klink T, Bley TA. Update zur bildgebenden Diagnostik bei Patienten mit Großgefäßvaskulitis. *Radiologie up2date* 2019;19(4):347-64.
84. Guggenberger K, Bley T. Imaging in Large Vessel Vasculitides. *Rofo* 2019;191(12):1083-90.
85. Lariviere D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, Chauchard M, Alexandra JF, Goulenok T, Dossier A, Dieude P, Papo T, Sacre K. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(30):e4146.
86. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, Agostini D. Diagnostic performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(9):1764-72.
87. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for large vessel vasculitis : A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2016;75(9):924-31.
88. Nielsen BD, Hansen IT, Kramer S, Haraldsen A, Hjorthaug K, Bogsrud TV, Ejlersen JA, Stolle LB, Keller KK, Therkildsen P, Hauge EM, Gormsen LC. Simple dichotomous assessment of cranial artery inflammation by conventional 18F-FDG PET/CT shows high accuracy for the diagnosis of giant cell arteritis: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(1):184-93.
89. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G, Nguyen K, Brewer J, Schrieber L, Janssen B, Youssef P, Fraser CL, Bailey E, Bailey DL, Roach P, Laurent R. Diagnostic Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography of the Head, Neck, and Chest for Giant Cell Arteritis: A Prospective, Double-Blind, Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(8):1319-28.
90. Schmidt WA. Current diagnosis and treatment of temporal arteritis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8(2):145-51.
91. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2001;85(9):1061-64.
92. Patil P, Williams M, Maw WW, Achilleos K, Elsideeg S, Dejaco C, Borg F, Gupta S, Dasgupta B. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):103-06.
93. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(1):66-70.
94. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ, Biousse V. The treatment of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis* 2008;5(3):140-52.
95. Serling-Boyd N, Stone JH. Recent advances in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32(3):201-07.
96. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56(8):2789-97.
97. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45(2):136-38.

98. Hocevar A, Jese R, Rotar Z, Tomsic M. Does leflunomide have a role in giant cell arteritis? An open-label study. *Clin Rheumatol* 2019;38(2):291-96.
99. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, Pontarini E, Fabris M, Mansutti E, Mariuzzi L, Pizzolitto S, Beltrami CA, De Vita S. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1677-86.
100. Looock J, Henes J, Kotter I, Witte T, Lamprecht P, Schirmer M, Gross WL. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(Suppl 70):70-76.
101. de Boysson H, Boutemy J, Creveuil C, Ollivier Y, Letellier P, Pagnoux C, Bienvenu B. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(1):105-12.
102. Stone JH, Klearman M, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1494-95.
103. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122(7):502-07.
104. Chazal T, Lhote R, Rey G, Haroche J, Eb M, Amoura Z, Cohen Aubart F. Giant-cell arteritis-related mortality in France: A multiple-cause-of-death analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17(12):1219-24.
105. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan JV, Lester S. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46(4):513-19.
106. Brekke LK, Fevang BS, Diamantopoulos AP, Assmus J, Espero E, Gjesdal CG. Survival and death causes of patients with giant cell arteritis in Western Norway 1972-2012: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):154.
107. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1989-94.
108. Muratore F, Crescentini F, Spaggiari L, Pazzola G, Casali M, Boiardi L, Pipitone N, Croci S, Galli E, Aldigeri R, Versari A, Salvarani C. Aortic dilatation in patients with large vessel vasculitis: A longitudinal case control study using PET/CT. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):1074-82.
109. Macchioni P, Boiardi L, Muratore F, Restuccia G, Cavazza A, Pipitone N, Catanoso M, Mancuso P, Luberto F, Giorgi Rossi P, Salvarani C. Survival predictors in biopsy-proven giant cell arteritis: a northern Italian population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(4):609-16.
110. Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, Sanchez M, Garcia-Martinez A, Esteban MJ, Queralt C, Grau JM, Urbano-Marquez A, Palacin A, Colomer D, Cid MC. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 beta, TNF alpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatology* 2004;43(3):294-301.
111. Hernandez-Rodriguez J, Garcia-Martinez A, Casademont J, Filella X, Esteban MJ, Lopez-Soto A, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A, Grau JM, Cid MC. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;47(1):29-35.
112. Alba MA, Garcia-Martinez A, Prieto-Gonzalez S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Espigol-Frigole G, Butjosa M, Hernandez-Rodriguez J, Cid MC. Relapses in patients with giant cell arteritis:

- prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(5):194-201.
113. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia. WHO Global Database on Anaemia [Internet]. World Health Organization (WHO). Geneva: 2008 [Zugriff am 05.09.2018]. Verfügbar unter: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf) [
  114. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Optimal interval screening and surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20(4):369-73.
  115. Debus ES, Heidemann F, Gross-Fengels W, Mahlmann A, Muhl E, Pfister K, Roth S, Stroszczyński C, Walther A, Weiss N, Wilhelmi M, Grundmann RT. S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bauchortenaneurysmas [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Registernummer: 004-14. Stand: 07.07.2018 [Zugriff am 28.06.2020]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/004-014l\\_S3\\_Bauchortenaneurysma\\_2018-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-014l_S3_Bauchortenaneurysma_2018-08.pdf).
  116. Sturm A, Dechant C, Proft F, Schulze-Koops H, Hoffmann U, Czihal M. Gender differences in giant cell arteritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):70-72.
  117. Prior JA, Ranjbar H, Belcher J, Mackie SL, Helliwell T, Liddle J, Mallen CD. Diagnostic delay for giant cell arteritis - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2017;15(1):120.
  118. Kermani TA, Diab S, Sreih AG, Cuthbertson D, Borchin R, Carette S, Forbess L, Koenig CL, McAlear CA, Monach PA, Moreland L, Pagnoux C, Seo P, Spiera RF, Warrington KJ, Ytterberg SR, Langford CA, Merkel PA, Khalidi NA, Vasculitis Clinical Research C. Arterial lesions in giant cell arteritis: A longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(4):707-13.
  119. de Boysson H, Liozon E, Lambert M, Dumont A, Boutemy J, Maigne G, Martin Silva N, Ly KH, Manrique A, Bienvenu B, Aouba A. Giant-Cell Arteritis: Do We Treat Patients with Large-Vessel Involvement Differently? *Am J Med* 2017;130(8):992-95.
  120. Naderi N, Mohammad AJ, Turesson C. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: incidence, distribution, and predictors. *Scand J Rheumatol* 2017;46(3):215-21.
  121. Schmidt WA, Krause A, Schicke B, Kuchenbecker J, Gromnica-Ihle E. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):383-85.
  122. Jese R, Rotar Z, Tomsic M, Hocevar A. The role of colour doppler ultrasonography of facial and occipital arteries in patients with giant cell arteritis: A prospective study. *Eur J Radiol* 2017;95:9-12.
  123. Pfadenhauer K, Weber H. Giant cell arteritis of the occipital arteries--a prospective color coded duplex sonography study in 78 patients. *J Neurol* 2003;250(7):844-49.
  124. Aschwanden M, Schegk E, Imfeld S, Staub D, Rottenburger C, Berger CT, Daikeler T. Vessel wall plasticity in large vessel giant cell arteritis: an ultrasound follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(5):792-97.
  125. Perez Lopez J, Solans Laque R, Bosch Gil JA, Molina Cateriano C, Huguet Redecilla P, Vilardell Tarres M. Colour-duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):77-82.
  126. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R116.

127. Habib HM, Essa AA, Hassan AA. Color duplex ultrasonography of temporal arteries: role in diagnosis and follow-up of suspected cases of temporal arteritis. *Clin Rheumatol* 2012;31(2):231-37.
128. Czihal M, Piller A, Schroettle A, Kuhlencordt PJ, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Outcome of giant cell arteritis of the arm arteries managed with medical treatment alone: cross-sectional follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(2):282-86.
129. Pfadenhauer K, Esser M, Berger K. Vertebrobasilar ischemia and structural abnormalities of the vertebral arteries in active temporal arteritis and polymyalgia rheumatica--an ultrasonographic case-control study. *J Rheumatol* 2005;32(12):2356-60.
130. Czihal M, Tato F, Rademacher A, Kuhlencordt P, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Involvement of the femoropopliteal arteries in giant cell arteritis: clinical and color duplex sonography. *J Rheumatol* 2012;39(2):314-21.
131. Agard C, Hamidou MA, Said L, Ponge T, Connault J, Chevalet P, Masseau A, Pistorius MA, Brisseau JM, Planchon B, Barrier JH. [Screening of abdominal aortic involvement using Doppler sonography in active giant cell (temporal) arteritis at the time of diagnosis. A prospective study of 30 patients]. *Rev Med Interne* 2007;28(6):363-70.
132. de Boysson H, Lambert M, Liozon E, Boutemy J, Maigne G, Ollivier Y, Ly K, Manrique A, Bienvenu B, Aouba A. Giant-cell arteritis without cranial manifestations: Working diagnosis of a distinct disease pattern. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(26):e3818.
133. Dumont A, Parienti JJ, Delmas C, Boutemy J, Maigne G, Martin Silva N, Sultan A, Planchard G, Aouba A, de Boysson H. Factors Associated with Relapse and Dependence on Glucocorticoids in Giant Cell Arteritis. *J Rheumatol* 2020;47(1):108-16.
134. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, Warrington KJ. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):347-56.
135. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, Langford CA, Maksimowicz-McKinnon K, McAlear CA, Monach PA, Seo P, Merkel PA, Ytterberg SR, Consortium VCR. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. *J Rheumatol* 2015;42(7):1213-17.
136. Martinez-Lado L, Calvino-Diaz C, Pineiro A, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Lopez-Diaz MJ, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(3):186-93.
137. Souza AW, Okamoto KY, Abrantes F, Schau B, Bacchiega AB, Shinjo SK. Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(3):317-22.
138. Hamidou MA, Batard E, Trewick D, Masseau A, Moreau A, Agard C, Ponge T, Grolleau JY, Barrier J. Silent versus cranial giant cell arteritis. Initial presentation and outcome of 50 biopsy-proven cases. *Eur J Intern Med* 2005;16(3):183-86.
139. Buttgerit F, Brabant T, Dinges H, Hiemer I, Kaplani M, Kiltz U, Kyburz D, Reißhauer A, Schneider M, Weseloh C, Dejaco C. S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Registernummer: 060/006. Stand: 31.12.2017 [Zugriff am 12.08.2020]. Verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-006l\\_S3\\_Polymyalgia-rheumatica\\_2018-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-006l_S3_Polymyalgia-rheumatica_2018-05.pdf)

140. Weyand CM, Tetzlaff N, Bjornsson J, Brack A, Younge B, Goronzy JJ. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):19-26.
141. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN-gamma and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):43-49.
142. Neshar G, Neshar R, Mates M, Sonnenblick M, Breuer GS. Giant cell arteritis: intensity of the initial systemic inflammatory response and the course of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):30-34.
143. Restuccia G, Boiardi L, Cavazza A, Catanoso M, Macchioni P, Muratore F, Soriano A, Cimino L, Aldigeri R, Crescentini F, Pipitone N, Salvarani C. Long-term remission in biopsy proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *J Autoimmun* 2017;77:39-44.
144. Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Espigol-Frigole G, Prieto-Gonzalez S, Butjosa M, Segarra M, Lozano E, Cid MC. Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor alpha and interleukin-6) in the long-term followup of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(6):835-41.
145. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU, Infliximab GCASG. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(9):621-30.
146. Visvanathan S, Rahman MU, Hoffman GS, Xu S, Garcia-Martinez A, Segarra M, Lozano E, Espigol-Frigole G, Hernandez-Rodriguez J, Cid MC. Tissue and serum markers of inflammation during the follow-up of patients with giant-cell arteritis--a prospective longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(11):2061-70.
147. Cid MC, Hoffman MP, Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Elkin M, Sanchez M, Vilardell C, Garcia-Martinez A, Pla-Campo M, Grau JM, Kleinman HK. Association between increased CCL2 (MCP-1) expression in lesions and persistence of disease activity in giant-cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1356-63.
148. Espigol-Frigole G, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Segarra M, Garcia-Martinez A, Prieto-Gonzalez S, Hernandez-Rodriguez J, Grau JM, Rahman MU, Cid MC. Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1481-87.
149. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134(2):106-14.
150. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, Cohen P, Calabrese LH, Dickler H, Merkel PA, Fortin P, Flynn JA, Locker GA, Easley KA, Schned E, Hunder GG, Sneller MC, Tuggle C, Swanson H, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bork D, Hoffman DB, Kalunian K, Klashman D, Wilke WS, Scheetz RJ, Mandell BF, Fessler BJ, Kosmorsky G, Prayson R, Luqmani RA, Nuki G, McRorie E, Sherrer Y, Baca S, Walsh B, Ferland D, Soubrier M, Choi HK, Gross W, Segal AM, Ludivico C, Puechal X, International Network for the Study of Systemic V. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1309-18.

151. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, Paget SA. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5):495-501.
152. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, Magadur-Joly G, Pottier MA, Hamidou M, Planchon B, El Kouri D, Connan L, Dupond JL, De Wazieres B, Dien G, Duhamel E, Grosbois B, Jegou P, Le Strat A, Capdeville J, Letellier P, Agron L. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol* 2000;27(6):1484-91.
153. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3310-18.
154. Brack A, Rittner HL, Younge BR, Kaltschmidt C, Weyand CM, Goronzy JJ. Glucocorticoid-mediated repression of cytokine gene transcription in human arteritis-SCID chimeras. *J Clin Invest* 1997;99(12):2842-50.
155. Les I, Pijoan JI, Rodriguez-Alvarez R, Ruiz-Irastorza G, Martinez-Berriotxo A. Effectiveness and safety of medium-dose prednisone in giant cell arteritis: a retrospective cohort study of 103 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):90-97.
156. Myklebust G, Gran JT. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scand J Rheumatol* 2001;30(5):260-67.
157. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989;48(8):658-61.
158. Repping-Wuts H, Franssen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007;16(11C):377-83.
159. Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 5):29-34.
160. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Verstappen SM, Basu N. The Longitudinal Course of Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *J Rheumatol* 2015;42(11):2059-65.
161. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49(5):703-08.
162. Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E, Nicolau C, Ramirez J, Lomena F, Josa M, Pons F, Cid MC. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum* 2008;59(3):422-30.
163. Fauchald P, Rygvold O, Oystese B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Clinical and biopsy findings. *Ann Intern Med* 1972;77(6):845-52.
164. Armellin L, Sammel AM, Ng B, Sarathy K, Lambros J, Amir-Nezami T, Thomas SD, Highton J, Damodaran A. Coronary artery stenting in acute coronary syndrome associated with giant cell arteritis. *J Cardiol Cases* 2017;16(3):77-81.
165. Eberhardt RT, Dhady M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev* 2007;15(2):55-61.

166. Ungprasert P, Koster MJ, Warrington KJ. Coronary artery disease in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44(5):586-91.
167. Broder MS, Sarsour K, Chang E, Collinson N, Tuckwell K, Napalkov P, Klearman M. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(2):246-52.
168. Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, Tuckwell K, Musselman D, Klearman M, Napalkov P, Jick SS, Stone JH, Meier CR. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46(6):819-27.
169. Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(Suppl 2):22-31.
170. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pineiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):335-41.
171. Garcia-Martinez A, Arguis P, Prieto-Gonzalez S, Espigol-Frigole G, Alba MA, Butjosa M, Tavera-Bahillo I, Hernandez-Rodriguez J, Cid MC. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Ann Rheum Dis* 2014;73(10):1826-32.
172. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003;48(12):3522-31.
173. Kebed DT, Bois JP, Connolly HM, Scott CG, Bowen JM, Warrington KJ, Makol A, Greason KL, Schaff HV, Anavekar NS. Spectrum of Aortic Disease in the Giant Cell Arteritis Population. *Am J Cardiol* 2018;121(4):501-08.
174. Li X, Zhao G, Zhang J, Duan Z, Xin S. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population--a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e81260.
175. Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. Ultrasound for diagnosis and follow-up of chronic axillary vasculitis in patients with long-standing giant cell arteritis [Internet]. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2021;13:1-9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1759720X21998505> [Zugriff am 28.03.2021].
176. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, Malayeri AA, Merkel PA, Novakovich E, Bluemke DA, Ahlman MA. (18) F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(3):439-49.

## ***Eidesstattliche Erklärung***

„Ich, Kenny-Davis Schlüter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss des Gefäßbefallsmusters und klinischer Manifestationen auf den Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und den sonographischen Langzeitbefund der Riesenzellarteriitis“ („Impact of the vascular involvement patterns and clinical manifestations on the course of disease, therapeutic response and long-term ultrasound findings of giant cell arteritis“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 30.03.2021

---

Unterschrift



## ***Anteilerklärung an erfolgten Publikationen***

Kenny-Davis Schlüter hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### ***Publikation 1:***

Bosch P, DeJaco C, Schmidt WA, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. Ultrasound for diagnosis and follow-up of chronic axillary vasculitis in patients with long-standing giant cell arteritis [Internet]. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2021;13:1-9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1759720X21998505> [Zugriff am 28.03.2021].

In der genannten Publikation erfolgte die Bestimmung des IMD-Grenzwerts für den sonographischen RZA-Nachweis einer vaskulitischen AAX-Beteiligung im Langzeitverlauf. Dieses Paper entstand auf Grundlage der Publikationen 2 bzw. 3 (s.u.) und wurde kürzlich in einem Top-Journal (Impact Factor: 5,043) publiziert. Bei der Erstellung der Arbeit war ich als Koautor tätig. Aufgrund einer anderen Zielsetzung erfolgte der Einschluss von lediglich 109 der insgesamt 360 Patienten der vorliegenden Dissertation und die Patienten wurden im Unterschied zur Dissertation ausschließlich in Abhängigkeit einer AAX-Beteiligung in Subgruppen eingeteilt. Somit handelt es sich bei der Publikation um die Auswertung eines Teilkollektivs mit anderer Schwerpunktsetzung, wodurch andere Ergebnisse resultierten. Aufgrund der damit einhergehenden differenten Auswertung und der parallelen Ausarbeitung wurden die Datenauswertung und die Erstellung der Abbildungen, Tabellen und Textstruktur der Publikation nicht von mir übernommen. Hingegen war ich bei der Konzeption und bei der Planung der praktischen Umsetzung eingebunden und war insbesondere in Aufgabenbereiche involviert, welche ebenfalls für die Erstellung der Dissertation notwendig waren. So übernahm ich den Großteil der Datenakquisition. Ich führte die Aktenrecherche durch und ich zeichne verantwortlich für die Patientenrekrutierung, die anamnestischen Befragungen und prospektiven sonographischen Untersuchungen der RZA-Patienten, welche nach sorgfältiger Einarbeitung unter der Supervision von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schmidt bzw. Herrn PD Dr. Valentin Schäfer von mir selbstständig durchgeführt wurden. Zur Überprüfung der Intra- und Interrater-Reliabilität zur sonographischen Untersuchung führte ich gemeinsam mit den anderen Untersuchern IMD-Messungen an ausgewählten RZA-Patienten durch. Darüber hinaus war ich aktiv an der Literaturrecherche, am Ideenaustausch und an der finalen Revision zur Fertigstellung der Arbeit beteiligt.

### ***Publikation 2:***

Bosch P, DeJaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Schäfer VS. FRI0274 Ultrasound cut-off value for intima-media thickness of the axillary arteries in patients with chronic large-vessel giant cell arteritis [Abstract] [Internet]. Ann Rheumatic Dis 2019;78(Suppl 2):817. Verfügbar unter: [https://ard.bmj.com/content/78/Suppl\\_2/817.2](https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/817.2) [Zugriff am 11.5.2020]

Dieser Abstract wurde beim Kongress der EULAR 2019 als Posterpräsentation angenommen. Da die Erstellung der Publikation 1 auf den Vorarbeiten dieser Publikation basiert, war ich ebenfalls bei dieser Arbeit als Koautor tätig und übernahm die gleichen Arbeitsanteile, wie unter der Publikation 1 beschrieben. Dementsprechend war ich für die Datenakquisition verantwortlich und führte die Aktenrecherche, anamnestische Befragung sowie die prospektive sonographische Untersuchung der RZA-Patienten durch und übernahm die Patientenrekrutierung. Wie bereits beschrieben, war ich bei der Konzeption und Planung der praktischen Umsetzung sowie bei der Festlegung der Zielsetzung beteiligt. Während die Datenauswertung sowie die Erstellung der Abbildung und des Textes nicht unmittelbar durch mich erfolgten, war ich aktiv an der Literaturrecherche, am Ideenaustausch und am Revisionsprozess beteiligt. Zur Untersuchung der Intra- und Interrater-Reliabilität führte ich entsprechende IMD-Messungen an der AAX von RZA-Patienten durch.

### ***Publikation 3:***

Bosch P, DeJaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Schäfer VS. Cut-off der Intima Media Dicke der Axilliararterie bei Patienten mit chronischer Großgefäß-Riesenzellarteriitis [Abstract] [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2019. Verfügbar unter: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dgrh2019/19dgrh252.shtml#block1> [Zugriff am 25.08.2020].

Dieser Abstract ist inhaltlich identisch mit dem zuerst genannten Abstract (Publikation 2) und wurde beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2019 als Posterpräsentation angenommen. Aufgrund der inhaltlichen Übereinstimmung war ich ebenfalls als Koautor tätig und übernahm selbe Aufgabenbereiche wie unter den o.g. Publikationen beschrieben. So führte ich die Datenakquisition (Aktenrecherche, anamnestische Befragung und Verlaufssonographie) durch und übernahm die Patientenrekrutierung. Überdies war ich bei der Konzeption und Planung involviert sowie an der Literaturrecherche, am Ideenaustausch und der finalen Revision beteiligt. Wie oben beschrieben, wurden die Datenauswertung und die Texterstellung nicht von mir übernommen. Für die Ermittlung der Intra- und Interrater-Reliabilität führte ich IMD-Messungen an RZA-Patienten durch.

#### ***Publikation 4:***

Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. The Impact of Large Vessel Vasculitis of the Axillary Artery on Cumulative Glucocorticoid Dose and Relapse Rate in Giant Cell Arteritis [Abstract] [Internet]. Arthritis Rheumatol 2020;72(Suppl 10). Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-large-vessel-vasculitis-of-the-axillary-artery-on-cumulative-glucocorticoid-dose-and-relapse-rate-in-giant-cell-arteritis/> [Zugriff am 04.12.2020].

Der Abstract wurde als Vortrag bei dem Kongress der ACR 2020 präsentiert. In dieser Arbeit wurden das Rezidivauftreten und die kumulierte GK-Dosis von RZA-Patienten mit und ohne AAX-Beteiligung des Patientenkollektivs der o.g. Publikationen sowie der Einfluss auf die AAX-IMD untersucht. Aufgrund dessen und der parallelen Erstellung übernahm ich ähnliche Aufgabenbereiche und war auch bei dieser Publikation als Koautor tätig. So zeichne ich verantwortlich für die Datenakquisition und übernahm, wie bei den o.g. Publikationen beschrieben, die Aktenrecherche, Patientenrekrutierung und Befragung sowie die verlaufssonographischen Untersuchungen. Während die Datenauswertung und die Abbildungs- und Texterstellung nicht durch mich erfolgten, wirkte ich auch in dieser Arbeit bei der Planung und Festlegung der Zielsetzung mit und nahm aktiv an der Literaturrecherche und bei der finalen Revision teil.

---

Unterschrift des Doktoranden

## ***Lebenslauf***

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## ***Publikationsliste***

1. Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. Ultrasound for diagnosis and follow-up of chronic axillary vasculitis in patients with long-standing giant cell arteritis [Internet]. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2021;13:1-9. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1759720X21998505> [Zugriff am 28.03.2021].
2. Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Schäfer VS. FRI0274 Ultrasound cut-off value for intima-media thickness of the axillary arteries in patients with chronic large-vessel giant cell arteritis [Abstract] [Internet]. *Ann Rheumatic Dis* 2019;78(Suppl 2):817. Verfügbar unter: [https://ard.bmj.com/content/78/Suppl\\_2/817.2](https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/817.2) [Zugriff am 11.5.2020].
3. Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Schäfer VS. Cut-off der Intima Media Dicke der Axillararterie bei Patienten mit chronischer Großgefäß-Riesenzellarteriitis [Abstract] [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2019. Verfügbar unter: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dgrh2019/19dgrh252.shtml#block1> [Zugriff am 25.08.2020].
4. Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Krause A, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. The Impact of Large Vessel Vasculitis of the Axillary Artery on Cumulative Glucocorticoid Dose and Relapse Rate in Giant Cell Arteritis [Abstract] [Internet]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/the-impact-of-large-vessel-vasculitis-of-the-axillary-artery-on-cumulative-glucocorticoid-dose-and-relapse-rate-in-giant-cell-arteritis/> [Zugriff am 4.12.2020].

## *Danksagung*

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schmidt für die engagierte Betreuung und seine motivierende Unterstützung bedanken, die mich zur Fertigstellung der Arbeit angespornt haben. Ebenso danke ich meinem Betreuer Herrn PD Dr. Valentin Schäfer für die Einarbeitung in die sonographische Untersuchung sowie Herrn Prof. Dr. Andreas Krause für die Vermittlung und Themenfindung. Für die sorgfältige Einführung in die Statistik und Hilfe bei der Berechnung statistischer Daten möchte ich Herrn Bernd Schicke ein außerordentlichen Dank aussprechen, welcher mir stets geduldig bei Rückfragen und Problemen mit Rat zur Seite stand.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen Patientinnen und Patienten und deren Verwandten für das Interesse und die aktive Teilnahme an der Arbeit sowie mich für das Engagement der Ärztinnen, Ärzte, Krankenschwestern und Pfleger bedanken, welche mich bei der Erhebung der Daten unterstützten. Meinem ehemaligen Kommilitonen Peter Pennitz bin ich für den regen Austausch und die gegenseitige Motivation sehr verbunden.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Lebenspartnerin Frau Dr. Nora Schumacher und meinen Eltern, Frau Dr. Aerong Schlüter und Herrn Dr. Andreas Schlüter, für den Rückhalt und die liebevolle Unterstützung sowie meinem kleinen Sohn Benjamin Schlüter für die unersetzbare Erheiterung danken. Meine besondere Wertschätzung für die Hilfe und Anregungen möchte ich an meinen Bruder Herrn Dr. Kim-John Schlüter richten, welcher mich stets durch seine motivierende Art bestärkte.