

Diagnostik und Therapie der Großgefäßvaskulitiden – Wo stehen wir aktuell?

Diagnostics and Therapy in Large Vessel Vasculitis: Where are We Standing Today?

Autoren

Joerg Christoph Henes, Sebastian Saur

Institut

Centre for Interdisciplinary Clinical Immunology, Rheumatology and Auto-inflammatory Diseases and Internal Medicine II, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany

Schlüsselwörter

Großgefäßvaskulitis, Riesenzellarteriitis, Takayasu Arteriitis, Therapie

Key words

Takayasu arteritis, therapy, large vessel vasculitis, giant cell arteritis

online publiziert 02.11.2022

Bibliografie

Akt Rheumatol 2023; 48: 70–77

DOI 10.1055/a-1931-3989

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Joerg Christoph Henes
University Hospital Tuebingen
Centre for Interdisciplinary Clinical Immunology,
Rheumatology and Auto-inflammatory Diseases and
Internal Medicine II
Otfried-Mueller-Strasse 10
72076 Tuebingen
Germany
Tel.: +49 7071 2982711, Fax: +49 7071 2925085
joerg.henes@med.uni-tuebingen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die beiden Großgefäßvaskulitiden unterscheiden sich in mehrfacher Hinsicht, vor allem aber durch das Alter der betroffenen Patienten bei Erstmanifestation. Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine Erkrankung des älteren Patienten wohingegen die Takayasu Arteriitis per definitionem vor dem 40 Lebensjahr auftritt. Die Diagnosen sind in den letzten Jahren durch verbesserte Bildgebung und Therapieoptionen mehr ins Bewusstsein gerückt. Neben der klassischen Steroidtherapie – welche bis heute Mittel der ersten Wahl ist – steht uns mit Tocilizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen IL6-Rezeptor, zumindest für die RZA, eine zusätzliche hocheffektive Therapie zur Verfügung. Andere vielversprechende Substanzen befinden sich derzeit in Erprobung. Dieser Artikel soll einen Überblick zu Diagnostik und Therapie, aber auch einen Ausblick zu möglicherweise kommenden medikamentösen Optionen bieten.

ABSTRACT

The two forms of large vessel vasculitis differ in a number of ways, but mainly in patient age at first manifestation. Giant cell arteritis (GCA) is a disease of the elderly patient whereas Takayasu arteritis by definition occurs before the age of 40. The diagnoses have gained more awareness in recent years due to improved imaging and treatment options. Besides the classical steroid therapy – which is still the first choice – Tocilizumab, a monoclonal antibody against the IL-6 receptor, provides an additional, highly effective option, at least for the treatment of GCA. Other promising substances are currently being tested. This article aims to provide an overview of diagnostics and therapy, but also an outlook on possible upcoming drug options.

Einleitung

Vaskulitiden werden nach der Chapel Hill Klassifikation weiterhin nach der Größe der betroffenen Gefäße eingeteilt [1]. Zu den großen Gefäßen zählen die Aorta mit ihren Hauptästen sowie die korrespondierenden Venen. Bei den Großgefäß-Vaskulitiden bestehen Entzündungen im Bereich der Gefäßwand der großen Arterien.

Auch bei anderen Erkrankungen wie z. B. dem Morbus Behcet, dem Cogan-Syndrom oder den ANCA-assoziierten Vaskulitiden kann es durch eine Entzündung der Vasa vasorum auch zu einer Gefäßentzündungen der großer Gefäße kommen, am häufigsten finden sich diese aber bei den beiden Hauptvertretern der Großgefäßvaskulitiden: der Riesenzellarteriitis (RZA) und der Takayasu-Arteriitis

(TAK), um die es im Weiteren gehen soll. Beide Erkrankungen kommen häufiger bei Frauen vor und das Hauptunterscheidungsmerkmal bleibt das Erkrankungsalter. Histopathologisch lassen sich die beiden Erkrankungen nicht unterscheiden, da es sich jeweils um eine granulomatöse Entzündungen mit Infiltration von Lymphozyten, Makrophagen und Riesenzellen handelt. Vor diesem Hintergrund steht weiterhin zur Diskussion, ob es sich nicht doch um die gleiche Erkrankung handelt, wenn auch mit unterschiedlichen Manifestationen.

Pathophysiologie

Der Stimulus, welcher letztendlich zum Ausbruch der Erkrankung führt ist weiter nicht bekannt. Bei beiden Erkrankungen spielen Th1/Th17 CD4+ positive T Lymphozyten und proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)1, IL6 und IL17 eine entscheidende Rolle. Obwohl sich, wie erwähnt, dass histopathologische Bild kaum unterscheidet finden sich doch immunphänotypische Besonderheiten. So ließ sich bei Patienten mit RZA eine Assoziation zu MHC Klasse II- und bei der TAK zu MHC Klasse I – Haplotypen nachweisen, so dass für die RZA eine Aktivierung von CD8+ -und für die TAK CD4+ -T Zellen typisch sind [2].

In Folge der chronischen Gefäßentzündung, mit konsekutiver Intima- und Adventitia-Hyperplasie bzw. struktureller Schädigung der Media, kann es initial zu Stenosierung bzw. langfristig auch aneurysmatischen Aufweitung der betroffenen Gefäße kommen, wobei sich diese Aufweitungen typischerweise im Bereich der Aorta selbst und nur selten in den aortennahen Abgängen entwickeln.

Takayasu-Arteriitis

Die TAK ist eine granulomatöse Erkrankung, welche sich hauptsächlich an der Aorta und ihren größten Ästen manifestiert. Das Erkrankungsalter liegt vor dem 40. Lebensjahr. Die Erkrankung führt relativ schnell zu stenotischen Veränderungen, vor allem im Bereich der Arteria subclavia und Axillaris, was ihr im englischsprachigen Raum aufgrund fehlender Pulse im Bereich der Handgelenke, den Beinamen „pulseless disease“ eingebracht hat. Die Erkrankung findet sich gehäuft bei Asiaten. Die erste Krankheitsphase ist häufig geprägt von Allgemeinsymptomen, wie Fieber, Nachtschweiß oder einem ungewollten Gewichtsverlust. Im weiteren Verlauf treten dann Symptome in Folge der Gefäßentzündungen auf, hierzu können Schmerz im Bereich der Halsgefäße, die sogenannte Karotidynie oder auch thorakalen bzw. abdominelle Schmerzen bei Entzündung der Aorta zählen. In Folge von Stenosierung oder Verschluss von Gefäßen können eine Claudicatio Symptomatik der oberen und unteren Extremität mit Pulsverlust, eine Angina abdominalis oder Angina pectoris auftreten. Klinisch zeigen sich häufig Strömungsgeräusche. Bei Beteiligung der Arteria renalis kann es zu Hypertension bis hin zu hypertensiven Entgleisungen kommen [3, 4].

Riesenzellerteriitis

Die RZA ist ebenfalls eine granulomatöse Arteriitis welche die Aorta und ihre Hauptäste betrifft. Häufig betroffen sind zudem die kranialen, mittelgroßen Gefäße, dies kann zu Symptomen wie Amaurosis fugax, Kau-Claudicatio oder sonstigen Durchblutungsstörungen im Kopf-Halsbereich führen. In diesem Fall spricht man auch von einer Arteriitis temporalis oder cranialis, wobei beide Bezeichnungen nicht synonym zur RZA verwendet werden sollten, da nicht



► **Abb. 1** Sichtbar verdickte Arteria temporalis mit lokalem, starkem Druckschmerz und Sensibilitätsstörungen der Kopfhaut bei einem Patienten (Patient 1) mit Polymyalgia Rheumatica Symptomatik und anhaltender Entzündungskonstellation.

bei allen Patienten mit RZA die cranialen Gefäße betroffen seien müssen und es auch eine reine Aortitis bei der RZA gibt [5]. Man kann die RZA Patienten nach Gribbons et al. nach dem Befallsmuster in verschiedene Gruppen einteilen [6]:

- Patienten mit kranialer Arteriitis mit Kopfsymptomatik und damit einhergehend hohem Risiko für kraniale Ischämien oder Visusverlust
- Patienten mit reiner Vaskulitis der Aorta und ohne Nachweis einer kranialen Vaskulitis; hier kommt es selten zu Visusproblemen, Patienten leiden unter Gefäßwandveränderungen der oberen Extremitäten.
- Patienten mit kranialer und aortaler Großgefäßvaskulitis und dem damit verbundenen Risiko für beide Komplikationen
- Patienten ohne nachweisbare kraniale oder aortale Vaskulitis aber bestehender Morgensteifigkeit und Claudicatio der Beine.

Bei Befall der Arteria temporalis lässt sich diese häufig im Bereich der Schläfe gut sehen und ist bei der klinischen Untersuchung häufig verhärtet und schmerzhaft palpabel, was bei entsprechender Klinik den Begriff der Arteriitis temporalis prägte (► **Abb. 1**). In diesem Bereich ist eine Gefäßbiopsie relativ komplikationsarm möglich, was eine histopathologische Sicherung der Erkrankung ermöglichen kann. Anders als bei der TAK sind Kaukasier häufiger von der RZA betroffen als Asiaten. Gefürchtete Komplikationen der RZA sind Apoplex und die plötzliche Erblindung in Folge einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie. Selten können Kopfhaut- oder Zungennekrosen auftreten (► **Abb. 2**).

Wie bei der TAK können zu Beginn der Erkrankung Allgemeinsymptome wie eine B-Symptomatik oder ein unproduktiver Reiz-

husten vorliegen. Eine häufige Begleiterkrankung stellt die Poly-myalgia Rheumatica (PMR) dar, welche durch Muskelschmerzen und -schwäche im Bereich des Schulter-/Beckengürtels geprägt ist [7]. Es wird davon ausgegangen, dass die RZA im Sinne eines Kontinuums aus der PMR hervorgehen kann, sofern diese nicht erkannt bzw. adäquat behandelt wird [8]. Eine neuere, systematische Metaanalyse fand eine PMR-Symptomatik bei 42% der RZA Patienten und bei ca. 22% der PMR-Patienten eine RZA [9] ▶ **Tab. 1**.

Klassifikation und Diagnose

Die derzeit noch vorhandenen Klassifikationskriterien für RZA und TAK stammen aus dem Jahr 1990 [10, 11]. Da sich vor allem die Bildgebung seither massiv verbessert hat, kommen diese heute eigentlich nicht mehr zur Anwendung; allerdings gibt es bis heute auch noch keine Aktualisierung. Die Diagnosestellung erfolgt anhand verschiedener Parameter wie der Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laborparametern, bildgebender Verfahren und bedarfsweiser Hinzunahme einer Histopathologie [5, 12].

Körperliche Untersuchung

Neben einer genauen internistischen Untersuchung steht die gründliche Erhebung des arteriellen Gefäßstatus im Vordergrund.



▶ **Abb. 2** Kopfhautnekrose eines nicht behandelten Patienten (Patient 2) mit Arteriitis temporalis.

Periphere Pulsdefizite, Strömungsgeräusche oder schmerzhafte Gefäßverhärtungen (wie im Bereich der Arteria temporalis) können Hinweise für eine GGV sein.

Labor

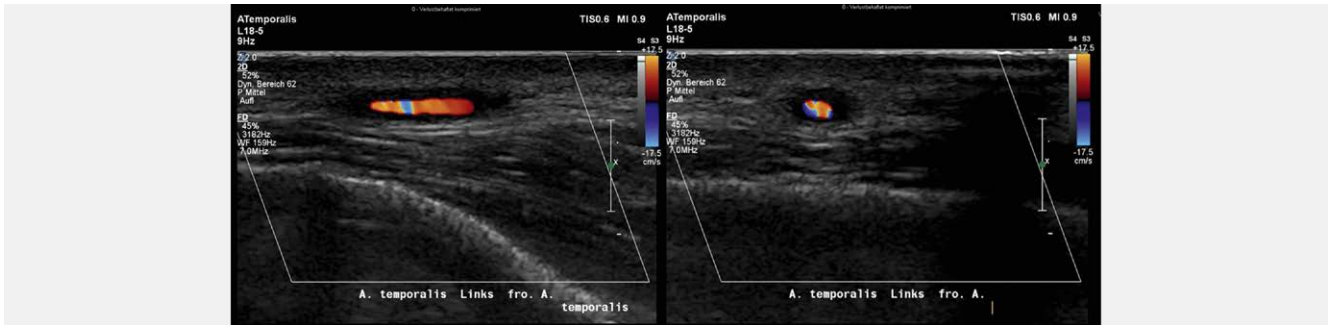
Laborchemisch stehen, aufgrund fehlender spezifischer Marker oder Antikörper, lediglich die unspezifischen Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bei Diagnostik und Monitoring zur Verfügung. Eine Diagnose einer (bisher unbehandelten) Großgefäßvaskulitis ohne Nachweis hoher Entzündungszeichen (in der Regel BSG > 50 mm/h) ist sehr unwahrscheinlich. Auch Leukopenien oder Thrombopenien sind untypisch [12, 13]. Allerdings ist unter bestimmten Medikamenten, wie Tocilizumab, die Wertigkeit zur Beurteilung der Krankheitsaktivität von BSG/CRP stark vermindert und auch Leukopenien finden sich relativ häufig. TCZ reduziert die CRP Produktion und man kann sich beim Monitoring auf diese Parameter nicht mehr verlassen. In dieser Situation sind der klinische Befund bzw. bildgebende Verfahren von großer Wichtigkeit.

Bildgebung

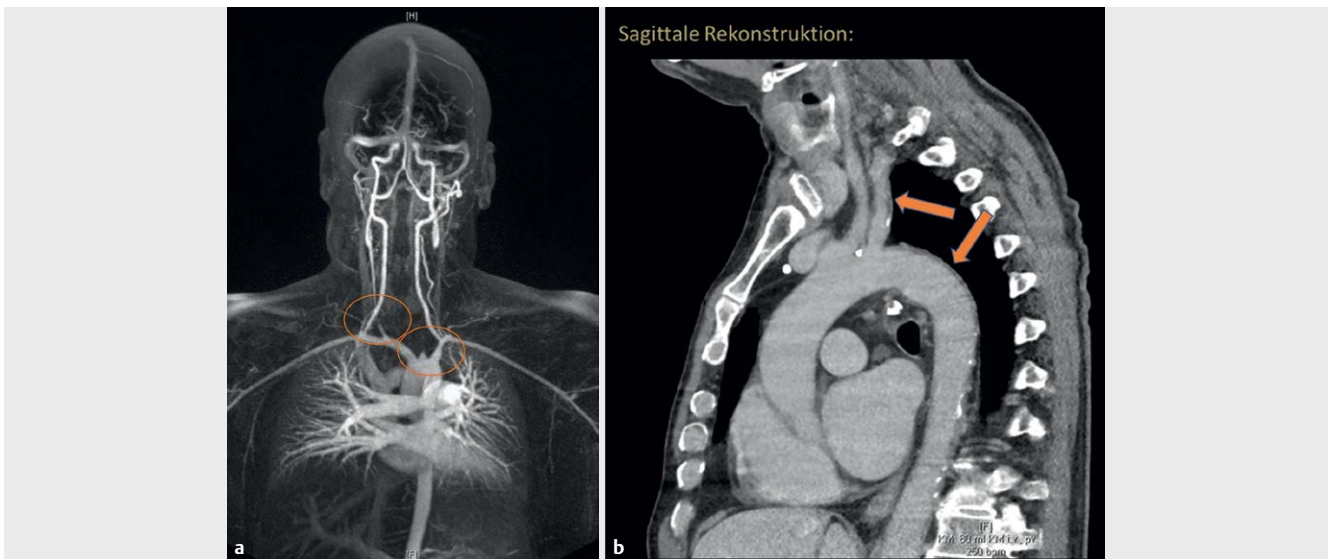
Mittlerweile stehen uns verschiedene hochauflösende bildgebenden Verfahren zur Darstellung von Gefäßen bzw. der Gefäßwände zur Verfügung. Der Ultraschall (US) mit Dopplerfunktion ist die an der häufigsten verwendeten Technik in Europa und besonders gut geeignet zur Darstellung der Kopf-/Halsgefäße sowie proximalen Armgefäße (Arteria subclavia/axillaris). Mit Hilfe des US können sowohl Gefäßwandverdickungen, in Form eines sogenannten Halos (englisch für „Heiligenschein“), als auch Stenosen oder Erweiterungen der Gefäße sichtbar gemacht werden (▶ **Abb. 3**). Im Bereich der Arteria temporalis ist die aufgehobene Komprimierbarkeit des Gefäßes durch den Schallkopf eines der Kriterien welche neben dem Halo für eine Gefäßwandentzündung spricht. Im Bereich der Aorta thoracalis besteht aufgrund der Luftüberlagerung die Haupteinschränkung neben der notwendigen Erfahrung des Untersuchers. Die EULAR empfiehlt daher als Methode der Wahl ergänzend die Magnet Resonanz Tomographie (MRT) [5, 13]. Sie eignet sich ebenfalls sehr gut zur Darstellung entzündlicher Veränderungen der Ge-

▶ **Tab. 1**

	Takayasu-Arteriitis („pulseless disease“)	Riesenzell-Arteriitis (Arteritis temporalis, arteriitis cranialis, Aortitis ..)
Alter bei Erstmanifestation	<40 Jahre	>50 Jahre
Geschlechtsverteilung	F » M	F » M
Ethnische Inzidenz Unterschiede	Asiatischer Raum häufiger	Kaukasier häufiger
Histologie	Granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen	Granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen
Klinik	B-Symptomatik, Gefäßstenosen an A. subclavia; A. renalis mit Symptomen der Organischämie. Claudicatio der Arm oder fehlende Pulse; Karotidynie PMR eher selten	B-Symptomatik, Kau-Claudicatio, Poly-myalgia Rheumatica; Amaurosis fugax oder auch permanente Visusstörung; Sensibilitätsstörungen der Kopfhaut
Therapieoption	GC, MTX, TCZ (nicht in D zugelassen)	GC, MTX, TCZ



► **Abb. 3** Dopplersonografische Darstellung der Arteria temporalis im Quer-/Längsschnitt eines Patienten mit RZA. Zu sehen ist die verdickte Gefäßwand mit sogenanntem Halo-Zeichen.



► **Abb. 4 a** Computertomographische Angiographie einer 19-jährigen Patientin mit Takayasu-Arteriitis und Gefäßstenosen und -Abbrüchen; **b** Computertomographie mit sagittaler Rekonstruktion der Aorta eines Patienten mit Skalp-Nekrose als Primärmanifestation einer RZA (Patient 2).

fäßwand großer Gefäße. Durch die MR Angiographie lassen sich zusätzlich die Gefäßlumen sehr gut darstellen.

Alternativ sollten Computer Tomografie (CT) oder auch die Kombination von CT mit einer Positronen Emission Tomographie (PET) eingesetzt werden. Eine CT ist breit verfügbar, relativ schnell durchführbar und durch eine zusätzliche Kontrastmittelgabe lassen sich Gefäßwandveränderungen vor allem der Aorta mit einer hohen Sensitivität detektieren (► **Abb. 4**). Die Hinzunahme der PET erhöht die diagnostische Sensitivität weiter, da der Fluoresoxyglucose (FDG)-Tracer sich in entzündlichem Gewebe anreichert und dadurch neben der Verdickung der Gefäßwand auch noch funktionell die Inflammation visualisiert. Hier ist die Strahlenbelastung, neben den Kosten der Untersuchung, als Einschränkung gerade bei jungen Patienten zu erwähnen [5, 13, 14].

Die invasive Diagnostik mittels interventioneller Angiographie, welche früher als Goldstandard galt, kommt so gut wie nicht mehr als Primärdiagnostik zum Einsatz [5, 13, 14].

Biopsie

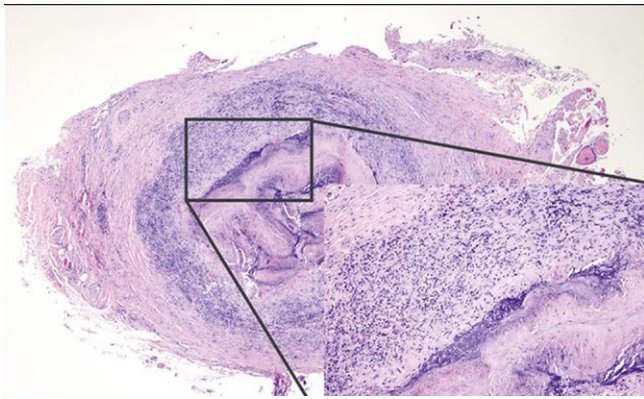
Bei der Arteriitis temporalis kann relativ unkompliziert eine Biopsie gewonnen werden, in der Regel werden 1–2 cm einer Temporalarterie hierfür chirurgisch entnommen. Die histologische Aufarbeitung zeigt eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität (► **Abb. 5**). Bei zu kurzstreckigen Biopsaten verringert sich die Sensitivität, da häufig ein diskontinuierlicher Gefäßbefall vorliegt. Durch die immer weiter verbesserte Bildgebung, vor allem des US ist diese invasive Diagnostik aber nur noch dann indiziert, wenn Unsicherheit in der Bildgebung bezüglich der Diagnose besteht [15–16]

Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich gilt: bei alleinigem Verdacht auf eine GGV muss umgehend eine Therapie eingeleitet werden um ischämische Komplikationen zu verhindern [13, 14].

Glucokortikoide

Glucokortikoide (GC) stellen weiterhin die Initialtherapie der GGV da, was vor allem an der sehr kurzen Wirklatenz liegt. Bei der RZA werden initial, sofern keine ischämischen Komplikationen vorlie-



► **Abb. 5** Histologische Aufarbeitung einer Biopsie der A. Temporalis des Patienten mit der Skalp-Nekrose bei RZA. In der HE Färbung zeigt sich das typische Bild einer RZA mit verdickter Adventitia/Media mit vielen Histiocyten und einzelnen Riesenzellen sowie obliteriertem Gefäßlumen.

gen, schon seit langem 40 bis 60 mg Prednisolonäquivalent eingesetzt [13, 14, 17, 18]. Die Dosierung wurde nicht aus randomisiert-kontrollierten Studien abgeleitet, hat sich jedoch in der klinischen Routine bewährt und in Studien keine Unterlegenheit gegenüber hochdosierten GC aufgezeigt. Ferne geht man davon aus, dass durch den Einsatz der GC ischämische Sekundärkomplikationen verhindert werden. Hochdosierte GC (500–1000 mg Methylprednisolon) sollten bei Patienten mit RZA mit begleitender Amaurosis fugax bzw. akutem Visusverlust und/oder ischämischem Schlaganfall eingesetzt werden, die Dauer beträgt typischerweise 3–5 Tag gefolgt von einer Reduktion auf 1 mg für jedes Kilogramm Körpergewicht [13, 14].

Die GC sollten in der Folge schrittweise reduziert werden, sodass man nach 3 Monaten 10–15 mg/Tag (RZA) bzw. 15–20 mg (TAK) und nach 12 Monaten kleiner-gleich 5 mg/Tag (RZA) bzw. kleiner-gleich 10 mg/Tag Prednisolonäquivalent erreicht [18, 19]. Ab wann versucht werden kann die GC vollständig auszuschleichen sollte individuell festgelegt werden, frühestens jedoch nach 12 Monaten stabiler Remission. Dies gilt insbesondere für die, im Vergleich zur RZA, häufiger zu Rezidiven (ca. bei 70 % der Patienten) neigende TAK.

Steroidsparende Therapien bei RZA

Um die Gefahr von GC-induzierte Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Glaukome, Infektkomplikationen, osteoporotische Frakturen und Nebenniereninsuffizienz zu minimieren,

- Schlecht einstellbarem Diabetes mellitus
- Glaukom
- Schlecht kontrollierbarer Hypertonie
- Manifeste Osteoporose
- Rezidivierenden Infektionen
- Bereits bestehenden schweren Stenosen oder Aneurysmata
- Oder im Fall eines Rezidivs/refraktären Verlaufs

werden GC-sparende Medikamente eingesetzt um eine tägliche Prednisolon-Dosis von ≤ 5 mg/Tag zu erreichen [13, 14]. Demnach sollten steroidsparende Therapien frühzeitig, d. h. ggf. auch primär bei Patienten mit RZA und folgenden Komorbiditäten:

Als bisher einzig zugelassene Therapie steht uns der humanisierte monoklonale Antikörper Tocilizumab (TCZ) gegen den IL-6 Rezeptor zur Verfügung. TCZ wurde aufgrund der Daten aus der randomisiert kontrollierten-GIACTA-Studie für die Behandlung der RZA zugelassen [20]. Im Vergleich zu Placebo erreichte die Verum-Kohorte in Kombination mit GC eine höhere Rate an Remissionen, bei gleichzeitiger reduziertem GC-Bedarf.

Alternativ zur zugelassenen Therapie mit TCZ kann als steroidsparende Medikation das uns Rheumatologen gut bekannte Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Eine Metaanalyse von 3 randomisiert-kontrollierten Studien (RKS) bei Patienten mit RZA konnte sowohl eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos als auch einen GC-sparenden Effekt nachweisen [21]. Das Nebenwirkungsprofil von MTX unterschied sich zur Placebo-Therapie nicht signifikant. Zusammenfassend kann und wird MTX zur Behandlung der RZA, als steroidsparendes Medikament eingesetzt, auch wenn hierfür keine formale Zulassung vorliegt [22–13].

Langzeiterfahrungen zum Einsatz von TCZ fehlen noch, allerdings kam es im Rahmen der Studie bei einem Teil der Patienten nach Abschluss der 52-wöchigen Behandlung zu einem Relaps der Erkrankung. Die optimale Dauer der TCZ-Behandlung bei Patienten mit RZA und die Art und Weise der Reduktion gilt es somit noch zu definieren. Die Langzeitdaten der GIACTA-Studie zeigen, dass am Ende der 2 Jahre Nachbeobachtung 44 % der Patienten, welche ursprünglich TCZ erhielten, anhaltend in Remission waren und wiederum 65 % hiervon ganz ohne Therapie auskamen. Laut Expertenmeinung empfehlen wir bei kompletter, stabiler Remission und ohne erhöhtes Risiko für Rezidive (z. B. abgeschätzt anhand des Systemic inflammatory response index [23]) nach 1 Jahre die Therapieintervall zu strecken und evtl. ganz abzusetzen. Bei einem $SIR > / = 3$ behandeln wir länger, meist > 2 Jahre. Bei bereits bestehenden Gefäßwandveränderungen und stattgehabten Ischämien sollte die immunsuppressive Therapie dauerhaft fortgesetzt werden, wobei hier auch eine Rückkehr auf ein alternatives Immunsuppressivum wie MTX durchaus möglich ist [24].

Aktuell läuft in Frankreich eine Phase III Studie welche die Nicht-unterlegenheit von MTX gegenüber TCZ prüft (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03892785). Eine kleine, offene Studie, welche auf dem EULAR 2022 vorgestellt wurde, konnte zeigen, dass durch die Hinzunahme von TCZ bei der RZA auch eine kurze Steroidtherapie über 8 Wochen ausreichend sein kann, um erneut eine Remission zu erreichen.

Steroidsparende Therapien bei TAK

Zur Behandlung der TAK stehen in Europa keine zugelassenen immunsuppressive Therapie zur Verfügung, dennoch empfehlen die Leitlinien eine steroidsparende Therapie und eine eher langsamere Steroidreduktion aufgrund der bekanntermaßen hohen Rezidivgefahr der TAK [13, 14].

Kleinere Fallserien konnten einen GC-sparenden und Krankheitsaktivität-reduzierenden Effekt von Mycophenolatmofetil (MMF), MTX, oralem Cyclophosphamid, Azathioprin und Leflunomid zeigen [25–28].

Der Einsatz von Biologika zur Behandlung der TAK wurde in zwei RKS mit TCZ und Abatacept untersucht. Hierbei konnte in der Abatacept Studie der Primäre Endpunkt nicht erreicht werden [29]. In der TCZ-Studie wurde der primäre Endpunkt ebenfalls knapp nicht erreicht, allerdings hatte sich in einer post hoc Auswertung eine signifikante Reduktion der Zeit bis zum Rezidiv zeigen lassen [30]. Ähnliche Ergebnisse hatten Fallserien, retrospektive sowie prospektive Analysen erbracht. In Japan wurde aufgrund der Daten TCZ zur Behandlung der TAK zugelassen. Die Evidenz für den Einsatz von TNF-alpha Blockern bei der TAK stützt sich auf kleinere, nicht kontrollierte Fallserien. Hierbei am häufigsten eingesetzt wurde Infliximab gefolgt von Adalimumab und eine Metaanalyse konnte einen GC-sparenden Effekt zeigen [27]. Zwei retrospektive Multicenter-Studien verglichen die Wirksamkeit von TCZ versus TNF Blocker bei refraktären TAKL Patienten und fanden keinen Unterschied [31, 32].

Die Deutschen S2k Leitlinien empfehlen den frühen Einsatz steroidsparender Medikamente ohne sich konkret zu Wirkstoffen zu äußern und den Einsatz von TNF Blockern oder TCZ bei refraktären Patienten [13].

Anti-Thrombozytäre Wirkstoffe und Statine

Der Nutzen einer antithrombozytären Behandlung (ATB) bei Patienten mit RZA ist unklar. Die Ergebnisse verschiedener retrospektiver Untersuchungen hierzu sind widersprüchlich bzw. uneindeutig. In einer großen Metaanalyse konnte bei Patienten mit RZA kein protektiver Effekt von Acetylsalicylsäure (ASS) nachgewiesen werden. Die aktuellen Leitlinien geben entsprechend auch keine Empfehlung für eine prophylaktische ATB bei Patienten mit RZA [13, 14].

Ebenfalls gering ist die Evidenz für den Einsatz einer ATB bei Patienten mit TAK, wobei in einer retrospektiven Studie ein protektiver Effekt für eine prophylaktische ASS Behandlung gezeigt werden konnte [33]. Eine allgemeine Empfehlung für den prophylaktischen Einsatz wurde hieraus jedoch in der Leitlinie nicht abgeleitet [13, 14]. Gleiches gilt für den Einsatz von Statinen, für welche in einer kleinen retrospektiven Auswertung ein Rezidiv-protektiver Effekt festgestellt werden konnte [34]. Unabhängig davon sollten bei Vorliegen entsprechender Komplikationen bzw. Komorbiditäten wie signifikanter Gefäßstenosen (auch Sekundäre bei GGV), ischämischer Ereignisse oder kardiovaskulärer Konstellationen die Indikation für den Einsatz einer ATB geprüft werden.

Interventionelle/operative Therapien

Gerade bei der TAK sind symptomatische Stenosen häufig zu finden. Symptomatische Stenosen sollten, wo möglich, dilatiert werden, allerdings erst wenn die Gefäßwandentzündung medikamentös gut kontrolliert ist. Ob eine Intervention mit reiner Ballonangioplastie oder mit zusätzlicher Stentversorgung besser ist, ist noch nicht endgültig geklärt. Auch die Frage, ob eine Intervention mit medikamentenbeschichteten Ballons eine längerfristige Verbesserung bringen, muss noch weiter evaluiert werden. Rezidive sind mit allen Methoden weiterhin relativ häufig, gerade bei der Arteria renalis scheint eine reine Ballonangioplastie mit etwas besseren Ergebnissen und weniger Rezidiven einherzugehen [35, 36].

Neue potentielle Angriffspunkte/Therapien

Andere IL-6-Antagonisten

Der IL-6-Antikörper Sirukumab, welcher zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) entwickelt wurde jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken keine FDA/EMA Zulassung erhielt, konnte in einer RKS gegenüber der Placebo Therapie eine signifikante Reduktion von Krankheitsschüben in der 52-wöchigen Behandlungsphase bewirken und ein gutes Sicherheitsprofil wurde dokumentiert [37]. Ob es mit diesem Präparat weiter geht ist aktuell nicht bekannt. Eine Phase-3 Studie mit dem für die RA zugelassenen IL6-Rezeptor-Antagonisten Sarilumab bei Patienten mit RZA und PMR musste bei unzureichender Rekrutierung im Zusammenhang mit der SARS-Cov2-Pandemie abgebrochen werden. Daten liegen hier bisher nicht vor.

IL12/23-Antagonisten

In den letzten Jahren gab es zudem Fallserien und Fallberichte zum erfolgreichen Einsatz des IL12/23-Antikörpers Ustekinumab (UST) bei refraktären PatientInnen mit TAK [38–40]. Passend zu dieser Beobachtung hatten genomweite Assoziationsstudien (GWAS) bei Patienten mit TAK eine Assoziation zum IL12B-Gen feststellen können [41] und eine randomisierte Studie läuft derzeit in Japan (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04882072). Zu dem IL23-Antagonisten Guselkumab läuft gerade eine Phase II Studie auch in Europa (ClinTrial.Gov: NCT04633447).

IL17-Antagonisten

Bei der RZA wurden zuletzt sehr vielversprechende, erste Daten einer Phase 2 Studie, zum Einsatz des IL17-A-Antikörpers Secukinumab (SEC) präsentiert [42]. SEC ist ein etabliertes und effektives Biologikum bei der Behandlung der Psoriasis, Psoriasisarthritis und Spondyloarthritis mit einem guten Sicherheitsprofil und konnte in der Studie mit 52 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikant höhere Rate von Remissionen erzielen [43]. Die Phase III Studie läuft demnächst an (ClinTRial.Gov: NCT05380453)

Janus Kinase Inhibitoren (JAKi)

Hinweise für die klinische Wirksamkeit von JAKi stammen aktuell nur aus Beobachtungsstudien und Fallberichten. Meistens handelt es sich hierbei um Patienten mit TAK und nicht mit RZA [44]. Die meisten Daten existieren zum JAK1/3-Inhibitor Tofacitinib (TOF), welcher bei Patienten mit TAK im Vergleich zu Methotrexat eine Verlängerung der Dauer der rezidivfreien Erkrankung bewirken konnte [45]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Beobachtungsstudie mit TOF im Vergleich zu Leflunomid, wobei hier vergleichbar gute Effektivität der beiden Substanzen gezeigt wurde [46]. In China rekrutieren aktuell 2 Studien zu TOF bei Patientin mit TAK, im Vergleich zu MTX oder Adalimumab (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05151848 und NCT05102448). Studien mit dem selektiven JAK-1 Inhibitor Upadacitinib bei Patienten mit GCA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03725202) und TAK (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04161898) rekrutiert aktuell ohne, dass bislang Zwischenergebnisse vorliegen.

Zusammenfassung

Weiterhin werden Großgefäßvaskulitiden meist (zu) spät diagnostiziert. Bei jedem Patienten mit anhaltend **erhöhten Entzündungszeichen und/oder Fieber unklarer Genese** sollte an diese Erkrankungen gedacht werden, insbesondere wenn folgende Zeichen (Red Flags) zusätzlich zu finden sind:

- Karotidynie
- Hypertonie bei jungen Patienten
- Kopfschmerzen im Schläfenbereich
- Kau- oder Zungenclaudicatio
- Amaurosis fugax
- abgeschwächte periphere Pulse
- Strömungsgeräusche über großen Gefäßen
- Claudicatio
- Blutdifferenzen > 10 mmHg zwischen den beiden Armen

Großzügige Indikation zur Gefäßdarstellung mittels US, (PET)/CT oder MRT ist gegeben bei Patienten mit Fieber unklarer Genese und/oder anhaltend hohen Entzündungszeichen.

Bezüglich der Therapie bleibt die Steroidtherapie der Goldstandard aber uns steht zumindest bei der RZA nun eine zugelassene, sehr effektive Biologika-Therapie mit dem IL6-Rezeptor Antagonisten TCZ zur Verfügung. Die Indikation zur steroidsparenden Therapie, auch mit z. B. MTX sollte eher großzügig gestellt werden, da bei dem oft älteren Patientengut der RZA Steroidnebenwirkungen und bei den jungen TAK Patienten vorallem die Rezidivgefahr zu fürchten ist.

Interessenkonflikt

JH: Vortragstätigkeiten und Beratertätigkeiten für: ABBVIE, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Roche/Chugai, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, SOBI, UCB

Literatur

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. doi:10.1002/art.37715
- [2] Pugh D, Karabayas M, Basu N et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 7: 93. doi:10.1038/s41572-021-00327-5
- [3] Goel R, Gribbons KB, Carette S et al. Derivation of an angiographically based classification system in Takayasu's arteritis: an observational study from India and North America. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 1118–1127. doi:10.1093/rheumatology/kez421
- [4] Quinn KA, Gribbons KB, Carette S et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 576–581. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.04.012
- [5] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 636–643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649
- [6] Gribbons KB, Ponte C, Craven A et al. Diagnostic Assessment Strategies and Disease Subsets in Giant Cell Arteritis: Data From an International Observational Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 667–676. doi:10.1002/art.41165
- [7] Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 943–954. doi:10.1002/art.34356
- [8] Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234–245. doi:10.1016/S0140-6736(08)61077-6
- [9] Nielsen AW, Frolund LL, Vaben C et al. Concurrent baseline diagnosis of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica – A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2022; 56: 152069. doi:10.1016/j.semarthrit.2022.152069
- [10] Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129–1134. doi:10.1002/art.1780330811
- [11] Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122–1128. doi:10.1002/art.1780330810
- [12] Betraíns A, Blockmans D. Diagnostic Approaches for Large Vessel Vasculitides. *Open Access Rheumatol* 2021; 13: 153–165. doi:10.2147/OARRR.S282605
- [13] Schirmer JH, Aries PM, Balzer K et al. S2k guidelines: management of large-vessel vasculitis. *Z Rheumatol* 2020; 79: 67–95. doi:10.1007/s00393-020-00893-1
- [14] Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 19–30. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672
- [15] Andel PM, Chrysidis S, Geiger J et al. Diagnosing giant cell arteritis: a comprehensive practical guide for the practicing rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 4958–4971. doi:10.1093/rheumatology/keab547
- [16] Luqmani R, Lee E, Singh S et al. 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: 1–238. doi:10.3310/hta20900
- [17] de Francis S, Serra R, Luongo A et al. The management of Takayasu's arteritis: personal experience. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 754–760. doi:10.1016/j.avsg.2007.03.021
- [18] 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: 658–661. doi:10.1136/ard.48.8.658
- [19] Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J et al. Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality. *Circulation* 2005; 112: 3707–3712. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535724
- [20] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 317–328. doi:10.1056/NEJMoa1613849
- [21] Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789–2797. doi:10.1002/art.22754
- [22] Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS et al. Efficacy of Methotrexate in Real-world Management of Giant Cell Arteritis: A Case-control Study. *J Rheumatol* 2019; 46: 501–508. doi:10.3899/jrheum.180429
- [23] Alba MA, Garcia-Martinez A, Prieto-Gonzalez S et al. 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: 194–201. doi:10.1097/MD.0000000000000033
- [24] Henes J. How long should treatment with tocilizumab be carried out for giant cell arteritis and how should it be ended (discontinue/taper off)? *Z Rheumatol* 2021; 80: 176–179. doi:10.1007/s00393-020-00947-4

- [25] de Souza AW, de Almeida Agustinelli R, de Cinque Almeida H et al. Leflunomide in Takayasu arteritis – A long term observational study. *Rev Bras Reumatol* 2016. doi:10.1016/j.rbr.2015.09.007
- [26] Barra L, Yang G, Pagnoux C et al. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 683–693. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.019
- [27] Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V et al. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 60–68. doi:10.1111/1756-185X.13285
- [28] Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 578–582. doi:10.1002/art.1780370420
- [29] Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 846–853. doi:10.1002/art.40037
- [30] Nakaoka Y, Isobe M, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 348–354. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211878
- [31] Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Bayindir O et al. Biologic treatments in Takayasu's Arteritis: A comparative study of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 1224–1229. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.09.010
- [32] Mekinian A, Biard L, Dagna L et al. Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: multicentre retrospective study of 209 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61: 1376–1384. doi:10.1093/rheumatology/keab635
- [33] de Souza AW, Machado NP, Pereira VM et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J* 2010; 74: 1236–1241. doi:10.1253/circj.cj-09-0905
- [34] Kwon OC, Oh JS, Park MC et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2019; 287: 111–115. doi:10.1016/j.ijcard.2019.02.046
- [35] Jeong HS, Jung JH, Song GG et al. Endovascular balloon angioplasty versus stenting in patients with Takayasu arteritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7558. doi:10.1097/MD.0000000000007558
- [36] Nicholas WJ, Maloney TG. Drug-Coated Balloon Angioplasty for Thoracic Great Vessel Stenosis Due to Takayasu Arteritis With 1-Year Follow-up. *J Endovasc Ther* 2022 15266028221105180. doi:10.1177/15266028221105180
- [37] Schmidt WA, Dasgupta B, Luqmani R et al. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sirukumab in the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Rheumatol Ther* 2020; 7: 793–810. doi:10.1007/s40744-020-00227-2
- [38] Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T et al. Long-term outcomes of refractory Takayasu arteritis patients treated with biologics including ustekinumab. *Mod Rheumatol* 2021; 31: 678–683. doi:10.1080/14397595.2020.1800560
- [39] Saur SJ, Horger M, Henes J. Successful treatment with the IL12/IL23 antagonist ustekinumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Rheumatol Adv Pract* 2021; 5: rkaa082. doi:10.1093/rap/rkaa082
- [40] Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T et al. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol* 2016; 45: 80–82. doi:10.3109/03009742.2015.1060521
- [41] Yoshifuji H, Terao C. Roles of cytotoxic lymphocytes and MIC/LILR families in pathophysiology of Takayasu arteritis. *Inflamm Regen* 2020; 40: 9. doi:10.1186/s41232-020-00119-6
- [42] Venhoff N, Schmidt WA, Lamprecht P et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with giant cell arteritis: study protocol for a randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Trials* 2021; 22: 543. doi:10.1186/s13063-021-05520-1
- [43] Venhoff N. Secukinumab in Giant Cell Arteritis: A Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase 2 Trial. *Arthritis Rheum* 2021; 73
- [44] Rathore U, Thakare DR, Patro P et al. A systematic review of clinical and preclinical evidences for Janus kinase inhibitors in large vessel vasculitis. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 33–44. doi:10.1007/s10067-021-05973-4
- [45] Kong X, Sun Y, Dai X et al. Treatment efficacy and safety of tofacitinib versus methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 117–123. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220832
- [46] Wang J, Dai X, Ma L et al. Efficacy and safety of tofacitinib versus leflunomide with glucocorticoids treatment in Takayasu arteritis: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum* 2022; 55: 152018. doi:10.1016/j.semarthrit.2022.152018