



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-141 Upadacitinib

Stand: Juli 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Upadacitinib
[Riesenzellarteriitis]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Upadacitinib ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis
Glukokortikoide, z.B.	
Methylprednisolon H02AB04 Generisch	Rheumatologie: - aktive Phasen von Systemvaskulitiden (DS: 3, 6): • Panarteriitis nodosa (bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt) • Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica • Arteriitis temporalis (bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG) [...] FI Metypred®, Stand Juli 2017
Prednisolon H02AB06 Generisch Tabl.	[...] Rheumatologie: – aktive Phasen von Systemvaskulitiden: • Panarteriitis nodosa (DS: a, b, bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt) • Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica (DS: c) [...] FI Prednisolon Jenapharm®, Stand Januar 2024
Prednisolon-Dihydrogenphosphat-	Okrido® dient zur Behandlung von Erkrankungen, die, je nach klinischem Bild und Schweregrad, eine systemische Therapie mit Glucocorticoiden erfordern: [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dinatrium H02AB06 Generisch Lösung zum Einnehmen	Arteriitis/Kollagenose: Riesenzellarteriitis, Mischkollagenose, Polyarteriitis nodosa. [...] FI Okrido®, Stand Mai 2021
Prednison H02AB07 Generisch Tabl.	[...] Rheumatologie: - aktive Phasen von Systemvaskulitiden: [...] Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica (DS: c) - Arteriitis temporalis (DS: a, bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG) FI Prednison acis®, Stand März 2022
Triamcinolon H02AB08 Generisch Tabl.	Rheumatologie – Aktive Phasen von Systemvaskulitiden: Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig bestehender positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden), Polymyalgia rheumatica (PMR), PMR mit Riesenzellarteriitis, Arteriitis temporalis bei akutem Visusverlust; [...] FI Volon® Stand März 2022
Biologika (Interleukin-6-Inhibitor)	
Tocilizumab L04AC07 RoActemra® s.c.	[...] RoActemra® ist indiziert für die Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) bei Erwachsenen. FI RoActemra® Fertigpen, Stand März 2024

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-141 (Upadacitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Juli 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	14
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	39
Referenzen	42

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCA	Giant Cell Arteritis
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL6R	Interleukin-6 receptor
IV	intravenous
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PMR	Polymyalgia Rheumatica
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RZA	Riesenzellerteriitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis (RZA)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Riesenzellarteriitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.06.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 160 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Antonio AA et al., 2020 [1].

Tocilizumab for giant cell arteritis

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of tocilizumab, given alone or with corticosteroids, compared with therapy without tocilizumab for treatment of GCA.

Methodik

Population:

Giant cell arteritis (GCA)

Intervention:

tocilizumab, administered subcutaneously or by intravenous infusion, via any dosage regimen, alone or with corticosteroids

Komparator:

therapy without tocilizumab

Endpunkte:

Primär:

- Proportion of participants with sustained remission (as defined by the study investigators) at short term and long term.

Sekundär:

- Proportion of participants with relapse-free survival.
- Proportion of all-cause mortality.
- Mean time to first relapse after induction of remission.
- Cumulative mean dose of corticosteroids (e.g. prednisolone, prednisone).
- Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators).

- Vision changes or general quality of life changes, as reported by the study authors.

Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (which contains the Cochrane Eyes and Vision Trials Register) (2020, Issue 1); Ovid MEDLINE; Embase.com; PubMed; Latin American and Caribbean Health Science Information database (LILACS); ClinicalTrials.gov; and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). There were no date or language restrictions in the electronic search for trials. We last searched the electronic databases on 3 January 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

Chapter 8 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCT (n=281 Patient*innen)

Charakteristika der Population/Studien:

- The two studies included a total of 281 participants (of which 74% were women) with GCA.
- One study recruited 30 participants (70% women) with a mean age of 71 years (Villiger 2016).
- The other study included 251 participants (75% women) with a mean age of 69 years (Stone 2017).
- Follow-up period for both studies was 52 weeks.
- Both studies included participants that were older than 50 years of age, with new-onset or relapsing GCA who fulfilled the 1990 American College of Rheumatology criteria.
- GCA was diagnosed by positive temporal artery biopsy or assessed as large vessel vasculitis by magnetic resonance angiography (MRA) and had to be humorally active at inclusion (ESR R 40 mm in the first hour and CRP level of R 20 mg/L).
- Villiger 2016 excluded individuals with uncontrolled comorbidities, such as active infection, or any disease requiring systemic glucocorticoid treatment, previous treatment with tocilizumab or any other biological agent.
- Stone 2017 excluded individuals receiving intravenous methylprednisolone at doses greater than 100 mg daily within six weeks before baseline, or treatment with changes in methotrexate doses more than six weeks of study enrollment. Individuals receiving other immunosuppressive medications were also excluded.

Qualität der Studien:

- Both RCTs were industry-funded; industry sources provided the intervention under investigation (tocilizumab), and both studies were therefore assessed as at high risk for other potential sources of bias.

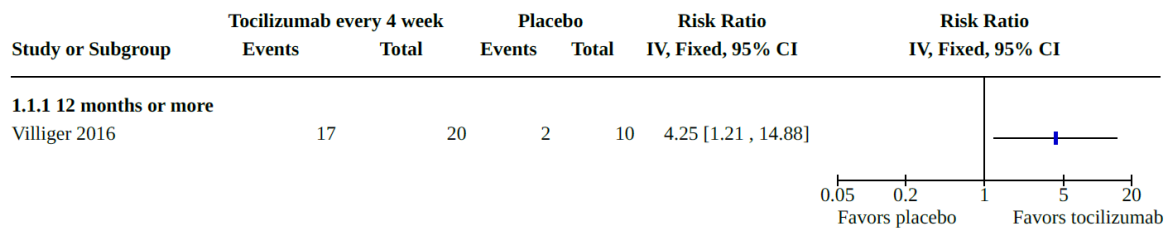
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Stone 2017	+	+	+	+	+	+	-
Villiger 2016	+	+	+	+	+	+	-

Studienergebnisse:

Proportion of participants with sustained remission

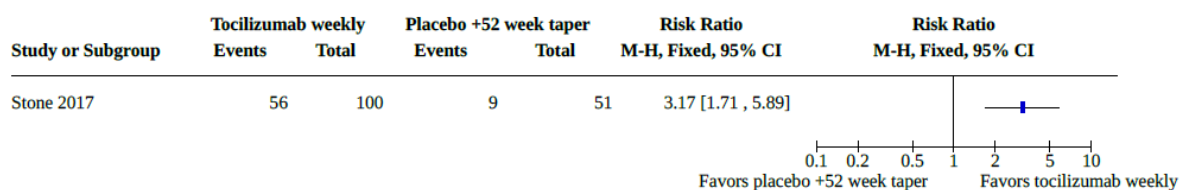
- Villager 2016:** Point estimates at 12 months and beyond favored tocilizumab over placebo in terms of sustained remission (risk ratio (RR) 4.25, 95% confidence interval (CI) 1.21 to 14.88; moderate-certainty evidence).

Analysis 1.1. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)

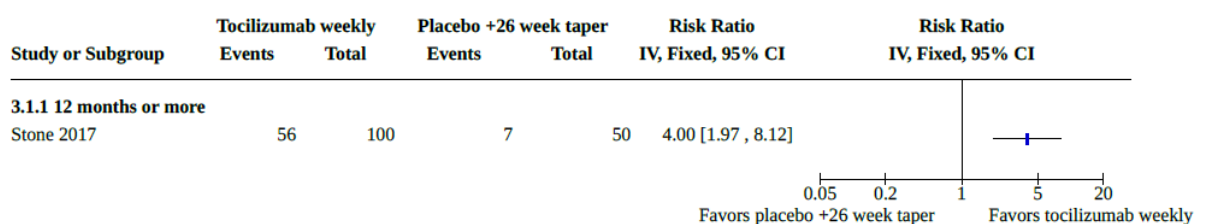


- **Stone 2017:** At 12 months, point estimates from this study on proportion of participants with sustained remission favored participants who received tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper (RR 3.17, 95% CI 1.71 to 5.89; 151 participants); tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper (RR 4.00, 95% CI 1.97 to 8.12; 150 participants); tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper (RR 3.01, 95% CI 1.57 to 5.75; 100 participants); tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper (RR 3.79, 95% CI 1.82 to 7.91; 99 participants) (moderate-certainty evidence).

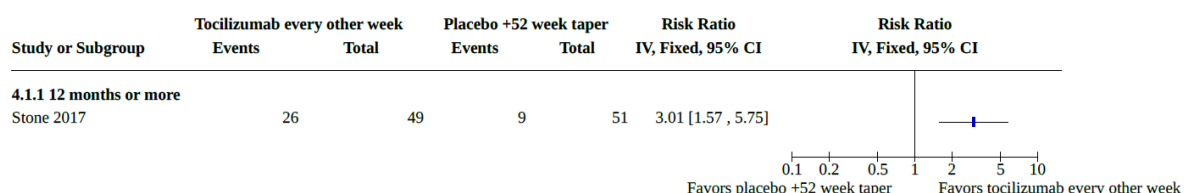
Analysis 2.1. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)



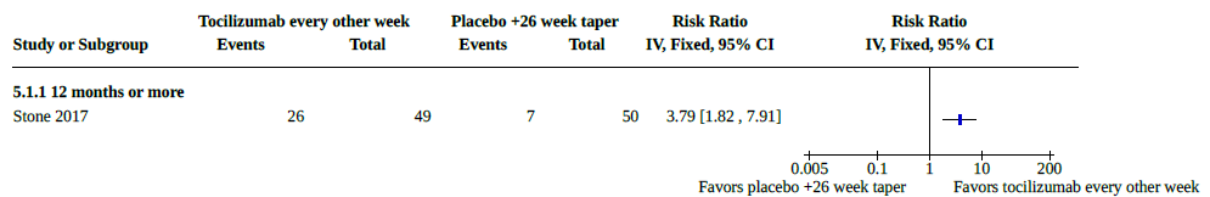
Analysis 3.1. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)



Analysis 4.1. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)



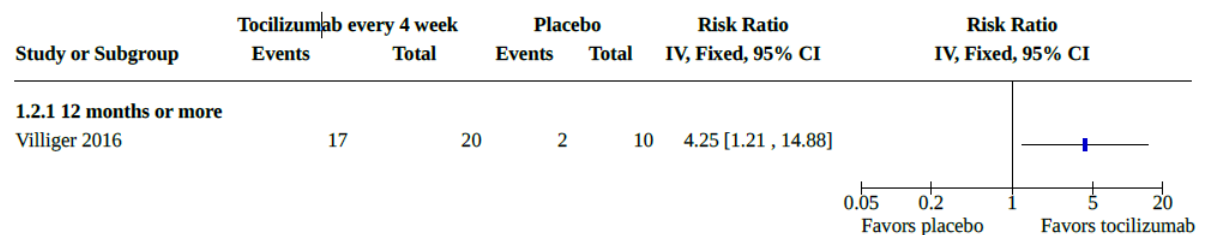
Analysis 5.1. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 1: Proportion of participants with sustained remission (as defined by study investigators)



Proportion of participants with relapse-free survival

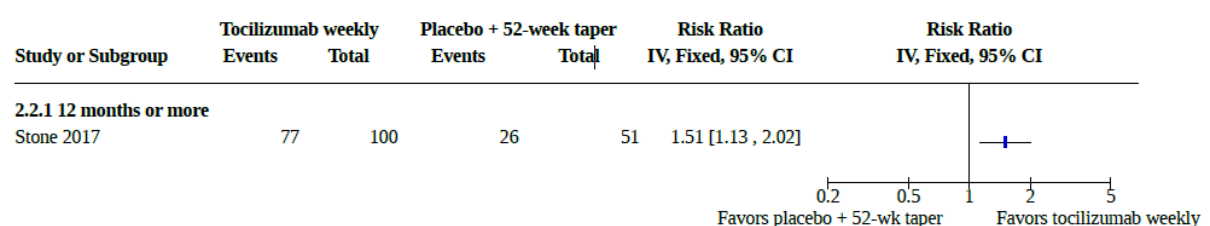
- **Villiger 2016:** At 12 months, mean time to first relapse after induction of remission was 25 weeks in favor of participants receiving tocilizumab compared to placebo (mean difference (MD) 25, 95% CI 11.4 to 38.6; moderate-certainty evidence).

Analysis 1.2. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival

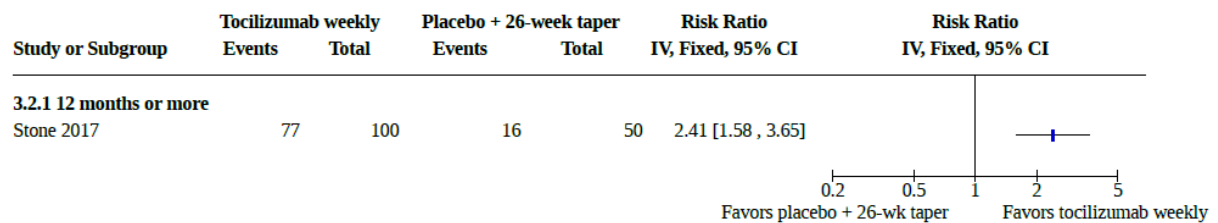


- **Stone 2017:** reported percentages of patients who had a flare. According to the numbers of participants included in the ITT analysis (250 participants), participants receiving weekly tocilizumab were more likely to be flare-free than those in the placebo + 52-week taper (RR 1.51, 95% CI 1.13 to 2.02; N = 151) or the placebo + 26-week taper group (RR 2.41, 95% CI 1.58 to 3.65; N = 150). Participants receiving tocilizumab every other week were also more likely to be relapse-free at 52 week than those in the placebo + 52-week taper (RR 1.48, 95% CI 1.08 to 2.03; N = 100) or the placebo + 26-week taper group (RR 2.36, 95% CI 1.53 to 3.64; N = 99).

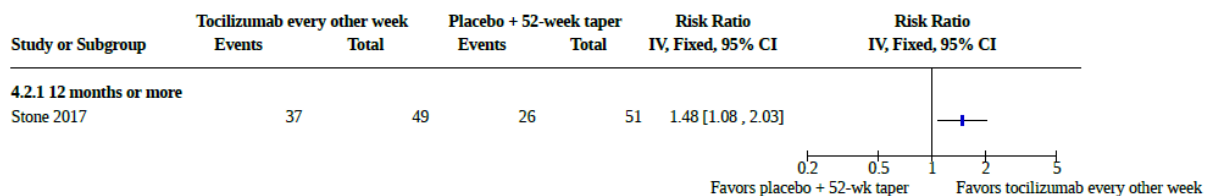
Analysis 2.2. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival



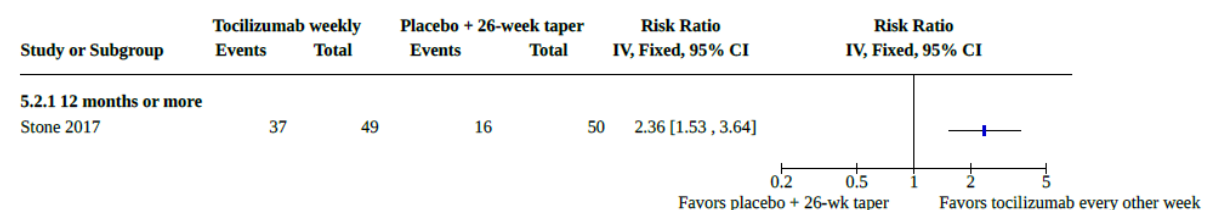
Analysis 3.2. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival



Analysis 4.2. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival



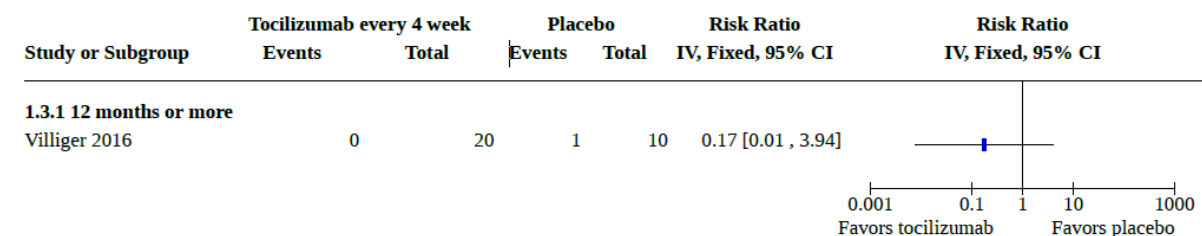
Analysis 5.2. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 2: Proportion of participants with relapse-free survival



Proportion of all-cause mortality

- Villager 2016: Point estimates suggest no evidence of a difference for all-cause mortality at 12 months or more (RR 0.17, 95% CI 0.01 to 3.94; moderate-certainty evidence).

Analysis 1.3. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 3: Proportion of all-cause mortality

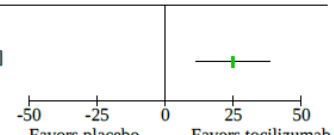


Mean time to first relapse after induction of remission

- Villager 2016:** reported that one participant in the tocilizumab group had a major relapse at week 11, compared to five participants in the placebo group (at weeks 6, 10, 12, 17, and 20).

The mean time to first relapse after 12 months was 50 weeks and 25 weeks for the tocilizumab and placebo groups, respectively. At 12 months, point estimates indicate that the mean time to relapse was longer in participants who received tocilizumab compared with those who received placebo (mean difference (MD) 25.00 weeks, 95% CI 11.40 weeks to 38.60 weeks)

**Analysis 1.4. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo,
Outcome 4: Mean time to first relapse after induction of remission (weeks)**

Study or Subgroup	Tocilizumab every 4 week			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
1.4.1 12 months or more								
Villiger 2016	50	9	20	25	21	10	25.00 [11.40, 38.60]	

Cumulative mean dose of corticosteroids

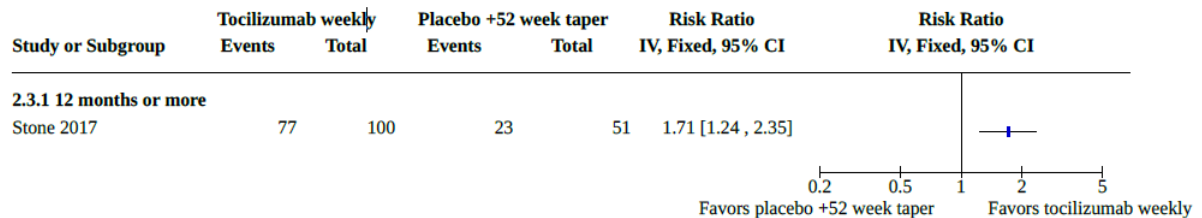
- Studies did not report cumulative mean dose of corticosteroid, but rather cumulative median doses
 - Villiger 2016:** reported that the cumulative median prednisolone dose was lower after 12 weeks in favor of the tocilizumab group (34 mg/kg, interquartile range (IQR) 32 to 35) compared to the placebo group (36 mg/kg, IQR 34 to 39; $P = 0.048$). The high cumulative prednisolone dose persisted at 26 weeks for the placebo group (66 mg/kg, IQR 52 to 75) compared to the tocilizumab group (41 mg/kg, IQR 39 to 46; $P = 0.002$); this was even higher at 52 weeks: placebo group (110 mg/kg, IQR 88 to 150) versus tocilizumab group (43 mg/kg, IQR 39 to 52; $P < 0.001$). At 12 months, 80% participants in the tocilizumab group had tapered prednisolone to 0 mg/day, compared to 20% of participants in the placebo group. The mean follow-up time to stopping corticosteroids in the tocilizumab group was 38 weeks (95% CI 35 to 42) compared to 50 weeks (95% CI 46 to 54) in the placebo group. This suggests that participants in the tocilizumab group were more likely to have a lower mean followup time to stopping corticosteroids: MD 12 weeks, 95% CI 7 to 17; $P < 0.001$.
 - Stone 2017:** reported that over the 52-week period, the total median cumulative prednisone dose was lower in favor of the groups that received tocilizumab weekly (1862 mg, 95% CI 1582 to 1942) or every other week (1862 mg, 95% CI 1568 to 2240) compared with either the placebo + 26-week taper (3296 mg, 95% CI 2730 to 4024) or the placebo + 52-week taper (3818 mg, 95% CI 2818 to 4426); $P < 0.001$, for all comparisons of tocilizumab with placebo.

Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)

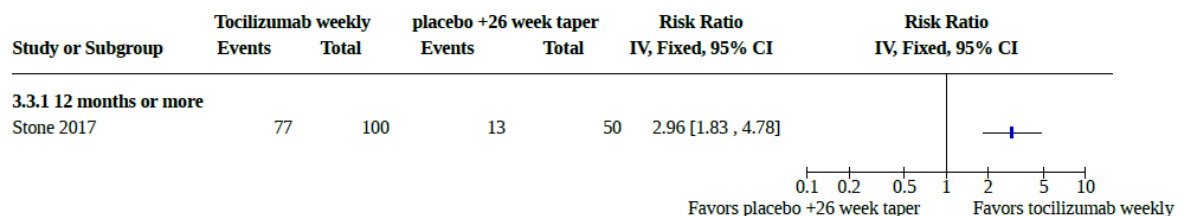
- Stone 2017:** Point estimates on proportion of participants who did not need escape therapy (defined by the study as the inability to keep to the protocol-defined prednisone taper) favored participants who received tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper (RR 1.71, 95% CI 1.24 to 2.35; 151 participants); tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper (RR 2.96, 95% CI 1.83 to 4.78; 150 participants); tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper (RR 1.49, 95% CI 1.04 to 2.14; 100 participants) but not tocilizumab

every other week versus placebo + 26-week taper (RR 0.65, 95% CI 0.27 to 1.54; 99 participants) (moderate-certainty evidence).

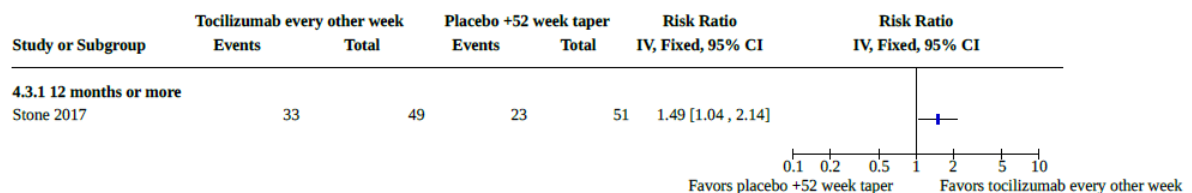
Analysis 2.3. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)



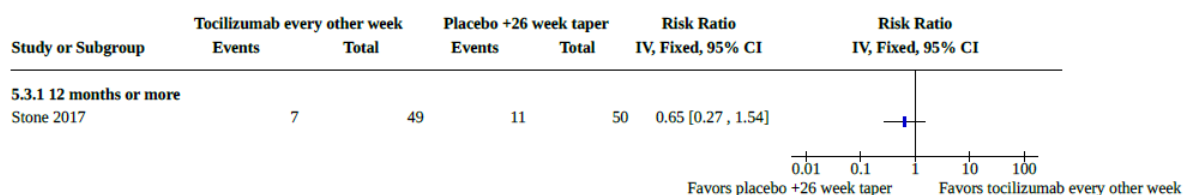
Analysis 3.3. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)



Analysis 4.3. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)



Analysis 5.3. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 3: Proportion of participants who did not need escape therapy (as defined by study investigators)

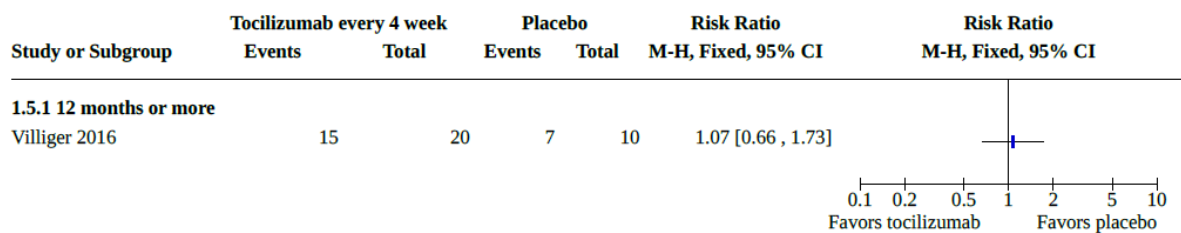


Adverse events

- **Villiger 2017:** there was no difference in terms of the number of participants who experienced any adverse event between the tocilizumab group (15 participants [75%]) and the placebo group (7 participants [70%]) (RR 1.07, 95% CI 0.66 to 1.73; 30 participants); however, fewer participants experienced any serious adverse event in the tocilizumab group (7 participants [35%]) versus the placebo group (5 participants [50%]). Investigators recorded 26 adverse events in 15 participants in the tocilizumab group, compared with 23 recorded in seven

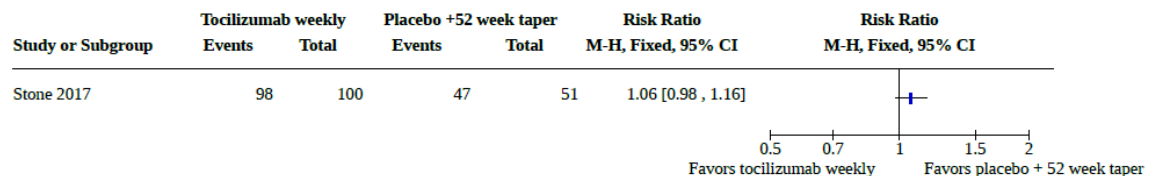
participants in the placebo group. Investigators reported that there were seven serious adverse events in seven participants in the tocilizumab group. Ten adverse events were reported in five participants in the placebo group. Serious adverse events in the tocilizumab versus the placebo group were as follows: cardiovascular (1 versus 3); gastrointestinal (3 versus 1); osteoporotic fracture (0 versus 2), back pain (0 versus 2); glucocorticoid-related hyperglycemia and myopathy (1 versus 2), infection disease (1 versus 0); and skin disease (1 versus 0).

Analysis 1.5. Comparison 1: Tocilizumab every 4 weeks versus placebo, Outcome 5: Adverse events at 12 months or more

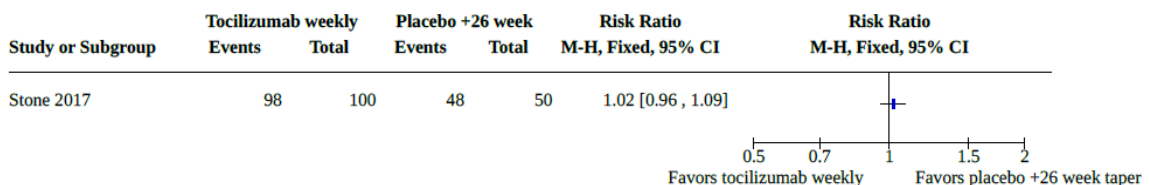


- **Stone 2017:** the proportion of participants with adverse events was similar between groups. Investigators also observed that “fewer patients reported serious adverse events in the group that received tocilizumab weekly (15%) or every other week (14%) than in the placebo group that underwent the 26-week taper (22%) or the placebo group that underwent the 52-week taper (25%).” Infection was the most frequently reported adverse event, with serious infections observed among participants that received weekly tocilizumab (7%), tocilizumab every other week (4%), placebo group + 26-week taper (4%), and placebo group + 52-week taper (12%).

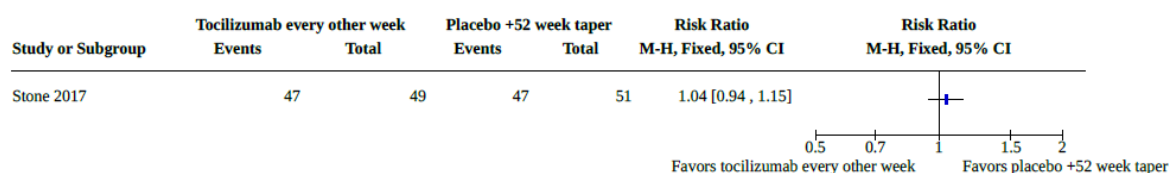
Analysis 2.6. Comparison 2: Tocilizumab weekly versus placebo + 52-week taper, Outcome 6: Adverse events



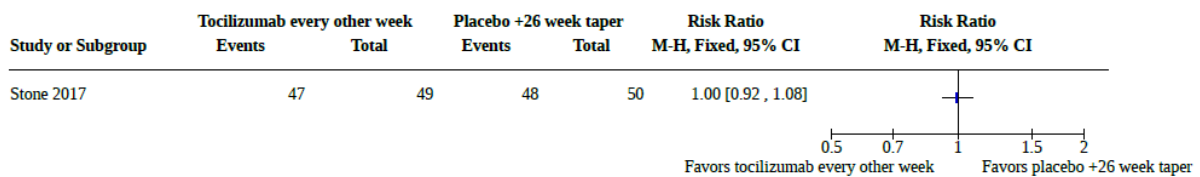
Analysis 3.6. Comparison 3: Tocilizumab weekly versus placebo + 26-week taper, Outcome 6: Adverse events



Analysis 4.6. Comparison 4: Tocilizumab every other week versus placebo + 52-week taper, Outcome 6: Adverse events



Analysis 5.6. Comparison 5: Tocilizumab every other week versus placebo + 26-week taper, Outcome 6: Adverse events



Anmerkung/Fazit der Autoren

This review indicates that tocilizumab therapy may be beneficial in terms of proportion of participants with sustained remission, relapse free survival, and the need for escape therapy. While the evidence was of moderate certainty, only two studies were included in the review, suggesting that further research is required to corroborate these findings. Future trials should address issues related to the required duration of therapy, patient-reported outcomes such as quality of life and economic outcomes, as well as the clinical outcomes evaluated in this review.

Kommentare zum Review

- 2 RCT mit Placebovergleiche; keine Meta-Analyse möglich
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
 - Song GG et al., 2020 [12]
 - Gérard AL et al., 2021 [6]

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine zusätzlichen systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2020 [3,4].

Management der Großgefäßvaskulitiden; S2k Leitlinie; Langfassung

Fragestellung

Die vorliegende Leitlinie thematisiert das Management der GGV umfassend und verfolgt dafür einen interdisziplinären Ansatz unter Einbezug zahlreicher am Management der GGV beteiligter Fachdisziplinen.

Die Leitlinie wurde unter Berücksichtigung anderer zu diesem Thema publizierter Leitlinien, wie den aktualisierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zum Management der GGV, und den EULAR Empfehlungen zur Bildgebung bei GGV in der klinischen

Praxis erstellt. Obwohl die Polymyalgia rheumatica (PMR) ein häufiges Symptom der RZA darstellt, wird das Management der isolierten (nicht mit einer RZA assoziierten) PMR nicht in dieser Leitlinie behandelt. Hierzu verweisen wir auf die nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der PMR.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültigkeit 5 Jahre.

Recherche/Suchzeitraum:

- Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, fand gemäß dem AWMF Regelwerk keine systematische Literaturrecherche oder Evidenzbewertung statt. Berücksichtigt wurden die aktuellen Empfehlungen der European League against Rheumatism (EULAR) zur bildgebenden Diagnostik [7] und zum Management [11] sowie die publizierten Ergebnisse der diesen Empfehlungen zugrundeliegenden systematischen Literatursuchen [2,8,12]. Zudem erfolgte eine nicht-systematische Auswertung der Literatur, die ab dem Enddatum der oben genannten Literatursuchen in MEDLINE/PubMed und Cochrane Datenbanken publizierten worden ist (die letzte Aktualisierung dieser Literaturrecherche erfolgte am 18.09.2019)
- Ergänzende Literaturrecherche ab dem 01.01.2018 (nach Ende der systematischen Literatursuchen der EULAR Empfehlungen zum Management der GGV)

LoE

- Evidenzstufen (Ia, Ib, etc.) wurden –da keine systematische Literatursuche und -bewertung zugrunde lag –nicht formuliert, die Wertigkeit der identifizierten Studien wurde aber im Text kommentierend diskutiert (z.B. randomisiert-kontrollierte Studien, etc).

GoR

Tab. 1. Die Empfehlungsstärken werden wie folgt festgelegt:

Empfehlung	Empfehlung gegen Intervention	Empfehlungsstärke
„soll“, „sollen“	„Soll / sollen nicht“	starke Empfehlung
„sollte“, „sollten“	„sollte / sollten nicht“	Empfehlung
„kann“, „können“	„kann verzichtet werden“	Empfehlung offen

Tab. 2. Klassifikation der Konsensstärke gemäß AWMF-Regelwerk

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Sonstige methodische Hinweise

- -

Empfehlungen

1. Zeitpunkt von Diagnosestellung und Therapiebeginn

Empfehlung 1b

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

3. Glukokortikoidtherapie

Empfehlung 3a

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

Hintergrund

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

Höhere initiale GC-Dosierungen einschließlich der i.v. Pulsgabe von Methylprednisolon sind in mehreren Studien bei RZA ohne Sehstörungen untersucht worden. In der Zusammenschau lässt sich aus diesen Studien mit nicht einheitlichen Ergebnissen keine klare Evidenz ableiten, dass GCDosierungen von mehr als 60 mg Prednisolonäquivalent täglich im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte wie eine Reduktion ischämischer Komplikationen der Standarddosis von 40—60 mg tgl. überlegen ist, allerdings scheint ein höherer GC-Bedarf das Risiko GC-induzierter Komplikationen zu erhöhen [47, 172][...] Grundsätzlich ist im Verlauf stets eine Überprüfung

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

Eine kleine Studie untersuchte die Effektivität von Prednisolon mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zur Erhaltungstherapie bei RZA verglichen mit unretardiertem Prednisolon. Beide Präparate schienen äquivalent wirksam zu sein [217]. GC-Therapien mit täglich alternierender Gabe führen zu einer deutlich schlechteren Kontrolle einer RZA (verglichen mit der täglichen Gabe) [118]. Aus der verfügbaren Literatur lässt sich keine eindeutige Empfehlung für unterschiedliche Behandlungsdauern oder GC-Dosen in Abhängigkeit der unterschiedlichen klinischen Subgruppen (z.B. kraniale VS aortale Beteiligung) der RZA ableiten (sofern es nicht zu ischämischen Komplikationen gekommen ist) [34, 57, 75, 186, 235].

Empfehlung 3b

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

Empfehlung 3c

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

Hintergrund

Es existiert bis dato keine hochwertige Evidenz, aus der sich ein ideales GC-Reduktionsschema für die Therapie von GGV in der klinischen Praxis ableiten lässt. In dieser Leitlinie werden die Definitionen der EULAR für Remission, leichtes und schweres Rezidiv verwendet (Tabelle 4).

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

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

Empfehlung 3d

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

4. Glukokortikoid-einsparende Therapie bei Riesenzellarteriitis

Empfehlung 4a

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

Empfehlung 4b

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

Empfehlung 4c

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

Hintergrund

GC-induzierte oder GC-aggravierte Komorbiditäten und Komplikationen sind ein häufiges Problem bei RZA [142]. Zu den GC-assoziierten Komorbiditäten zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Glaukom, Infektionen, Katarakt, Nebennierenrindeninsuffizienz und osteoporotische Frakturen [39, 44, 65, 121, 151, 209, 234, 270, 271]. Eine Task-Force der European

League Against Rheumatism (EULAR) kam zu dem Ergebnis, dass Prednisolondosierungen von > 10mg tgl. (unabhängig von der behandelten Erkrankung) langfristig das Risiko von Komplikationen deutlich erhöhen, während Prednisolondosierungen von $\leq 5\text{mg/d}$ mit einem niedrigen Komplikationsrisiko einhergehen (hiervon ausgenommen sind Fälle mit hohem kardiovaskulärem Risiko).

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

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

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

Die Therapie in beiden Studien ist über ca. 1 Jahr erfolgt, es liegen keine Daten oder verlässlichen Biomarker vor, aus denen eine notwendige Dauer der Fortführung einer Therapie mit TCZ sicher abgeleitet werden kann oder ob ein Reduktionsschema dem direkten Absetzen von TCZ vorzuziehen ist. Langzeitdaten der oben erwähnten Phase 2 – Studie zu TCZ bei RZA und der GiACTA-Studie zeigten, dass es nach Beendigung der Therapie mit TCZ bei einem Teil der Patienten im Verlauf zu einem Rezidiv kam [6, 252]. Weitere retrospektive oder open-label Studiendaten belegen die Wirksamkeit von TCZ bei der RZA [41, 156].

Es liegen drei randomisiert-kontrollierte doppelblinde Studien zur Effektivität von Methotrexat (MTX) bei RZA mit uneinheitlichen Ergebnissen vor. Jover et. al. (n = 42 Fälle) beschrieben, dass die Kombination von MTX 10mg p.o. wöchentlich mit Prednisolon (verglichen mit Placebo +Prednisolon) mit einer Reduktion des Rezidivrisikos und einer niedrigeren kumulativen GC-Dosis assoziiert war [125]. Zwei weitere Studien konnten keinen Nutzen einer MTX-Therapie kombiniert mit GC verglichen mit einer GC-Monotherapie (+ Placebo) belegen. Hoffman et. al. (n = 98 Fälle) konnten unter einer MTX-Dosierung von 0,15 mg MTX / kg KG p.o. (bei guter Verträglichkeit erhöht auf 0,25mg / kg KG, maximal 15mg) wöchentlich keine Reduktion von Rezidiven und keinen

GCeinsparenden Effekt für MTX nachweisen (mit der Ausnahme von signifikant weniger Rezidiven mit isolierter Polymyalgie) [111]. Spiera et. al. (n = 21 Fälle) verwendeten eine MTX-Startdosis von 7,5mg p.o. wöchentlich (Beginn sobald GC auf 30mg reduziert worden waren), die bei Rezidiven jeweils um 2,5mg wöchentlich erhöht wurde (Maximaldosis 20mg wöchentlich) [251]. Hierunter ließ sich kein GC-einsparender Effekt für MTX nachweisen. Eine gemeinsame Analyse der Datensätze der drei zuletzt genannten Studien in einer Metaanalyse ergab jedoch, dass MTX sowohl signifikant das Rezidiv-Risiko reduziert, als auch GC-einsparend wirkt [163]. Die Metaanalyse zeigte ein signifikant reduziertes Risiko für das erste und zweite Rezidiv, eine höhere Wahrscheinlichkeit für GC-freie Remission über 24 Wochen und eine niedrigere kumulative GC-Dosis zu Woche 48 bei mit MTX Behandelten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Unter der Therapie mit MTX kam es nicht zu mehr unerwünschten Ereignissen als in den Placebo-Gruppen. Es ist zu beachten, dass MTX in den o.g. Studien per os und teils in relativ niedrigen Dosierungen verabreicht wurde. Ob MTX in höheren Dosen oder durch subkutane Verabreichung effektiver sein könnte (wie dies bei anderen rheumatischen Erkrankungen, z.B. Rheumatoider Arthritis angenommen wird), ist nicht durch Studien bei der RZA belegt [101]. Weitere retrospektive Studien geben Hinweise auf eine Effektivität von MTX bei RZA [139, 150]. Infolgedessen stellt MTX eine alternative Option zur GC-einsparenden Therapie dar, ist in dieser Indikation aber formal nicht zugelassen.

In der GiACTA – Studie wurde die GC-Dosis in den TCZ-Behandlungsarmen innerhalb von 26 Wochen vollständig ausgeschlichen. Mehr als 50% der an RZA Erkrankten blieben unter diesem Procedere auch nach 52 Wochen in Remission [253]. Daher sollte bei an RZA Erkrankten unter TCZ-Therapie eine raschere GC-Reduktion erwogen werden (unter entsprechenden Kontrollen, da unter dieser raschen GC-Reduktion auch in den TCZ-Behandlungsarmen Rezidive auftraten). Auch unter Therapie mit MTX könnte eine schnellere GC-Reduktion möglich sein, wobei mangels standardisierter Protokolle bzw. Studiendaten keine konkrete Empfehlung zu einem bestimmten Reduktionsschema abgegeben werden kann. Es liegt keine Studie vor, in der MTX und TCZ direkt verglichen worden sind. Die unterschiedlichen Studiendesigns schließen belastbare Schlussfolgerungen über die mögliche Überlegenheit eines Wirkstoffs gegenüber dem anderen aus. Weitere Studien sind erforderlich, um die optimale Behandlungsdauer, das GC-Reduktions-Regime und Strategien zur Reduktion oder Beendigung der GC-einsparenden Therapie, die Kosteneffizienz und die Überwachung einer Therapie einer RZA unter TCZ oder MTX zu definieren.

Andere Immunsuppressiva bei Riesenzellarteriitis

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

Weitere Konventionelle Immunsuppressiva (außer Methotrexat)

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

Eine prospektive, nicht randomisierte Open-Label Studie und retrospektive Fallserien berichteten über einen möglichen Effekt von Leflunomid als GC-einsparende und das Rezidivrisiko reduzierende Substanz bei der RZA [5, 109, 257]. Retrospektive Fallserien berichten den erfolgreichen Einsatz von Cyclophosphamid (kontinuierlich p.o. oder i.v. Pulstherapie) bei RZA mit hohem GC-Bedarf [31, 155, 213]. Keine der Studien zu Leflunomid oder Cyclophosphamid war randomisiert, so dass ein niedriges Evidenzniveau vorliegt.

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

Weitere Biologika (außer Tocilizumab)

Es liegen drei doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studien zu anti-TNF-Therapien bei RZA vor. In einer Studie wurde eine remissionserhaltende Therapie mit Infliximab (n=29) oder Placebo (n=16), jeweils zusammen mit GC bei Erkrankten mit der Neudiagnose einer RZA nach einer Remissionsinduktion mit GC verglichen. Die Studie wurde aufgrund der Ergebnisse einer Interimsanalyse bereits nach 22, statt wie geplant nach 54 Wochen abgebrochen. Die Daten ergeben keinen Vorteil für Infliximab bezüglich einer Rezidivfreiheit oder Möglichkeit zur Reduktion von GC ohne Rezidiv [112]. Eine weitere Studie verglich eine Therapie mit Etanercept (n=9) oder Placebo (n=9) kombiniert mit GC. Obwohl in der Etanerceptgruppe bei mehr Fällen als in der Placebogruppe (50% und 22%, Unterschied nicht statistisch signifikant) nach 12 Monaten eine GC-freie Kontrolle der RZA möglich war und in der Etanerceptgruppe eine signifikant niedrigere kumulative GC-Dosis nachweisbar war, lässt die Studie aufgrund der kleinen Fallzahl keine definitiven Schlüsse zu [169]. Eine weitere Studie verglich Adalimumab (n=34) mit Placebo (n=36) jeweils in Kombination mit GC bei neu diagnostizierter RZA. Es konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Erreichens einer Remission unter niedrigdosierten GC nachgewiesen werden [239]. Zusammenfassend hat keine dieser Studien zu anti-TNF-Therapien eine Wirksamkeit bei RZA belegen können. Eine doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie zeigte eine (statistisch gerade signifikante) Reduktion des Rezidivrisikos, wenn Prednisolon mit Abatacept kombiniert wurde (gegenüber Placebo). Die Studie war nicht zur Untersuchung der Reduktion GC-induzierter Morbidität ausgelegt [144].

Es liegen eingeschränkte Daten zum Einsatz von Ustekinumab bei RZA vor, das möglicherweise einen GC-einsparenden Effekt bei RZA haben könnte [52, 53]. Weitere Studien sind notwendig, um die Effektivität von weiteren Biologika bei der RZA zu

definieren.

6. Rezidivbehandlung

Empfehlung 6

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

Hintergrund

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

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

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

Alle drei randomisiert-kontrollierten Studien zu MTX bei RZA umfassten nur neu diagnostizierter Erkrankungen. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass an RZA Erkrankte, die MTX erhielten, ein um 50% geringeres Risiko hatten, ein zweites Rezidiv zu entwickeln, was für eine Wirksamkeit von MTX auch nach Eintreten eines Rezidivs spricht. Andere Wirkstoffe wurden entweder nicht prospektiv untersucht oder zeigten keine Anzeichen für eine Wirksamkeit bei rezidivierender RZA. Bei trotz GC-Therapie und Einsatz konventioneller Immunsuppressiva rezidivierender TAK besteht die Option (gemäß Empfehlung 5), einen Wechsel auf einen TNF-Inhibitor oder TCZ durchzuführen.

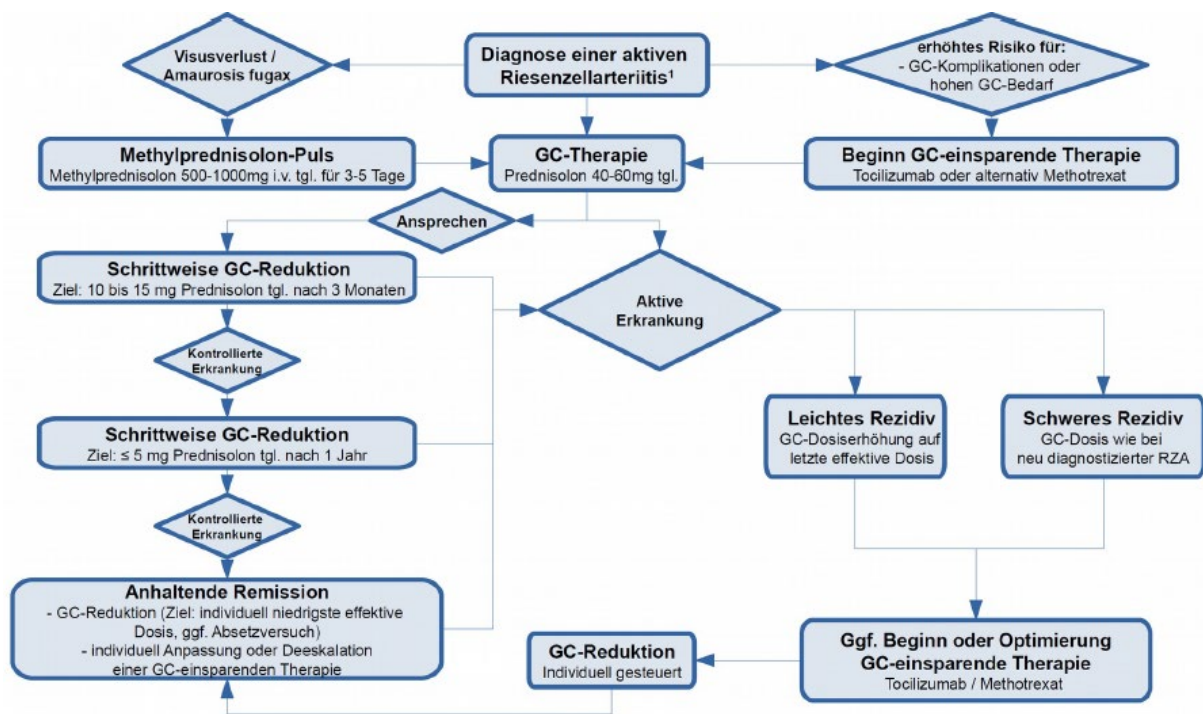


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Riesenzellarteriitis

Schematische Darstellung der Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei RZA.

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

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

Referenzen: siehe LL [4]

Hellmich B et al., 2020 [4], siehe auch Monti S et al., 2019 [11].

European League against Rheumatism (EULAR)

2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

Fragestellung

These recommendations have provided guidance to clinicians and researchers and have been widely cited. Since then, the results of several randomised clinical trials and cohort analyses have become available and the EULAR recommendations on imaging in LVV have been published recently. In light of these and other fundamental developments affecting key areas of management, the goal of the current project was to re-evaluate the literature in order to update the EULAR recommendations for the management of LVV.

Table 1 Topics for the systematic literature search

SLR 1: General Management	SLR 2: Treatment
► Diagnosis: recognition, referral criteria, fast-track diagnosis, role of imaging for diagnosis, role of biopsy for diagnosis, interdisciplinary work-up, considerations for sub-types of disease such as cranial/ischaemic/large vessel, isolated aortitis, IgG4-related disease, LVV disease in other vasculitides. ► Prognostic and therapeutic implications of disease phenotypes: cranial vs extra-cranial, isolated aortitis, other forms including IgG-4 related disease, imaging, other biomarkers, comorbidities and complications, disease damage versus activity. ► Long-term follow-up of patients: clinical assessments and frequency, imaging, patient-reported outcomes, physical therapies and management of complications. ► Patient education and other aspects of patients-centred care.	► Drug therapy: dosing, length of therapy, outcome and treatment-related side effects for the following drugs: glucocorticoids, methotrexate and other non-biological immunosuppressive agents, tocilizumab and other biological agents. ► Specific treatment of organ complications: loss of vision and stroke), relapsing, refractory, glucocorticoid-dependent disease. ► Revascularisation procedures: indications for referral, management of aneurysms and/or vessel stenosis. ► Adjunctive therapies and prophylaxis: aspirin, cardiovascular and cerebrovascular disease, infections, vaccination, osteoporosis.

LVV, large vessel vasculitis; SLR, systematic literature review.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis

Repräsentatives Gremium;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

Systematische Literaturrecherche; Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;

Formale Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren; finale Freigabe durch EULAR Executive Committee;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

Two SLRs were performed according to the EULAR operating procedures.⁴ MEDLINE, EMBASE and Cochrane CENTRAL library were searched from inception of each database (1946, 1974 and 1993, respectively) to 31 of December 2017.

LoE

levels of evidence (LoE) were assigned according to the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine LoE.

Risk of bias (RoB) was assessed using the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for randomised controlled trials (RCTs) and the Newcastle-Ottawa scale for observational studies.⁷

GoR

Agreement on each recommendation and on the overarching principles on a scale of 0–10 (10 meaning full agreement) was given anonymously after the meeting by e-mail. A research agenda was formulated based on controversial issues and gaps in the evidence. The final manuscript was approved by the EULAR Executive Committee.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien):

Empfehlungen

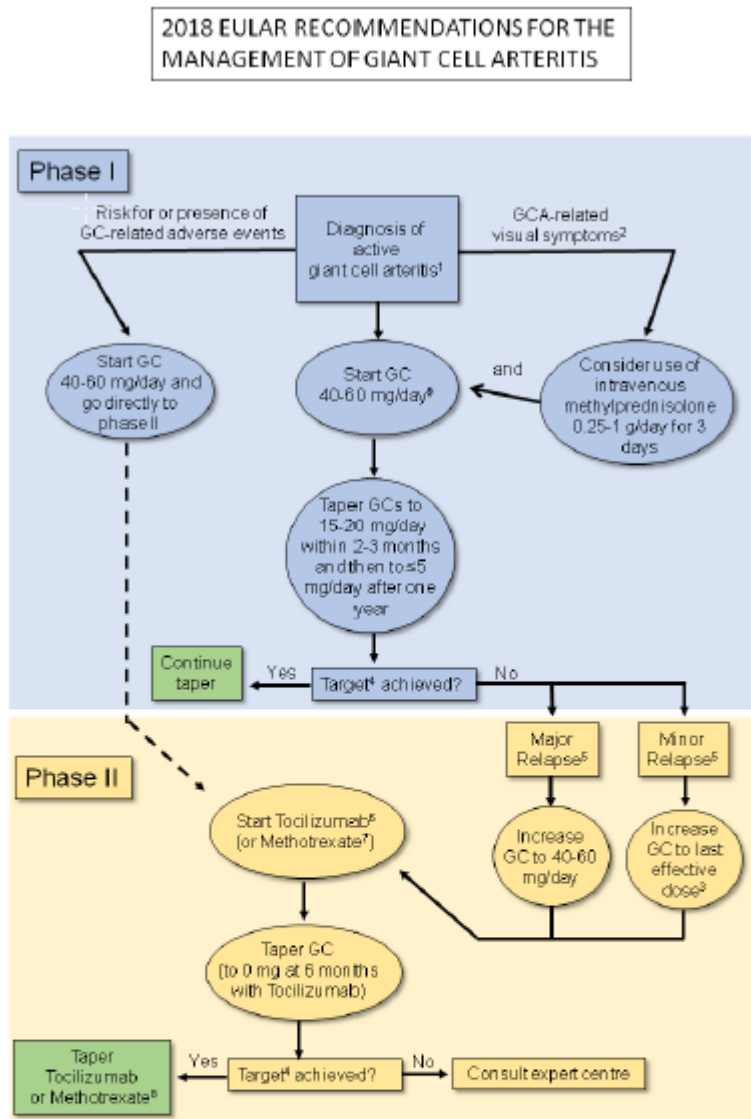


Figure 1 The 2018 EULAR algorithm for pharmacological treatment of giant cell arteritis (GCA). GC, glucocorticoids. ¹A clinical diagnosis of GCA should be confirmed by either imaging or biopsy²; acute loss of vision, amaurosis fugax³; or 5–15 mg/day above the last effective dose⁴; the treatment target is sustained remission (absence of clinical signs and symptoms of active GCA+normal acute phase reactants) plus ability to taper GCs to the specified target without relapse⁵; see table 2 for definitions⁶; recommended dose is 162 mg⁷; minimum recommended dose is 15 mg⁸; to be decided on an individual basis (lack of evidence)⁹; in patients with GCA-related visual symptoms consider a starting dose of 60 mg prednisone per day after GC administration.

High dose GC therapy (40–60 mg/day prednisone-equivalent) should be initiated immediately for induction of remission in active GCA or TAK. Once disease is controlled, we recommend tapering the GC dose to a target dose of 15–20 mg/day within 2–3 months and after 1 year to ≤ 5 mg/day (for GCA) and to ≤ 10 mg/day (for TAK)

Induction treatment with a starting GC dose of 40–60 mg per day (all GC doses discussed in this article are prednis(ol)one equivalent) leads to remission in the majority of patients with LVV. Although the maximum genomic effect of GCs is around 100 mg of prednisone-equivalent, there is no clear evidence that starting doses of above 60 mg per day are more effective than 60 mg per day in the prevention of ischaemic events or other relevant endpoints. It should be noted that the genomic effects of glucocorticoids depend on certain patient-specific pharmacokinetic and pharmacodynamic factors. These include for example total cell number (indirectly quantified by weight), numbers of glucocorticoid receptors per cell, and glucocorticoid receptor binding affinity. The relatively high variability of these factors explains why neither the dose-dependent efficacy of a glucocorticoid therapy can be predicted absolutely correctly, nor a weight-adapted therapy with glucocorticoids is recommended. As a consequence, and since differences between certain dosages or weight-adapted glucocorticoid dosages have not been rigorously tested in clinical trials, the current recommendations provide dose ranges. In patients with GCA with acute visual loss or amaurosis fugax, the administration of 0.25–1 g intravenous methylprednisolone for up to 3 days should be considered, because these high doses have both genomic and rapid non-genomic effects. However, there are only low-quality retrospective clinical data supporting this recommendation. Referral for intravenous GC therapy should not delay treatment with oral GC. The SLR revealed quality issues in both randomised controlled clinical trials (RCTs) of high dose pulse intravenous GC therapy in patients without visual symptoms. In view of the limited quality of evidence, the task force recommends limiting the use of intravenous pulse GC therapy to patients with complicated GCA such as those with GCA-related visual symptoms. We recommend tapering the GC dose, once remission has been achieved. A GC taper regimen must weigh the risk of relapse against the risk of GC-related adverse events. In GCA, relapses are common once the GC dose is tapered. Several large observational cohort studies have shown relapse rates of 34%–75% in patients with GCA treated with GC therapy.^{33 49–58} The large variation of relapse risk in those studies was most likely due to different definitions for relapse (eg, symptoms plus CRP increase vs symptoms or CRP increase) and different tapering protocols. Each relapse requires a reinstitution or a dose-increase of GCs resulting in high cumulative GC exposure in a substantial proportion of patients which then leads to an increased risk of GC-related adverse events. A RCT of tocilizumab (TCZ) for treatment of GCA contained two placebo arms, one with a 26-week GC taper protocol and the other with a 52-week taper protocol. Prednisone doses were identical in both arms until 20 mg/day with similar numbers of relapses in both groups; from week 15 onwards the arm with the faster dose reduction appeared to be associated with a higher relapse risk. Data from an earlier open label prospective observational study comparing two different GC taper protocols also showed a rapid taper protocol to be less effective than a standard taper in maintaining remission. For patients who are not eligible for GC sparing therapy, we advise against the use of these rapid taper regimens in standard clinical practice; they reflect clinical trial designs

with the intention to test the GC sparing property of experimental adjunctive agents. In summary, considering the increased relapse risk after early taper and/or reduction of the GC dose below 5 mg/day, we recommend tapering the GC dose in GCA to a target of mg/day within 2–3 months and then to ≤ 5 mg/day after 1 year (figure 1). Despite the lack of data regarding the optimal length of GC therapy, the majority of panel members reported that it usually takes about 2 years or more before GCs can be stopped. In patients receiving GC-sparing therapy, faster GC taper and earlier withdrawal of GCs should be considered on an individual basis, given the lack of data. In patients treated with TCZ, the published rapid 26-week GC taper may be attempted in order to significantly reduce the cumulative dose. It is not known if even faster or conversely more prolonged GC withdrawal during TCZ therapy may lead to improved outcomes. For TAK, there are no studies comparing different GC taper protocols. Clinical experience suggests that a starting dose of 40–60 mg per day is appropriate for the majority of patients, while patients with more localised disease may respond to lower initial GC doses of 25–30 mg per day. In a recent small RCT of TCZ in TAK, a taper of GC in the placebo group by 10% per week after week four resulted in a high relapse rate (around 80% during weeks 8–16). A similar relapse rate in TAK patients treated with GC monotherapy was observed in a recent RCT of abatacept. We therefore recommend that in patients who have reached a GC dose of 15–20 mg/day after 2–3 months, GC doses should subsequently be reduced more slowly as compared with GCA, targeting a dose of ≤ 10 mg/ day after 1 year (figure 2).

Adjunctive therapy should be used in selected patients with GCA (refractory or relapsing disease, the presence or an increased risk of GC related adverse effects or complications) using TCZ. Methotrexate may be used as an alternative

The original recommendations suggested adjunctive immunosuppressive therapy in all patients with LVV. However, although the risk of relapse in GCA is high, a substantial number of patients with GCA treated with GC monotherapy do not relapse and are able to taper the GC dose according to a target of ≤ 5 mg/day after 1 year, a dose which the EULAR task force considered to be acceptably safe. Therefore, we recommend limiting the use of adjunctive therapy to patients who have already developed, or have either an increased risk of developing GC-related side effects or complications, such as osteoporosis, diabetes, cardiovascular disease or glaucoma, or for relapsing patients irrespective of other risk factors. Given the high prevalence of comorbidities in the elderly population affected by GCA, the decision to use adjunctive immunosuppressive therapy in the individual patient should be balanced against potential risks for treatment-related complications, such as the increased risk of lower intestinal perforations reported in patients with rheumatoid arthritis receiving TCZ. So far, no consistent factors have been identified at the time of diagnosis to predict an increased relapse risk and risk for subsequent high GC exposure in LVV. Therefore, the identification of reliable predictive factors for relapse and prolonged GC requirement in LVV remains an important topic for future research. Two high-quality randomised controlled clinical trials in patients with GCA have shown that adjunctive administration of TCZ reduces the risk of relapse and cumulative GC exposure compared with GC monotherapy. Because TCZ suppresses CRP synthesis in the liver, the presence of a normal CRP or ESR may be falsely reassuring, although sensitivity analyses in the GiACTA trial suggest that this problem did not affect the primary outcome. However, with the limited reliability of acute phase reactants for

activity assessment in patients receiving TCZ, follow-up is largely symptom-based, which can make monitoring disease activity difficult. Thus, further studies on the role of imaging and other biomarkers for disease monitoring are needed. As high-quality long-term data are missing, it is not known if TCZ can reduce the risk of aneurysms or vascular stenosis. Hypothetically, the development of vascular long-term damage may occur despite TCZ therapy. Of three RCTs on the use of methotrexate (MTX) in newly diagnosed GCA, only one met its primary endpoint. As outlined in our SLR analysis in more detail, all of these trials were conducted more than 20 years ago, had differences in the study design and sample size which could have all accounted for the divergent outcomes. Importantly, the maximum weekly MTX doses of 7.5, 10 and 15 mg p.o. used in all three studies were lower than those used in clinical practice today. Despite methodological limitations of the individual studies, a high quality meta-analysis using pooled individual patient data from these trials demonstrated a reduced risk of first relapse (HR 0.65, 95% CI 0.44 to 0.98, $p=0.04$) and second relapse (HR 0.49, 95% CI 0.27 to 0.89, $p=0.02$), a higher probability of GC-free remission for ≥ 24 weeks (HR 2.84, 95% CI 1.52 to 5.28, $p<0.001$) and a lower cumulative GC dose of -842 mg at week 48 in patients treated with MTX versus controls. Of note, adverse events and early withdrawals were not different between MTX and placebo groups in the metaanalysis. There are no trials comparing TCZ and MTX in GCA and the differing study designs preclude strong conclusions about the potential superiority of one agent over the other. However, compared with MTX, the effect size of TCZ in terms of relapse risk reduction and GC sparing seems larger and the meta-analysis on MTX revealed heterogeneity of results between the individual studies. Therefore, TCZ provides a higher confidence in achieving a clinically relevant treatment effect as compared with MTX. Further studies are needed to define the optimal length of treatment, GC taper regimens, cost effectiveness and monitoring. At present, there are few and only low-quality data on long-term treatment with MTX or TCZ in GCA. Therefore, the duration of treatment and potential dose reductions must be decided on an individual basis. As current evidence does not suggest an excessive risk of treatment-related complications of TCZ or MTX as compared with other indications, patients should be monitored for treatment-related side effects according to existing guidelines for other diseases. Data for other adjunctive therapies are either sparse (abatacept), derived from low-quality studies (ustekinumab, azathioprine, leflunomide, cyclophosphamide, dapsone, etanercept) or negative (adalimumab, infliximab, cyclosporine).

In case of major relapse (either with signs or symptoms of ischaemia or progressive vascular inflammation) we recommend reinstitution or dose escalation of GC therapy as recommended for new onset disease. For minor relapses we recommend an increase in GC dose to at least the last effective dose. Initiation or modification of adjunctive therapy should be considered particularly after recurrent disease relapses

There are no studies specifically addressing the treatment of relapse in LVV. Even larger cohort studies on relapses in GCA often lack detailed information on treatment of the relapse (GC dose, tapering, initiation of adjunctive treatment, etc). Protocols for relapse treatment differ among RCTs and the heterogeneous study designs and adjunctive therapies do not allow for robust conclusions regarding which of the different strategies is the best. Major relapses impose the risk of subsequent organ damage due to ischaemia and/or progressive vascular inflammation (eg, progressive large vessel stenosis) and should therefore be treated like new-onset disease with

high dose GC (initial dose 40–60 mg/day) as outlined above (recommendations 3 and 4). In case of a minor relapse (eg, recurring isolated polymyalgia rheumatica (PMR) symptoms), we recommend an increase of the daily GCs dose either to the last effective dose or to 5–15 mg above this dose, the latter being common practice in many centres. Disease relapses in LVV are most commonly but not always accompanied by an increase of ESR and CRP. In the absence of symptoms of LVV, a rise of ESR or CRP should not automatically prompt an immediate escalation of immunosuppressive therapy. Infections should be ruled out first. If repeated measurements confirm a substantial elevation of ESR and CRP and if there is no evidence for another cause of the inflammatory response, large vessel imaging should be considered. In the presence of less specific symptoms (eg, diffuse headache) in patients with normal inflammatory markers, imaging (ultrasound, MRI or PET-CT) may be helpful.² However, signals of vessel wall inflammation on imaging may persist even in complete clinical remission. At present, it is unknown if such residual activity represents true active disease or remodelling. Therefore, such imaging findings observed during follow-up have to be interpreted with caution considering the disease course of the individual patient and by comparing them to imaging findings previously obtained. As outlined in recommendation 5, we recommend adjunctive GC sparing therapy (if not already begun at disease onset) or a modification (dose escalation or switch to another agent) of an already existing GC-sparing therapy in relapsing patients in order to improve long-term disease control. So far, there are no RCTs that have specifically focused on the adjunctive treatment of relapses. However, the GiACTA trial included 132 relapsing patients and TCZ was superior to GC monotherapy in this situation. All three RCTs of MTX in GCA included patients with new onset disease only. However, patients who received MTX had a 50% lower risk ($p=0.02$) of developing a second relapse in a meta-analysis, thus providing evidence for the efficacy of MTX after a first relapse. Other agents have either not been studied prospectively or showed no signs of efficacy in relapsing GCA. In relapsing TAK despite treatment with GC plus a conventional immunosuppressive agent, a TNF-inhibitor or TCZ can be used as second line agent (see also recommendation 6).

Table 3 EULAR recommendations for the management of LVV—2018 update

LoE SoR FV (%) LoA (0–10)

Recommendations					
1	All patients presenting with signs and symptoms suggestive of GCA should be urgently referred to a specialist team for further multidisciplinary diagnostic work-up and management	2b	C	91	9.2±2.1
2	All patients presenting with signs and symptoms suggestive of TAK should be referred to a specialist team for multidisciplinary diagnostic work-up and management	5	D	100	9.6±0.9
3	A suspected diagnosis of LVV should be confirmed by imaging (ultrasound* or MRI [§] for temporal or other cranial arteries, ultrasound, CT, PET-CT or MRI for the aorta/extracranial arteries [§]) or histology (TAB*)	*1b §2b #3	*A §B #C	*100 §100 #100	9.5±0.9 9.3±1.2 9.6±0.8
4	High dose glucocorticoid (GC) therapy (40–60 mg/day prednisone-equivalent) should be initiated immediately for induction of remission in active GCA [§] or TAK ⁺ . Once disease is controlled, we recommend tapering the GC dose to a target dose of 15–20 mg/day within 2–3 months and after 1 year to ≤5 mg/day (for GCA) and to ≤10 mg/day (for TAK)	§4 +5 5	§C +D D	§100 +100 87	9.8±0.6 9.8±0.5 9.5±0.9
5	Adjunctive therapy should be used in selected patients with GCA (refractory or relapsing disease, the presence or an increased risk of GC related adverse effects or complications) using tocilizumab** [§] . Methotrexate may be used as an alternative ^{§§}	**1b §§1a-	**A §§A	**100 §§100	9.4±0.8 9.4±0.8
6	Non-biologic disease modifying agents should be given in combination with GC in all patients with TAK ⁺ . Tocilizumab or TNF-inhibitors can be considered in case of relapsing or refractory disease despite conventional DMARD therapy [†]	4	C	100	9.4±1.2
7	In case of major relapse (either with signs or symptoms of ischaemia or progressive vascular inflammation) we recommend reinstitution or dose escalation of GC therapy as recommended for new onset disease. ^{††} For minor relapses we recommend an increase in GC dose at least to the last effective dose.* Initiation or modification of adjunctive therapy should be considered particularly after recurrent disease relapses ^{§§}	††2b §§1b	††C §§A	††95 §§95	9.5±1.0 9.6±1.0
8	Antiplatelet or anticoagulant therapy should not be routinely used for treatment of LVV unless it is indicated for other reasons (eg, coronary heart disease or cerebrovascular disease etc). In special situations such as vascular ischaemic complications or high risk of cardiovascular disease, these might be considered on an individual basis	4	C	100	9.4±0.8
9	In LVV, elective endovascular interventions or reconstructive surgery should be performed in phases of stable remission. However, arterial vessel dissection or critical vascular ischaemia requires urgent referral to a vascular team	4	C	95	9.8±0.5
10	Regular follow-up and monitoring of disease activity in patients with LVV is recommended, primarily based on symptoms, clinical findings and ESR/CRP levels	3b	C	100	9.6±0.6

The LoE was determined for different parts of each recommendation (referred to with different signs such as * or §). The level of agreement was computed on a 0–10 scale. DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; FV, final vote (% of expert panel members that agreed to the recommendation); LVV, large vessel vasculitis; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; NA, not applicable; SoR, strength of recommendation; TAB, temporal artery biopsy; TAK, Takayasu arteritis; TNF, tumour necrosis factor.

Mackie SL et al., 2020 [9].

British Society for Rheumatology

British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis

Fragestellung

The objective is to provide guidance for clinicians in the diagnosis and treatment of GCA. The guideline is supported by evidence wherever some evidence exists and by expert consensus where current evidence alone cannot provide a definite answer. The patient population covered by the guideline includes those patients in whom GCA is suspected sufficiently strongly that a decision to initiate glucocorticoid treatment is made. The guideline is not limited to GCA-related temporal (cranial) arteritis but also includes patients presenting with LV-GCA and limited forms of GCA with or without an association with PMR.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Das NICE hat den Prozess der BSR zur Erstellung ihrer Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der Riesenzellarteriitis akkreditiert. Die Akkreditierung ist ab dem 29. Mai 2019 für 5 Jahre gültig.

Repräsentatives Gremium;
Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, The guideline will be updated after 3 years.

Recherche/Suchzeitraum:

Ovid MEDLINE (1946), Embase (1988), Cochrane Central Register of Controlled Trials (1996) and Cochrane Systematic Reviews (1993). The search was last updated on 23 June 2018.

LoE

We evaluated the quality of evidence using the approach set out by GRADE

After assessing these five domains the overall quality of evidence (QoE) was assessed as:

1. High quality evidence [indicated by ++++ (A) – further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect]
2. Moderate quality [indicated by +++ (B) – further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate]
3. Low quality [indicated by ++ (C) – further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate]
4. Very low quality [indicated by + (D) – any estimate of effect is very uncertain]

GoR

Using the evidence profiles, recommendations were proposed for each key question according to the GRADE methodology: The GRADE system offers two grades of recommendations: strong' and 'conditional'.

Finally, the working group voted by scoring each recommendation on a 0–10 scale. The consensus score was defined as the mean of all scores received.

Sonstige methodische Hinweise

-

General principles

How should suspected GCA be treated?

1. Patients in whom GCA is strongly suspected should be immediately treated with high-dose glucocorticoids. Consensus score: 9.61.

How quickly should patients with suspected GCA be referred for evaluation?

2. GCA is a medical emergency. Each local healthcare organization should have information available to frontline clinicians, such as general practitioners and clinicians working in acute care, on how to refer patients with suspected GCA urgently for local specialist evaluation. Patients should be evaluated by a specialist ideally on the same working day if possible and in all cases within 3 working days. Consensus score: 9.17.

What plans should be made for possible future GCA relapses?

8. During glucocorticoid taper and after glucocorticoid cessation, patients should be informed what symptoms may suggest GCA relapse and what action the patient should take in these circumstances, including the first point of contact for medical advice and how to contact the team providing specialist care. Consensus score: 9.81.

TABLE 3 Examples of symptoms that may signify relapse of GCA during glucocorticoid taper that require further evaluation and, if judged to be due to GCA relapse, escalation of glucocorticoid treatment

Symptom	Possible significance in a patient with GCA	Action to consider if symptom is judged to be due to GCA relapse
Return of headache symptoms	Possible GCA relapse without ischaemic manifestations	Return to previous higher prednisolone dose
Jaw or tongue claudication	Possible GCA relapse with ischaemic manifestations	Consider high-dose oral prednisolone (40–60 mg) with or without glucocorticoid-sparing agent
Weight loss, fever, night sweats, anaemia, persistent acute phase response, new/recurrent PMR symptoms, limb claudication, abdominal pain or back pain	Possible GCA-related inflammation of the aorta and/or its proximal branches	Investigate with vascular imaging (MRI, CT or FDG-PET/CT); consider increasing oral prednisolone and/or adding glucocorticoid-sparing agent

This table outlines how new symptoms in GCA patients, in the absence of other risk factors or significant comorbidities, may influence management decisions. New visual loss or diplopia should be urgently evaluated by an ophthalmologist. Acute phase markers should be measured and, if found to be elevated, may increase the clinical suspicion of GCA relapse. At present, the only agents with any evidence for glucocorticoid-sparing in GCA are methotrexate and tocilizumab.

CONDITIONAL RECOMMENDATION

3. Conditional recommendation: The standard initial glucocorticoid dose for GCA is 40–60mg oral prednis(ol)one per day. QoE: 1. Consensus score: 9.44.
4. Conditional recommendation: GCA patients with acute or intermittent visual loss may initially be given 500 mg–1 g intravenous methylprednisolone daily for up to 3 consecutive days before

commencing oral prednis(ol)one therapy. If intravenous therapy is not immediately possible, this should not delay initiation of oral prednis(ol)one. QoE: 1. Consensus score: 9.00.

5. Conditional recommendation: Glucocorticoid dose should be tapered to zero over 12–18 months, providing there is no return of GCA symptoms, signs or laboratory markers of inflammation. A more rapid dose reduction is appropriate for patients at high risk of glucocorticoid toxicity and/or those receiving concomitant glucocorticoid-sparing therapy. QoE: 1. Consensus score: 8.81
6. Conditional recommendation: Patients should be prescribed a single daily dose of glucocorticoid rather than alternate day dosing or divided daily dosing. QoE: 1. Consensus score: 9.53.
7. No recommendation can be made for the use of modified-release prednisone in the treatment of GCA. QoE: insufficient evidence. Consensus score: 9.72.
8. Conditional recommendation: MTX might be considered for GCA, in combination with a glucocorticoid taper, in patients at high risk of glucocorticoid toxicity or who relapse. There is insufficient evidence to recommend any other oral immunosuppressive agent in GCA, including azathioprine, leflunomide or mycophenolate mofetil. QoE: 11. Consensus score: 8.92.
9. Strong recommendation: Tocilizumab can be considered for GCA, in combination with a glucocorticoid taper, especially in patients at high risk of glucocorticoid toxicity or who relapse. TNF inhibitors are not recommended in GCA. QoE: 111. Consensus score: 9.61.

Maz SA et al., 2021 [10], siehe auch Dua S et al., 2021 [5].

American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation

2021 Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis

Zielsetzung

To provide evidence-based recommendations and expert guidance for the management of giant cell arteritis (GCA) and Takayasu arteritis (TAK) as exemplars of large vessel vasculitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- To identify relevant evidence for the PICO questions, a medical librarian, in collaboration with the Literature Review Team, performed systematic searches of the published English language literature. OVID Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library (including Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); and Health Technology Assessments (HTA)) were searched from the beginning of each database through June 21, 2018; updated searches were conducted from this date to July 1, 2019 for all topics, and a final targeted GPA search on July 14, 2020. (Supplementary Appendices 4 and 5).

LoE

- The quality of evidence for each outcome was evaluated in duplicate by two independent reviewers using GRADE quality assessment criteria with discordance resolved by discussion.
- Risk of bias (RoB) of each primary study was assessed using the Cochrane risk of bias tool for randomized trials and using a modified New-Castle Ottawa scale for observational studies.

GoR

- The Voting Panel received the evidence report for review before it met to discuss and decide on the final recommendations. During the two-day, face-to-face meeting, the Voting Panel, for each PICO question, reviewed the evidence and provided votes on the direction and strength of the recommendations. The in-person voting process was conducted using Poll Everywhere software (www.poll.everywhere.com), with a follow-up online survey to vote on clarifications/unresolved questions. A 70% consensus was used as the threshold for a recommendation; if 70% consensus was not achieved during an initial vote, the panel members held additional discussions before re-voting until at least 70% consensus was achieved.

Sonstige methodische Hinweise

- Erratum liegt vor; bezieht sich nur auf Diagnose.

Empfehlungen

Table 3. Recommendations/statements for treatment (medical management and surgical intervention) and clinical/laboratory monitoring in GCA*

Recommendation/statement	GCA PICO question informing recommendation and discussion	Level of evidence
Medical management		
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA without manifestations of cranial ischemia, we conditionally recommend initiating treatment with high-dose oral GCs over IV pulse GCs.	11	Very low to low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA with threatened vision loss, we conditionally recommend initiating treatment with IV pulse GCs over high-dose oral GCs.	12	Very low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend dosing oral GCs daily over an alternate-day schedule.	18	Low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend initiating treatment with high-dose oral GCs over moderate-dose oral GCs.	14	Very low to low
Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend the use of oral GCs with tocilizumab over oral GCs alone.	15, 16, 17	Low to high
Recommendation: For patients with GCA with active extracranial large vessel involvement, we conditionally recommend treatment with oral GCs combined with a non-GC immunosuppressive agent over oral GCs alone.	21	Very low to low
Ungraded position statement: The optimal duration of therapy with GCs for GCA is not well established and should be guided by the patient's values and preferences.	20	Low to moderate
Recommendation: In patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend <i>against</i> the use of an HMG-CoA reductase inhibitor ("statin") specifically for the treatment of GCA.	19	Very low
Recommendation: For patients with GCA who have critical or flow-limiting involvement of the vertebral or carotid arteries, we conditionally recommend adding aspirin.	13	Very low to moderate
Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse while receiving moderate-to-high-dose GCs, we conditionally recommend adding a non-GC immunosuppressive drug.	Relapse 2	†
Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with symptoms of cranial ischemia, we conditionally recommend adding a non-GC immunosuppressive agent and increasing the dose of GCs over increasing the dose of GCs alone.	Relapse 1, 3	†
Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with symptoms of cranial ischemia while receiving GCs, we conditionally recommend adding tocilizumab and increasing the dose of GCs over adding methotrexate and increasing the dose of GCs.	Relapse 4	†

* For the population, intervention, comparator, and outcome (PICO) questions used in the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology, as developed for giant cell arteritis (GCA), please refer to Supplementary Appendix 2 (available on the Arthritis & Rheumatology website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41774/abstract>). GCs = glucocorticoids; IV = intravenous; HMG-CoA = hydroxymethylglutaryl-coenzyme A.

† PICO question was developed after completion of literature review and evidence reports. Data from studies already included in evidence reports were reviewed, but no dedicated literature review was performed for these questions. Recommendation was formed from available evidence and expert opinion.

‡ Ungraded position statement was not based on a specific PICO question.

Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA without manifestations of cranial ischemia, we conditionally recommend initiating treatment with high-dose oral glucocorticoids over intravenous (IV) pulse glucocorticoids.

Cranial ischemic manifestations include visual and neurologic involvement such as amaurosis fugax, vision loss, and stroke. Some studies have suggested that the use of IV pulse glucocorticoids in this patient group could decrease disease relapse and increase remission rates. However, routine use of IV pulse glucocorticoids can also be associated with increased risks, including infections, that may outweigh the benefits, especially in the elderly (47,48).

Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA with threatened vision loss, we conditionally recommend initiating treatment with IV pulse glucocorticoids over high-dose oral glucocorticoids.

Studies investigating the effect of IV pulse glucocorticoids in patients with GCA and cranial ischemia have demonstrated conflicting results. However, this population is at high risk for vision

loss as well as toxicity from glucocorticoid use. IV pulse gluco-corticoids can be used in patients with the highest risk of vision loss, but this decision should be guided by the patient's clinical condition, values, and preferences (49,50).

Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend dosing oral glucocorticoids daily over an alternate-day schedule.

This recommendation is conditional solely due to the low level of evidence, which indicates higher remission rates in patients receiving daily dosing. The panel did not identify any situations in which alternate-day dosing of prednisone would be preferred (51).

Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend initiating treatment with high- dose oral glucocorticoids over moderate- dose oral glucocorticoids.

We recommend starting high- dose oral glucocorticoids to achieve rapid disease control followed by tapering the glucocorticoid dose (weeks to months) to avoid prolonged high- dose treatment and reduce toxicity. The dosing and duration of oral glucocorticoid therapy can be variable depending on a patient's manifestations and comorbidities and whether the use of a glucocorticoid- sparing agent was also initiated. Studies sup- porting the efficacy and lower toxicity of moderate- dose glucocorticoids are of low quality, which prevents the Voting Panel from recommending moderate- dose glucocorticoids as initial therapy. Moderate-dose glucocorticoids may be used in patients with significant risk of severe glucocorticoid toxicity and in patients with low risk of vision loss or other life- or organ- threatening complications (48– 53).

Recommendation: For patients with newly diagnosed GCA, we conditionally recommend the use of oral glucocorticoids with tocilizumab over oral glucocorticoids alone.

A trial published in 2017 (8) demonstrated that tocilizumab has a significant glucocorticoid- sparing effect in GCA, and thus, tocilizumab should be considered for initial treatment. How- ever, methotrexate with glucocorticoids, as well as glucocorti- coids alone, can also be considered as initial treatment for newly diagnosed GCA. The decision to treat with tocilizumab and glucocorticoids, methotrexate and glucocorticoids, or glucocorticoid monotherapy for initial therapy should be made based on the physician's experience and the patient's clinical condition, values, and preferences. Lack of long- term follow-up data on tocilizumab and cost may limit its use (8,54). Abatacept with glucocorticoids can also be considered if these other agents are not effective (55).

Recommendation: For patients with GCA with active extracranial large vessel involvement, we conditionally recommend treatment with oral glucocorticoids combined with a nonglucocorticoid immunosuppressive agent over oral glucocorticoids alone.

Management of GCA in patients with new, persistent, or worsening extracranial symptoms (e.g., limb claudication) or signs (e.g., imaging findings) attributed to GCA can include the addition of nonglucocorticoid immunosuppressive agents. These agents include biologic agents (e.g., tocilizumab) as well as oral therapies (e.g., methotrexate) (56,57). However, the Voting Panel

recognizes that there are few high- quality studies evaluating the efficacy of these agents for this patient group. While there is stronger clinical evidence supporting the use of tocilizumab compared to methotrexate for the treatment of GCA, methotrexate can be considered for patients unable to use tocilizumab due to factors such as recurrent infections, history of gastrointestinal perforations or diverticulitis, and cost.

Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse while receiving moderate- to- high- dose glucocorticoids, we conditionally recommend adding a nonglucocorticoid immunosuppressive drug.

Relapses of any type while receiving moderate- to- high- dose glucocorticoids indicate that it is unlikely that it will be possible for glucocorticoids to be tapered to a low dose. Therefore, glucocorticoid- sparing therapy should be considered.

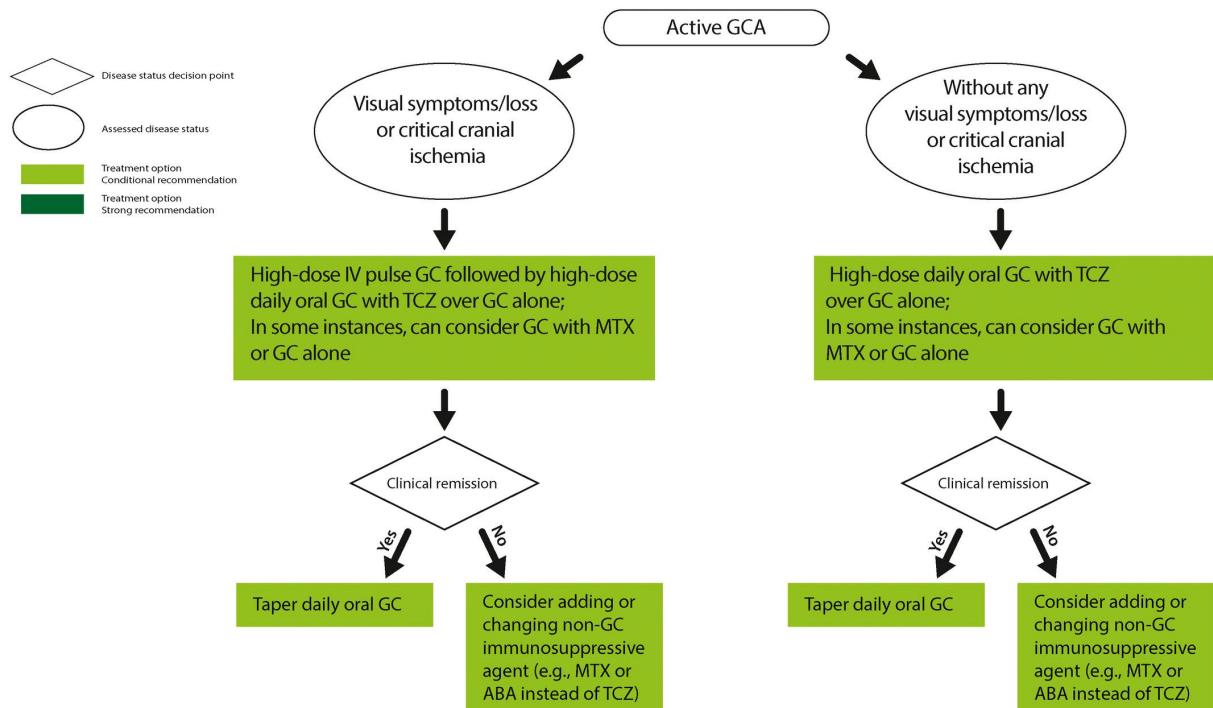
Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with symptoms of cranial ischemia, we conditionally recommend adding a nonglucocorticoid immunosuppressive agent and increasing the dose of glucocorticoids over increasing the dose of glucocorticoids alone.

Nonglucocorticoid immunosuppressive agents considered in this situation include tocilizumab and methotrexate (8,65,66). Relapses with symptoms of polymyalgia rheumatica may be controlled by increasing the dose of glucocorticoids alone.

Recommendation: For patients with GCA who experience disease relapse with cranial symptoms while receiving glucocorticoids, we conditionally recommend adding tocilizumab and increasing the dose of glucocorticoids over adding methotrexate and increasing the dose of glucocorticoids.

Tocilizumab is an effective glucocorticoid- sparing agent for GCA (8,54). While there are no comparative studies, the glucocorticoid- sparing effect seen with methotrexate is smaller than the effect seen with tocilizumab (8,55,65– 67). While the glucocorticoid- sparing effect of tocilizumab is best quantified using the subcutaneous formulation (8), IV tocilizumab has also been shown to be glucocorticoid- sparing (54). Again, methotrexate can be considered for patients who are unable to tolerate or have limited access to tocilizumab.

Overview of treatment of giant cell arteritis (GCA)



ABA = abatacept, AZA = azathioprine, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MTX = methotrexate, TCZ = tocilizumab

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2024) am 10.06.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Giant Cell Arteritis"]
2	(giant NEAR/2 cell NEAR/2 (arterit* OR aorti*)):ti,ab,kw
3	((polymyalgi* OR cranial* OR temporal*) AND arterit*):ti,ab,kw
4	(horton* AND disease*):ti,ab,kw
5	{OR #1-#4}
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 11.06.2024¹

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Giant Cell Arteritis[mh]
2	giant[tiab] AND cell[tiab] AND (arterit*[tiab] OR aorti*[tiab])
3	(temporal[tiab] OR cranial[tiab]) AND arterit*[tiab]
4	horton*[tiab] AND disease*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR

¹ Ab 01.2023 preprint [pt] in PubMed eingefügt, durch NOT ausgeschlossen

#	Suchfrage
	umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.06.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Giant Cell Arteritis[mh]
2	giant[tiab] AND cell[tiab] AND (arterit*[tiab] OR aorti*[tiab])
3	(temporal[tiab] OR cranial[tiab]) AND arterit*[tiab]

#	Suchfrage
4	horton*[tiab] AND disease*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	((#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.06.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Antonio AA, Santos RN, Abariga SA.** Tocilizumab for giant cell arteritis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2022(5):Cd013484. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013484.pub3>.
2. **Berti A, Cornec D, Medina Inojosa JR, Matteson EL, Murad MH.** Treatments for giant cell arteritis: meta-analysis and assessment of estimates reliability using the fragility index. Semin Arthritis Rheum 2018;48(1):77-82.
3. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Management der Großgefäßvaskulitiden; S2k Leitlinie; Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 060-007. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 11.06.2024]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-007l_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf.
4. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Management der Großgefäßvaskulitiden; S2k Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 060-007. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 11.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-007m_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf.
5. **Dua AB, Husainat NM, Kalot MA, Byram K, Springer JM, James KE, et al.** Giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of test accuracy and benefits and harms of common treatments. ACR Open Rheumatol 2021;3(7):429-441.
6. **Gérard AL, Simon-Tillaux N, Yordanov Y, Cacoub P, Tubach F, Saadoun D, et al.** Efficacy and safety of steroid-sparing treatments in giant cell arteritis according to the glucocorticoids tapering regimen: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 2021;88:96-103.
7. **Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al.** 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2020;79(1):19-30.
8. **Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al.** British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2020;59(3):e1-e23.
9. **Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al.** British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. Rheumatology (Oxford) 2020;59(3):487-494.
10. **Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al.** 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and takayasu arteritis. Arthritis Rheumatol 2021;73(8):1349-1365.

11. **Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgereit F, Cid M, Dejaco C, et al.** 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.
12. **Song GG, Lee YH.** Efficacy and safety of biological agents in patients with giant cell arteritis: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2020;58(9):504-510.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-141

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	9. Juli 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Stand der Wissenschaft Die Riesenzellarteriitis (RZA, oder <i>giant cell arteritis</i> GCA) ist in 30–50 % der Fälle mit einer Polymyalgia rheumatica (PMR) assoziiert (1); diese ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung. Menschen ab dem 50. Lebensjahr, bevorzugt Frauen, werden am häufigsten betroffen. Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist die zweithäufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die Menschen ab dem 50. Lebensjahr betrifft (bevorzugt Frauen) und typischerweise mit bilateralen Schulter-Nacken-Schmerzen, geringgradigem Fieber, Abgeschlagenheit und prolongierter morgendlicher Muskelsteifigkeit einhergeht; mitbeteiligt sind oft die Schultergelenke ohne eindeutige Synovialitis, aber mit häufigem echokardiographischem Nachweis (bis zu 80 %) einer subacromialen Bursitis. Seltener ist auch die Beckengürtelmuskulatur mitbetroffen. Im Labor finden sich typischerweise hohe Entzündungsparameter (BSG, CRP) aber keine klassischen Rheumafaktoren, ANAs oder ANCAs. Die Inzidenz steigt ab dem 50. bis zum 80. Lebensjahr an, wobei Frauen ein Lebenszeit-Inzidenzrisiko von 2,4 % und Männer eines von 1,7 % tragen. Die Diagnose wird nach den gemeinsamen EULAR/ACR-Kriterien aufgrund einer typischen Klinik in Verbindung mit erhöhten Entzündungsparametern (BSG, CRP) und dem prompten Ansprechen auf Glukokortikosteroide (GC) gestellt (2-5). Die Liste der Differenzialdiagnosen (PMR-Mimics) wird angeführt von seronegativer rheumatoider Arthritis (RA), Spondyloarthritis, Kristallarthropathien, Autoimmunmyositis, Fibromyalgie und Osteoarthritis (1). Alle PMR-Patienten müssen sorgfältig auf das Vorhandensein einer zusätzlichen Riesenzellarteriitis (RZA) der Temporalarterien (<i>M. Horton</i>), des Aortenbogens, seiner Abgangsäste und der Aorta abdominalis untersucht werden. PMR und RZA kommen in 30–40 % der Patienten gemeinsam vor und zeichnen sich durch eine ähnliche Immunpathogenese und überlappende Klinik aus, wobei die unbehandelte

RZA immer ein erhöhtes Risiko für eine akute ein- oder beidseitige Erblindung birgt. Ein RZA-Verdacht ist daher ein rheumatologisch-internistischer Notfall, der, wenn bestätigt, einen sofortigen Therapiebeginn mit hochdosierten GC erfordert.

Die RZA wird aufgrund ihrer histopathologischen Ähnlichkeit, ihrem hohen Entzündungsmuster und dem Ansprechen auf eine entzündungshemmende Therapie zusammen mit der viel selteneren Takayasu Arteritis (TA) in die Gruppe der Large Vessel Vaskulitiden (LVV) eingeordnet. Im Gegensatz zur RZA befällt die TA Frauen unter 50 Jahren mit Nikotinabusus und zeigt ein vorwiegend aortales Befallsmuster (6).

Im Labor finden sich typischerweise bei den LVV hohe Entzündungsparameter (BSG, CRP), aber keine klassischen Rheumafaktoren, ANAs oder ANCA. Die Inzidenz der RZA steigt ab dem 50. bis zum 80. Lebensjahr an. Die Klassifikationskriterien der RZA werden definiert nach dem American College of Rheumatology (ACR) (7) und umfassen:

- neu aufgetretene Kopfschmerzen
- Alter > 50 Jahre
- Schmerzhaft, verdickte A. temporalis
- BSG >50 mm/h, CRP hoch
- typische Histologie in der A. temporalis-Biopsie mit Infiltration der gesamten Gefäßwand durch Lymphozyten und Riesenzellen sowie Untergang von Elastica-Fasern

Mindestens drei der fünf Kriterien müssen für die Verdachtsdiagnose einer RZA vorhanden sein (Sensitivität 93,5 %, Spezifität 91,2 %).

Tabelle 1 listet die wesentlichen klinischen Symptome der RZA im Vergleich zur TA auf (nach (6)):

Giant Cell Arteritis	Takayasu Arteritis
neu aufgetretene Kopfschmerzen betont temporal	neu aufgetretene oder Verschlechterung einer vorbestehenden Extremitäten Claudicatio
druckschmerzhaft und verdickte A. temporalis	Puls- und Blutdruckdifferenzen, Gefäßgeräusche, Carotodynie, Angina pectoris, Myocardinfarkt, aortale und periphere Aneurysma-Bildung
Allgemeinsymptome: Gewichtsabnahme (> 2 kg), Subfebrilität, Nachtschweiß, Fatigue, Polymyalgie	Allgemeinsymptome: Gewichtsabnahme (> 2 kg), Subfebrilität, Nachtschweiß, Fatigue
Augen: Sehinderung, Amaurosis fugax, Diplopie, AION, retinale Gefäßverschlüsse	Hypertonie, z. T. seitendifferent, Synkopen, Benommenheit, TIA, Apoplex, Paresen i. B. Extremitäten
Claudicatio von Kiefer, Zunge, seltener Extremitäten-claudicatio	Augen: Sehinderung, Amaurosis fugax, Diplopie, AION, retinale Gefäßverschlüsse
Schmerzhaftes Kopfhaut, axilläre Gefäßgeräusche, Puls- und Blutdruckabschwächung i. B. der Arme	Polymyalgia, Arthralgien, Arthritis
Alter > 50 Jahre, oft mit mildem Altersdiabetes assoziiert	ausgeprägte Raucheranamnese. Alter < 50 Jahre

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Patienten mit unbehandelter, akuter RZA tragen ein hohes Risiko für transiente oder dauerhafte Visus-Störungen bis hin zu einer irreversiblen Erblindung. Deshalb gelten Patienten mit RZA-Verdacht, d. h. mit typischen Symptomen, hoher Entzündungskonstellation (CRP, ESR) und neu aufgetretenen Sehstörungen als Notfälle, die dringend in eine Klinik mit rheumatologischen, radiologischen und ophthalmologischen Fachkenntnissen – **idealerweise ein Vaskulitiszentrum** – aufgenommen werden müssen: Hier können alle erforderlichen diagnostischen Maßnahmen

(Labor, Gefäßultraschall, MRT, PET, Biopsie) parallel zu einer sofort zu beginnenden Hochdosis-Glukokortikoid(GC)-Therapie veranlasst und zeitnah koordiniert werden.

1. Die absolut entscheidende Erstlinientherapie bei den LVV, d. h. der RZA und TA sind Langzeit-GC, die als morgendliche Einmaldosis p.o. von initial 40–60 mg Prednison/Tag verabreicht werden. Im Falle einer Augenbeteiligung mit drohender Erblindung hat sich bei der RZA eine i.v. Methylprednisolon-Pulstherapie mit 250–1000 mg/Tag über drei Tage bewährt, bevor anschließend Prednison p.o. weitergegeben wird (6, 8). Für beide Krankheitsbilder werden folgende GC-Reduktionsschemata empfohlen, um die GC-Gesamtdosis wegen des erheblichen Nebenwirkungsrisikos einer Langzeit-GC-Therapie (Steroiddiabetes, Osteoporose, Cushing-Syndrom, Muskelabbau) zu minimieren: Nach Erreichen einer Remission (Rückbildung der klinischen Symptome und Normalisierung des CRP) wird eine Dosisreduktion auf 15–20 mg Prednison/Tag innerhalb von zwei bis drei Monaten angestrebt. Bei RZA-Patienten mit erhöhtem Risiko oder bereits bestehenden Komplikationen einer GC-Therapie sollte eine GC-einsparende Therapie mit Methotrexat (MTX 0,3 mg/kg/Wo 10–15 mg) begonnen werden (9). Voraussetzung für eine MTX-Therapie ist eine normale Nierenfunktion. Alternativ bietet sich eine Behandlung mit einem IL6-Rezeptor-Blocker an: entweder Tozilizumab (TCZ, 162 mg/Wo s.c. über ein Jahr) (10, 11) oder Sarilumab (SAR, 200 mg alle 2 Wo s.c.) (12–14).
2. Neuerdings gibt es auch Evidenz für ein gutes Ansprechen rezidivierender RZA-Verläufe auf eine orale Therapie mit verschiedenen Janus-Kinase(JAK)-Inhibitoren (15–18). Das Ansprechen auf JAK-Inhibitoren wurde auch nach RZA-Rezidiven unter MTX und IL6-Rezeptorblockern beobachtet. Allerdings wurden JAK-Inhibitoren bisher nur in kleinen Fallzahlen bei RZA-Rezidiven eingesetzt (15): Baricitinib (n = 10), Tofacitinib (n = 9) und Upadacitinib (n = 9). Nach einer mittleren Verlaufsbeobachtung von zwölf Monaten, zeigten 20 Patienten (57 %) ein Ansprechen, 16 Patienten (46 %) erreichten eine komplette Remission, 11 Patienten (31 %) brachen die Behandlung mit JAK-Inhibitoren wegen RZA-Rezidiv und 4 Patienten (11 %) wegen schweren Nebenwirkungen ab (Harnwegsinfekt, Herpes zoster, Leberenzymanstieg, Auftreten eines Glioblastoms) (15).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Bei bereits bestehenden GC-Nebenwirkungen (Osteoporose, Steroiddiabetes, Cushing-Syndrom, Muskelabbau, Steroidpsychose) und fehlender Nierenfunktionseinschränkung sollte ein Therapieversuch mit 10–15 mg MTX p.o. oder s.c. pro Woche bei gleichzeitiger langsamer GC-Reduktion begonnen werden. Alternativ und bei besonders hoher Entzündungsaktivität ist heute ein früher Einsatz von IL6-Rezeptorblockern wie TCZ oder SAR indiziert. Für TNF-alpha-Blocker und Rituximab sind die Daten für eine Wirksamkeit bei der RZA noch nicht überzeugend (19). Wirksamkeit wurde indessen bei der rezidivierenden RZA in ersten kleinen Fallserien für JAK-Inhibitoren berichtet. Aktuell läuft eine Phase-III-Studie mit Upadacitinib (ClinicalTrials.gov ID: NCT03725202).

Die **Versorgungspraxis in Deutschland** zeigt, dass die initiale GC-Therapie zwar oft begonnen wird, aber weder besteht Klarheit über die erforderlichen Dosishöhe, noch Kenntnis über ein langsames und adäquates Reduktionsschema mit Begleitkontrollen und obligater Osteoporoseprophylaxe. Vergessen werden unter der hohen Steroiddosis oft auch Blutzucker- und Blutlipidkontrollen. Kontrollen durch den Augenarzt (Fundusskopie) sollten bei RZA-Patienten grundsätzlich

durchgeführt werden. Obligat sind ebenfalls Ultraschall-oder MRT-Untersuchungen der beiden Carotiden und Temporalarterien sowie eine Knochendichtemessung. Erfahrungsgemäß sind Allgemeinärzte und nicht spezialisierte Internisten mit dem korrekten Management von RZA-Patienten überfordert und sind dankbar, wenn sie eine Rückkopplung mit einem **Vaskulitzentrum** oder einer erfahrenen Rheumatologiepraxis herstellen können. Die Langzeitbehandlung rezidivierender RZA-Fälle ist auch für Rheumatologen und klinische Immunologen eine Herausforderung, sowohl im Hinblick auf die korrekte GC-Dosierung, als auch auf die Auswahl und Verlaufskontrolle einer Anti-IL6-Rezeptor-Therapie und den Einsatz von JAK-Inhibitoren (20, 21).

Referenzliste:

1. Mahmood SB, Nelson E, Padniewski J, Nasr R. Polymyalgia rheumatica: An updated review. *Cleve Clin J Med* 2020; 87(9):549–56. doi: 10.3949/ccjm.87a.20008.
2. Rosenberg H, Halman S, Yadav K: Polymyalgia rheumatica. *CMAJ* 2021; 193: E1770.
3. Macchioni P, Boiardi L, Catano M, Pazzola G, Salvarani C: Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1190-1193.
4. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H et al.: 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484-492.
5. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA* 2016; 315: 2442-2458.
6. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, Boysson H de, Brouwer E et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1):19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
7. Primäre systemische Vaskulitiden: Große Gefäße. In: Peter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner U (Hrsg.). *Klinische Immunologie*. 3. Auflage; München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag 2012. S. 362–70.
8. Horvath L, Hellmich B. Therapie der Riesenzellerarteriitis und Polymyalgia rheumatica. *Z Rheumatol* 2020; 79(2):175–85. doi: 10.1007/s00393-020-00754-x.
9. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8):2789–97. doi: 10.1002/art.22754.
10. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10031):1921–7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2.
11. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377(4):317–28. doi: 10.1056/NEJMoa1613849.
12. Scott LJ. Sarilumab: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77(6):705–12. doi: 10.1007/s40265-017-0724-2.
13. Xu C, Rafique A, Potocky T, Paccaly A, Nolain P, Lu Q et al. Differential Binding of Sarilumab and Tocilizumab to IL-6Rα and Effects of Receptor Occupancy on Clinical Parameters. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(5):714–24. doi: 10.1002/jcph.1795.

14. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? *BioDrugs* 2024; 38(1):61–71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1.
15. Loricera J, Tofade T, Prieto-Peña D, Romero-Yuste S, Miguel E de, Riveros-Frutos A et al. Effectiveness of janus kinase inhibitors in relapsing giant cell arteritis in real-world clinical practice and review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2024; 26(1):116. doi: 10.1186/s13075-024-03314-9.
16. Koster MJ, Crowson CS, Giblon RE, Jaquith JM, Duarte-García A, Matteson EL et al. Baricitinib for relapsing giant cell arteritis: a prospective open-label 52-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(6):861–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221961.
17. Eriksson P, Skoglund O, Hemgren C, Sjöwall C. Clinical experience and safety of Janus kinase inhibitors in giant cell arteritis: a retrospective case series from Sweden. *Front Immunol* 2023; 14:1187584. doi: 10.3389/fimmu.2023.1187584.
18. Prigent K, Aouba A, Aide N, Boysson H de. JAK Inhibitor Effectiveness in Giant-Cell Arteritis With Large-Vessel Involvement Assessed by 18F-FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2022; 47(3):234–5. doi: 10.1097/RLU.0000000000003913.
19. Macaluso F, Marvisi C, Castrignanò P, Pipitone N, Salvarani C. Comparing treatment options for large vessel vasculitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18(8):793–805. doi: 10.1080/1744666X.2022.2092098.
20. Chu C-Q. Advances and challenges in management of large vessel vasculitis. *Rheumatol Immunol Res* 2023; 4(4):188–95. doi: 10.2478/rir-2023-0028.
21. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgereit F, Cid M, Dejaco C et al. 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. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001003.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-141

Verfasser	
Name der Institution	Sektion Rheumatologie Medizinische Klinik III Universitätsklinikum Bonn
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	17. Juni 2024

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Riesenzellarteriitis
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Indikation Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine systemische Vaskulitis, die vorwiegend große und mittlere Arterien betrifft und hauptsächlich bei Personen über 50 Jahren auftritt. Die Symptome umfassen Kopfschmerzen, Sehstörungen, Kieferclaudicatio und polymyalgische Beschwerden. Eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung sind entscheidend, um schwere Komplikationen wie Anteriore Ischämische Optikusneuropathie (AION) und Erblindung zu verhindern. Behandlungsstandard Der aktuelle Behandlungsstandard für RZA umfasst die initiale Gabe von Glukokortikoiden. Dies wird sowohl in den deutschen als auch in den europäischen Leitlinien empfohlen. Die Dosis wird schrittweise reduziert, basierend auf dem klinischen Ansprechen und den erwartbaren Nebenwirkungen. 1. Glukokortikoide: ○ Initialbehandlung: Prednisolon in einer Dosierung von 40-60 mg täglich, abhängig von der Schwere der Symptome und dem Risiko von Komplikationen. ○ Bei Vorliegen einer Augenbeteiligung im Rahmen einer Anterioren Ischämischen Optikusneuropathie (AION): Eine Hochdosis-Glukokortikoidtherapie mit intravenösem Methylprednisolon (500-1000 mg täglich für 3 -5 Tage) gefolgt von oralem Prednisolon ist indiziert, um das Risiko der Erblindung zu minimieren (Quelle: DGRh-Leitlinie, 2018; EULAR-Leitlinie, 2018). ○ Langzeittherapie: Eine schrittweise Reduktion der Glukokortikoiddosis über mehrere Monate bis im Ausnahmefall Jahre. Ziel ist die Prednisolon Dosis komplett auszuschleichen. Dabei helfen biologische DMARD Therapien, aktuell ist nur eine zugelassen.

2. Steroideinsparende Therapie:

- Bei bestimmten an Riesenzellarteriitis Erkrankten (insbesondere refraktäre oder rezidivierende Erkrankung, Vorhandensein von oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden) sollte nach individueller Abwägung eine Glukokortikoid-einsparende Therapie durchgeführt werden.
- **Biologische DMARD Therapie:** Tocilizumab, ein Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist, hat sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen, ist für die Behandlung der RZA zugelassen und wird zunehmend eingesetzt (1,2).
- **Konventionelle synthetische DMARD Therapie:** Methotrexat kann als Alternative zur Therapie mit Tocilizumab eingesetzt werden.

Versorgungspraxis in Deutschland

In Deutschland erfolgt die Behandlung von RZA überwiegend durch Rheumatologen, die Behandlung der Augenbeteiligung bei RZA (anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), retinaler Arterienverschluss) durch Augenärzte. Die initiale Verdachtsdiagnose wird häufig durch Hausärzte oder Internisten gestellt, dann erfolgt die Vorstellung beim Rheumatologen. Am besten möglichst zeitnah im Rahmen einer Fast-Track Sprechstunde.

1. **Diagnosestellung:** Die Diagnose basiert auf einer Kombination klinischer Kriterien, Bildgebung (Ultraschall, MRT, PET/CT) und gegebenenfalls einer Biopsie der betroffenen Arterie (heute eher unüblich).
2. **Therapie:** Die initiale Behandlung mit Glukokortikoiden wird in der Regel zügig eingeleitet, oft bevor eine definitive Diagnose durch Biopsie gesichert ist, um das Risiko schwerer Komplikationen zu minimieren.
3. **Langzeitbetreuung:** Patienten werden regelmäßig durch Rheumatologen überwacht, um Rezidive frühzeitig zu erkennen und die Glukokortikoiddosis und ggf. die DMARD Therapie entsprechend anzupassen. Zudem erfolgt je nach Patient und Krankheitsverlauf auch eine bildgebende Überwachung, um ein Aortenaneurysma als Spätkomplikation zu erkennen, dies kann, was die abdominelle Aorta betrifft sonographisch, für die thorakale Aorta mittels MRT erfolgen. Alternativ kann wie in den EULAR Empfehlungen zur Bildgebung bei der RZA spezifiziert auch mittels CT oder PET/CT erfolgen.

Schlussfolgerung

Die Behandlung der Riesenzellarteriitis basiert auf einer schnellen und effektiven Kontrolle der Entzündungsreaktion durch Glukokortikoide. Bei Patienten mit Rezidiven oder Nebenwirkungen wird eine zusätzliche immunsuppressive Therapie, einschließlich der zugelassenen Biologikum Therapie mit Tocilizumab, empfohlen. Insbesondere bei Vorliegen einer Anterioren Ischämischen Optikusneuropathie (AION) ist eine Hochdosis-Glukokortikoidtherapie indiziert, um das Risiko der Erblindung zu minimieren. Die Versorgungspraxis in Deutschland orientiert sich an etablierten Leitlinien, die regelmäßige Überwachung und Anpassung der Therapie vorsehen, um optimale Behandlungsergebnisse zu erzielen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei Riesenzellarteriitis (RZA)

Bei der Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) gibt es mehrere Kriterien, die regelmäßig berücksichtigt werden, um die geeignete Therapieform und -intensität zu bestimmen:

1. Schwere der Erkrankung und Organkomplikationen:

- **Kriterien:** Vorliegen schwerer Symptome und Organbeteiligungen wie Anteriore Ischämische Optikusneuropathie (AION), die potenziell erblindend sein können, oder systemische Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust.
- **Therapieoptionen:** Hochdosis-Glukokortikoidtherapie mit intravenösem Methylprednisolon (250-1000 mg täglich für 3 Tage) gefolgt von oralem Prednisolon (40-60 mg täglich) wird empfohlen, um das Risiko der Erblindung zu minimieren.

2. Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie:

- **Kriterien:** Anpassung der Dauer und Dosierung der Glukokortikoidtherapie, um Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen zu minimieren.
- **Therapieoptionen:** Biologika wie Tocilizumab können bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten eingesetzt werden. MTX ist eine Alternative.

3. Rezidivierende oder refraktäre RZA:

- **Kriterien:** Rezidive trotz hochdosierter Glukokortikoide oder Nichtansprechen auf die Standardtherapie.
- **Therapieoptionen:** Tocilizumab als etablierte Behandlungsoption bei refraktärer oder rezidivierender RZA. MTX kann als Alternative eingesetzt werden.

Begründung der Ausführungen

Die Anpassung der Therapie basierend auf individuellen Patientenkriterien verbessert die Prognose und reduziert die Belastung durch Therapie-Nebenwirkungen. Die Leitlinien der DGRh und EULAR bieten klare Empfehlungen für die Anpassung der Therapie auf Basis dieser Kriterien.

Referenzen

1. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):

- Schirmer JH et al. S2k-Leitlinie (Kurzfassung): Management der Großgefäßvaskulitiden [S2k guidelines (executive summary): management of large-vessel vasculitis]. Z Rheumatol. 2020 Nov;79(9):937-942. German. doi: 10.1007/s00393-020-00894-0. PMID: 33156418.

2. Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR):

- Hellmich B et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270110.