

**Diplomarbeit**

**Retrospektive Analyse zum kardiovaskulären  
Outcome bei Takayasu-Arteriitis**

eingereicht von

**Michael Winter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin**

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von Betreuer\*innen

Univ.-Ass. Priv.Doiz. Dr.med.univ. Franz Hafner und

FA Priv. Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Philipp Jud

Graz, 25.11.2024

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

*Graz, am 25.11.2024*

*Michael Winter eh.*

## Danksagungen

Ich möchte mich bei meinen Betreuern Univ.-Ass. Priv. Doz. Dr. med. univ. Franz Hafner und FA Priv. Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Philipp Jud bedanken. Ohne deren tatkräftige Unterstützung wäre die Erstellung meiner Diplomarbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt des Weiteren meiner Familie für die vielen Stunden an Unterstützung und Aufmunterungen. Ihr habt euch immer alles geduldig angehört, und nicht nur einmal. Ohne die Unterstützung meiner Eltern hätte ich diesen Weg nicht gehen können, deshalb bin ich euch unendlich dankbar.

Schlussendlich danke ich meiner Frau, die immer geduldig an meiner Seite gestanden ist, mich ausgehalten hat, mir stets eine Hilfe war und mir die Kraft gegeben hat, weiterzumachen.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Takayasu-Arteriitis ist eine seltene chronische Erkrankung bei der es zu einer autoimmun vermittelten Entzündung der Aorta und anderer großer Arterien kommt. Sie kommt weltweit vor und betrifft hauptsächlich jüngere Frauen. Kardiovaskuläre Komplikationen treten häufig auf. In der Diagnostik und im Monitoring der Erkrankung spielen bildgebende Verfahren eine große Rolle, für die Erkrankung spezifische laborchemische Parameter sind nicht bekannt. Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation prognostischer Parameter zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Datenanalyse aller Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis, welche im Zeitraum von 2000-2022 an der klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin des LKH-Graz in Behandlung waren, durchgeführt. Die Assoziationen zwischen dem kardiovaskulären Outcome und verschiedener Parameter zum Diagnosezeitpunkt wurden untersucht.

**Ergebnisse:** 32 Patient\*innen wurden eingeschlossen. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 5,4:1 und das durchschnittliche Alter bei Diagnose war 40 ( $\pm$  13) Jahre. Im Beobachtungszeitraum entwickelten 40,6% der Patient\*innen eine arterielle Hypertonie, 15,6% eine koronare Herzerkrankung, 12,5% eine peripher arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität und 3,1% einen Insult/eine transitorisch ischämische Attacke. Der Tod trat bei 9,4% der Patient\*innen ein, 3,1% starben aufgrund von kardiovaskulären Komplikationen. 53,1% der Patient\*innen zeigten mindestens einen Krankheitsrelapse. Es zeigten sich Assoziationen zwischen dem initialen Einsatz einer Hochdosis-Kortison-Therapie und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ( $p=0,032$ ), zwischen dem Tod und einem vorbekannten arteriellen Hypertonus ( $p=0,037$ ) sowie einer vorbekannten Niereninsuffizienz ( $p=0,023$ ), zwischen einem vorbekannten Diabetes mellitus und dem kardiovaskulären Tod ( $p=0,037$ ) sowie zwischen einer initialen Blutsenkungsgeschwindigkeit  $>40$  mm/h und der häufigeren Durchführung von revaskularisierenden Eingriffen ( $p=0,039$ ).

**Schlussfolgerung:** Die epidemiologischen Ergebnisse waren zum Großteil mit der bisherigen Literatur vergleichbar. Es konnten mehrere Prädiktoren für den Verlauf und das Auftreten von kardiovaskuläre Komplikationen bei Takayasu-Arteriitis nachgewiesen werden.

## Abstract

**Introduction:** Takayasu-Arteritis is a rare chronic autoimmune vasculitis with involvement of the aorta and other large arteries. It occurs worldwide and mostly affects younger women. It often leads to cardiovascular complications. An important part in the diagnosis and the monitoring of the disease is imaging, specific laboratory parameters are unknown. The goal of this thesis is the identification of possible prognostic parameters regarding the cardiovascular risk of patients with Takayasu-Arteritis.

**Methods:** A retrospective data analysis was conducted, which included all patients with Takayasu-Arteritis who were treated at the department of Angiology of the Medical University of Graz from 2000-2022. The association between several parameters at the time of diagnosis and the cardiovascular outcome was examined.

**Results:** 32 patients were included. The ratio of women to men was 5,4:1 and the mean age at diagnosis was 40 ( $\pm$  13) years. During follow-up, 40,6% of patients developed arterial hypertension, 15,6% coronary heart disease, 12,5% peripheral artery disease of the lower extremity and 3,1% strokes/transient ischemic attacks. 9,4% of patients died, 3,1% died due to cardiovascular causes. 53,1% experienced a disease relapse. There were associations between the initial use of a high dose glucocorticoid therapy and the development of arterial hypertension ( $p=0,032$ ), between previously known arterial hypertension and death during follow-up ( $p=0,037$ ), between previously known chronic kidney disease and death during follow-up ( $p=0,023$ ), between previously known diabetes mellitus and death from cardiovascular causes ( $p=0,037$ ) and between an initial erythrocyte sedimentation rate  $>40$  mm/h and a more frequent use of procedures for revascularization ( $p=0,039$ ).

**Conclusion:** The epidemiological results were mostly comparable to literature. Several predictors for the disease progression and cardiovascular complications in patients with Takayasu-Arteritis were identified.

## **Angaben von bereits erfolgen Veröffentlichungen**

Bislang sind keine Veröffentlichungen erfolgt.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	I
Zusammenfassung .....	II
Abstract .....	IV
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen .....	V
Inhaltsverzeichnis .....	VI
Abkürzungen und deren Erklärung .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	X
Tabellenverzeichnis .....	XI
1 Einleitung .....	1
1.1 Krankheitsdefinition .....	1
1.2 Epidemiologie .....	1
1.3 Pathogenese/Genetik .....	4
1.3.1 Grundlagen .....	4
1.3.2 Morphologie .....	4
1.3.3 Zelluläre Prozesse .....	6
1.3.4 Humorale Prozesse und Autoantikörper .....	9
1.3.5 Systemische Prozesse .....	10
1.3.6 Gene .....	11
1.3.7 Ätiologie .....	12
1.4 Klinische Präsentation .....	14
1.5 Diagnostik .....	23
1.5.1 Bildgebung .....	26
1.5.2 Laborchemische Parameter .....	30
1.6 Therapie .....	31
1.7 Prognostische Faktoren .....	40
2 Material und Methoden .....	42
2.1 Patient*innenauswahl .....	42
2.2 Datenerhebung .....	42
2.3 Erhobene Parameter .....	42
2.4 Statistische Auswertung .....	44
3 Ergebnisse .....	45
3.1 Patient*innencharakteristika .....	45
3.2 Initiale Präsentation .....	47
3.3 Diagnostik .....	49
3.4 Behandlung .....	50
3.5 Kardiovaskuläres Outcome .....	52
3.6 Relapse .....	54
3.7 Assoziationen zum kardiovaskulären Outcome .....	54
4 Diskussion .....	58
5 Literaturverzeichnis .....	67

## Abkürzungen und deren Erklärung

18F-FDG	18F-Fluordesoxyglukose
4-1BB/4-1BBL	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 9 complex
Aae	Arteriae
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AKI	Akute Nierenschädigung
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper
aPL	Anti-Phospholipid-Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
ATII	Angiotensin II
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C3	Komplementfaktor 3
C4	Komplementfaktor 4
CCL2	CC-Chemokin-Ligand-2
CD4	Cluster of differentiation 4
CD8	Cluster of differentiation 8
CRP	C-reaktives Protein
CT-A	Computertomografie-Angiografie
cTAK	Child-onset Takayasu-Arteriitis
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EPCR	Endothelial protein C receptor
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
Fas/FasL	Apoptosis antigen/ligand complex
FCDS	Farbkodierte Duplexsonografie
FUO	Fieber unklarer Genese

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
hHSP	Humanes Hitzeschockprotein
HLA-DR	Humanes Leukozytenantigen des DR-Isotyps
HSP	Hitzeschockprotein
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
IMT	Intima-Media-Thickness
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LILRA3	Leukocyte immunoglobulin-like receptor A3
LILRB3	Leukocyte immunoglobulin-like receptor B3
MCI	Myokardinfarkt
MHC	Major histocompatibility complex
mHSP	Mykobakterien-induziertes Hitzeschockprotein
MICA/NKG2D	MHC class I chain-related sequence A/killer cell lectin-like receptor K1 complex
MMA	Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MR-A	Magnetresonanz-Angiografie
MRT	Magnetresonanztomographien
NAST	Nierenarterienstenose
NINS	Niereninsuffizienz
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OE	Obere Extremität
PAE	Pulmonalarterienembolie
pAVK	Peripher arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet Derived Growth Factor

PET-CT	Positronenemissionstomographien
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PTX3	Pentraxin 3
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RCT	Randomized controlled trial
RPS9	Ribosomal Protein S9
SD	Standardabweichung
SR-BI	Scavenger receptor class B type 1
TCR	T-Zell Rezeptor
Th17-Zellen	Typ-17-T-Helferzellen
Th1-Zellen	Typ-1-T-Helferzellen
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TNFi	Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Inhibitor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Untere Extremität
vAVK	Viszerale arterielle Verschlusskrankheit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
$\beta$ 2GPI	Anti- $\beta$ 2 Glycoprotein I

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich histologischer Präparate zwischen Takayasu-Arteriitis (A) und Riesenzellarteriitis (B). Entnommen aus Watanabe et al. (28) .....	5
Abbildung 2: Präparat der Aorta abdominalis mit Intimahyperplasie, extensiver Fibrose der Adventitia und Stenose distal der Arteriae renales bei Takayasu-Arteriitis. Entnommen aus Vaideeswar et al. (32).....	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung der pathogenetischen Prozesse bei Takayasu-Arteriitis. Entnommen aus Arnaud et al. (36) .....	10
Abbildung 4: Stenose der linken Arteria subclavia in der CTA bei Takayasu-Arteriitis. Entnommen Watanabe et al. (28).....	15
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Hata-Klassifikation. Entnommen aus Clemente et al. (62).....	16
Abbildung 6: Algorithmus zur medikamentösen Behandlung der Takayasu-Arteriitis. Entnommen aus Hellmich et al. (110).....	38
Abbildung 7: Häufigkeiten von Pathologien bei der klinischen und bildgebenden Erstdiagnostik von Patienten mit Takayasu-Arteriitis.....	49
Abbildung 8: A) Glukokortikoiddosis am Tag des Nachweises einer Takayasu-Arteriitis, B) Kumulative Glukokortikoiddosis während des stationären Aufenthaltes, C) Gesamte Glukokortikoiddosis im Beobachtungszeitraum .....	52

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz der Takayasu-Arteriitis in verschiedenen Ländern .....	1
Tabelle 2: Prävalenz der Takayasu-Arteriitis in verschiedenen Ländern .....	2
Tabelle 3: Häufigkeit der Arterienbeteiligung bei Takayasu-Arteriitis .....	17
Tabelle 4: Kriterien nach Sharma et al. (106).....	23
Tabelle 5: Klassifikationskriterien der ACR/EULAR aus 2022 (107).....	24
Tabelle 6: Erhobene anamnestische Parameter .....	43
Tabelle 7: Erhobene diagnostische Parameter.....	43
Tabelle 8: Erhobene Parameter der initialen Therapie .....	43
Tabelle 9: Erhobene Parameter der Nachbeobachtung .....	43
Tabelle 10: Anamnestisch bekannte Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patient*innen mit Takayasu-Arteriitis.....	45
Tabelle 11: Vorbestehende Dauermedikation der Patient*innen mit Takayasu-Arteriitis .....	46
Tabelle 12: Initiale Symptome der Patient*innen mit Takayasu-Arteriitis .....	47
Tabelle 13: Fehlende Pulse im Pulsstatus der Patient*innen mit Takayasu-Arteriitis .....	48
Tabelle 14: Laborparameter bei Erstvorstellung.....	50
Tabelle 15: Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen während des Beobachtungszeitraums.....	53
Tabelle 16: Häufigkeit der laborchemischen Veränderungen bei Patient*innen mit Erstrelapse .....	54
Tabelle 17: Assoziation zwischen Tod, kardiovaskulären Tod, kardiovaskulären Ereignissen, Eingriff zur Revaskularisation und dem jeweiligen Parameter .....	55
Tabelle 18: Assoziation zwischen den neu aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen und dem jeweiligen Parameter.....	56
Tabelle 19: Assoziation zwischen der medikamentösen Therapie bei Entlassung und neu aufgetretenen kardiovaskulären Risikofaktoren.....	57
Tabelle 20: Assoziation zwischen dem Auftreten eines Relapse, Major-Relapse, Minor-Relapse und dem jeweiligen Parameter.....	57

# 1 Einleitung

## 1.1 Krankheitsdefinition

Die Takayasu-Arteriitis ist eine chronische, autoimmune Großgefäßvaskulitis, bei der es sehr häufig zu einer granulomatösen Entzündung der Aorta und deren abgehenden Ästen kommt. Sie ist im Allgemeinen eine sehr seltene Erkrankung und tritt in der Regel vor dem 50. Lebensjahr auf, wobei geografische Unterschiede vorliegen. Frauen sind neunmal häufiger betroffen als Männer. (1,2) Durch die vaskuläre Entzündungsreaktion kann es zur Entwicklung von Stenosen und Okklusionen von Arterien kommen. Im weiteren Verlauf ist auch die Entwicklung von Aneurysmen möglich. (3) Zusätzlich sind oft nicht spezifische Entzündungszeichen zu beobachten, wie Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust und Fieber. (4)

## 1.2 Epidemiologie

Die Takayasu-Arteriitis ist eine sehr seltene Erkrankung, weshalb die Datenlage bezüglich der Epidemiologie limitiert ist. Sie tritt weltweit auf, wobei eine Häufung in Populationen Asiens vermutet wird, da aus dieser Region höhere Prävalenz- und Inzidenzzahlen stammen. (2) In Tabelle 1 ist die Inzidenz der Takayasu-Arteriitis in der Bevölkerung verschiedener Ländern aufgelistet. Die Daten stammen aus verschiedenen Einzelstudie, welche die Inzidenz in einzelnen Ländern untersucht haben. (5-16) In Tabelle 2 ist die Prävalenz der Takayasu-Arteriitis nach einzelnen Ländern aufgelistet. (6-8,12,13,15-17)

*Tabelle 1: Inzidenz der Takayasu-Arteriitis in verschiedenen Ländern*

Inzidenz (Neuerkrankungen pro Million Einwohner pro Jahr)	
Japan	1-2
Kuwait	2,2
China (Shanghai)	2,33
Dänemark	0,4
Deutschland	0,4-1

Litauen	1,3
Spanien	1,1
Großbritannien	0,8
Schweden	0,7
Norwegen	1,4-1,5
Türkei	1,1- 3,4

*Tabelle 2: Prävalenz der Takayasu-Arteriitis in verschiedenen Ländern*

Prävalenz (Erkrankte pro Million Einwohner)	
Japan	40
Kuwait	7,8
China (Shanghai)	7,01
Großbritannien	4,7- 7,1
Dänemark	8
Schweden	6,4
Norwegen	22- 25,2
Türkei	14,7- 33

Die bis dato höchste Prävalenz in einem nordeuropäischen Land wurde in einer norwegischen Studie aus dem Jahre 2016 mit 22-25,2 pro Million Einwohner festgestellt. (14) Jene nachgewiesene hohe Prävalenz könnte unter Umständen mit Fortschritten in der Diagnostik, wie dem zunehmenden Einsatz von Magnetresonanztomographien (MRT) und Positronenemissionstomographien (PET-CT) erklärt werden, da sich auch die Inzidenz in der zweiten Hälfte der Studienzeit verdoppelte, obwohl sich die Studienpopulation in ihrer Zusammensetzung nicht sonderlich veränderte. Die Unterschiede der Inzidenz und Prävalenz zwischen den Studien kann durch geographische und genetische Unterschiede der Populationen in den untersuchten Länder, aber auch durch Unterschiede im Studiendesign, in der Erfahrung der Ärzte in der Diagnostik dieser Erkrankung sowie im Zugang zu zuverlässigen Diagnosemöglichkeiten erklärt werden. (2)

Scheinbar ist das Risiko an einer Takayasu-Arteriitis zu erkranken stark vom ethnischen Hintergrund der Person abhängig. So weisen Norweger eine Inzidenz von 1,2 pro Million Einwohner und Jahr und eine Prävalenz von 22 pro Million Einwohner auf. Aus West- und Zentralasien stammende Personen weisen eine Inzidenz von 6,4 pro Million Einwohner und Jahr und eine Prävalenz von 70,9 auf. Aus (Sub-Sahara) Afrika stammende Personen weisen eine Inzidenz von 13,1 pro Million Einwohner und Jahr und eine Prävalenz von 108,3 pro Million Einwohner auf. (14)

Frauen sind von einer Takayasu-Arteriitis besonders häufig betroffen. Es zeigen sich allerdings starke geographische Unterschiede im Geschlechterverhältnis der Betroffenen. So wird ein sehr ausgeprägter Unterschied im Verhältnis von Frauen zu Männern in der Türkei mit 12:1 und in Norwegen mit 11:1 angegeben. (14,15) In Japan wurde ein Verhältnis von 9:1, im Iran von 3:1, in Frankreich von 5:1 und in China von 1,8:1 festgestellt. (5,7,18,19) Die Takayasu-Arteriitis betrifft tendenziell eher jüngere Patient\*innen. Der Erkrankungspeak liegt zwischen 20 und 30 Jahren. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr war früher Teil einiger Krankheitskriterien, wobei neuere Studien zeigen, dass der Erkrankungsbeginn in 9-32% der Fälle und die Diagnosestellung in 15-71% der Fälle nach dem 40. Lebensjahr stattfindet. (2) Selbst ein Erkrankungsbeginn nach dem 50. Lebensjahr wurde in Italien in 10,7%, in Norwegen 13% und in Frankreich in 18% der Fälle festgestellt. (14,19,20) Auch das durchschnittliche Alter beim Erkrankungsbeginn unterliegt Schwankungen. So zeigen Patient\*innen aus Norwegen, je nach Herkunft, Unterschiede im Alter beim Erkrankungsbeginn. Das durchschnittliche Alter beim Erkrankungsbeginn beträgt bei Norweger 32,3 Jahre, bei Personen asiatischer Herkunft sind es hingegen 20,6 Jahre und bei Personen afrikanischer Herkunft sogar 19,3 Jahre. (14) Eine Studie aus Japan zeigte auch Unterschiede im Alter bei Erkrankungsbeginn zwischen Männern und Frauen. So beträgt das mediane Alter beim Erkrankungsbeginn bei Frauen 34 Jahre und bei Männern 43,5 Jahre. (21)

Die Takayasu-Arteriitis ist die häufigste Großgefäßvaskulitis bei Kindern und wird in diesem Fall als Child-onset Takayasu-Arteriitis bezeichnet (cTAK). (22) Die Inzidenz von cTAK beträgt 0,4 pro Million Einwohner pro Jahr, die Prävalenz beträgt 0,4-6,3 pro Million Einwohner. (22,23) Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Betroffenen beträgt etwa 2,5:1. Der Erkrankungspeak bei Kindern liegt bei einem

Alter von 12 Jahren. (22,24) In der Literatur werden gelegentlich sehr junge Patient\*innen zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns beschrieben. Beispielsweise ist die jüngste Person in einer Studie zu cTAK aus dem Jahre 2015 1,3 Jahre und in einer Studie aus dem Jahr 2014 ein Jahr alt gewesen. (25,26)

## **1.3 Pathogenese/Genetik**

### **1.3.1 Grundlagen**

Die Takayasu-Arteriitis wird neben der Riesenzellarteriitis zu den Großgefäßvaskulitiden gezählt. Beide Vaskulitiden besitzen einen ausgeprägten Tropismus für große und mittelgroße Arterien und betreffen bevorzugt die Aorta und deren Abgangsgefäße. (27,28) Das Gewebe der Gefäßwände der Aorta und deren großen Äste ist immunprivilegiert und kann unter normalen Umständen nicht von Zellen des Immunsystems infiltriert werden. Somit wäre es unter physiologischen Zuständen vor Entzündungen geschützt. (29) Durch eine Störung dieser immunologischen Barriere können aber Zellen des Immunsystems, wie CD4+ T-Zellen, Monozyten und Makrophagen, über die Vasa vasorum der Adventitia in die Gefäßwände einwandern, wodurch diese anfällig für Entzündungen werden.

### **1.3.2 Morphologie**

Bei der Entzündung sind alle Wandschichten involviert. Entzündliche Infiltrate und Granulombildung kommen vorwiegend in der Adventitia und der Media vor. Bei der Intima kommt es in der Regel zu einer Hyperplasie. (30) Entzündungsbedingt kommt es in der Gefäßwand zu maladaptiven Reparaturprozessen an denen Stromazellen wie Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Fibroblasten beteiligt sind, wodurch es zu Schäden an der Lamina, einer Intimahyperplasie und zur Fibrose kommt. In die Intima eingewanderte glatte Muskelzellen proliferieren und bilden extrazelluläre Matrixproteine, wodurch die Intima verdickt und in weiterer Folge das Lumen eingeengt wird. (27) Die im Zuge der Entzündung entstehenden Veränderungen der Gefäßwand werden als Remodeling bezeichnet. (31) Im Vergleich zu anderen Vaskulitiden, im Besonderen der Riesenzellarteriitis, zeichnet sich die Takayasu-Arteriitis durch eine ausgeprägtere Fibrose der Adventitia bei gleichzeitig geringerer Intimahyperplasie aus. (32) In Abbildung 1 sind histologische

Präparate der Aorta von Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis und Riesenzellararteriitis dargestellt, in denen die unterschiedlich veränderten Wandschichten gut sichtbar sind.

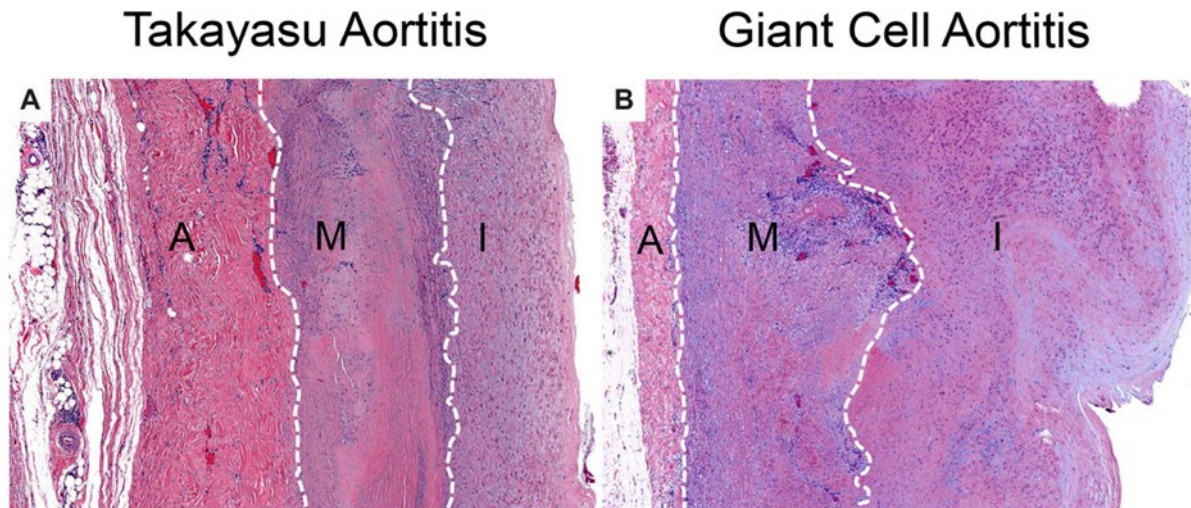


Abbildung 1: Vergleich histologischer Präparate zwischen Takayasu-Arteriitis (A) und Riesenzellararteriitis (B). Entnommen aus Watanabe et al. (28)

Histologisch kann zwischen einer Phase der akuten Entzündung und der Phase der chronischen Fibrose unterschieden werden. (32) Die Entzündung beginnt um die Vasa vasorum und am Übergang der Media zur Adventitia und zeichnet sich durch ein mononukleares Infiltrat aus, welches sich aus CD4+/CD8+ Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen zusammensetzt. Die Entzündung breitet sich mit der Zeit aus und betrifft alle drei Wandschichten. In der Media kann oftmals die Bildung von granulomatösen Läsionen beobachtet werden. Dabei werden nekrotische Teile der glatten Muskulatur von Riesenzellen eingeschlossen. Weiters kommt es zu einer Degeneration der elastischen Fasern der Media. (33) In histologischen Präparaten werden mehrkernige Riesenzellen beschrieben, welche Teile der elastischen Lamina phagozytieren. (34) Durch den Verlust der elastischen Fasern und der glatten Muskulatur im Zuge von fulminanten Entzündungen kann es zur Bildung von Aneurysmen kommen. (33)

In der chronischen Phase der Entzündung findet durch die Zellproliferation ein fibrotischer Umbau und eine progrediente Zunahme der Wanddicke statt. (32) Diese Phase ist durch die reaktive Fibrose und Proliferation der Endothelzellen, wie auch durch Neovaskularisationen am Übergang der Intima zur Media und einer Thrombusbildung charakterisiert. (33) In dieser Phase treten die ischämischen

Symptome aufgrund von Okklusionen und Stenosen der Gefäße auf. (32) Während die abgehenden Äste der Aorta eher von Stenosen betroffen sind, entstehen an Aorta eher aneurysmatische Läsionen. (31) Beide Phasen treten nicht ausschließlich nacheinander auf und können an unterschiedlichen Lokationen auch zeitgleich im Patient\*innen vorliegen. (32) In Abbildung 2 sind der fibrotische Umbau und stenotische Veränderungen am Präparat der Aorta einer Patient\*in mit Takayasu-Arteriitis zu sehen.

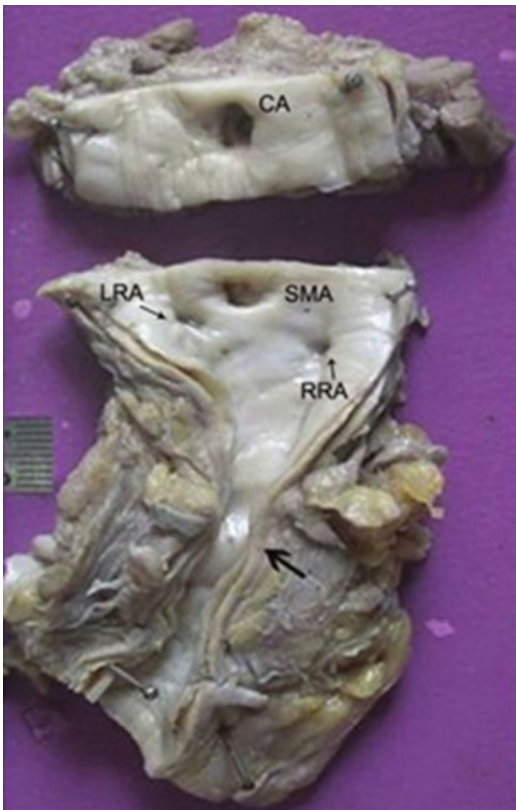


Abbildung 2: Präparat der Aorta abdominalis mit Intimahyperplasie, extensiver Fibrose der Adventitia und Stenose distal der Arteriae renales bei Takayasu-Arteriitis. Entnommen aus Vaideeswar et al. (32)

### 1.3.3 Zelluläre Prozesse

CD4+ T-Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Induktion und Erhaltung von Entzündungsreaktionen. (31) Bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis differenzieren sich CD4+ T-Zellen vermehrt zu Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) produzierenden Th1-Zellen und zu IL-17-produzierenden Th17-Zellen. (35) Das von den Th1-Zellen gebildete IFN- $\gamma$  begünstigt die Formation von Granulomen und die Bildung von Riesenzellen. Durch IFN- $\gamma$  werden Makrophagen aktiviert, welche Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF)

ausschütten. Durch VEGF werden vermehrt Neovaskularisationen gebildet und durch PDGF die Migration von glatten Muskelzellen und die Hyperplasie der Intima begünstigt. (36) Th17-Zellen und natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) sind in Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis signifikant erhöht. (37) Unter einer Therapie mit Glukokortikoiden wird die Funktion von Th17-Zellen inhibiert, nicht aber die von Th1-Zellen. Das Zusammenwirken beider Zellpopulationen scheint somit in der Pathogenese der Takayasu-Arteriitis eine Rolle zu spielen. (36) Auch ist die Anzahl an CD8+ T-Zellen bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis im Gegensatz zu Patient\*innen mit Riesenzellerteriitis erhöht, wobei die Veränderung in aktiven Phasen der Erkrankung am deutlichsten ist. (38)

Neben CD4+ und CD8+ Zellen wird das Gewebe der Aortenwand auch von Monozyten, Neutrophilen, NK-Zellen und  $\gamma\delta$  T-Zellen infiltriert. NK-Zellen,  $\gamma\delta$  T-Zellen und CD8+ Zellen im Speziellen zeigen eine zytotoxische Aktivität indem sie Perforin an den Oberflächen von vaskulären Zellen freisetzen und so vaskuläre Schäden auslösen. (39) Apoptotische Zellen in der Gefäßwand können sowohl in inflammatorischen als auch in nicht inflammatorischen Bereichen nachgewiesen werden. (40) Die Apoptose wird neben der Ausschüttung von Perforin noch durch andere Mechanismen ausgelöst. So wird beschrieben, dass die Signaltransduktionswege über den Tumor necrosis factor ligand superfamily member 9 Komplex (4-1BB/4-1BBL), den Apoptosis antigen/ligand Komplex (Fas/FasL) und den MHC class I chain-related sequence A/killer cell lectin-like receptor K1 Komplex (MICA/NKG2D) ebenfalls eine wichtige Rolle in der Schädigung des Aortengewebes von Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis spielen. (41)

Humanes Leukozytenantigen des DR-Isotyps (HLA-DR) wird zur Präsentation von Antigenen genutzt, kann auf CD4+ und CD8+ T-Zellen gefunden werden und ist ein Marker für deren Aktivierung. Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis zeigen vermehrt eine Expression von HLA-DR auf CD4+ und CD8+ T-Zellen. (42) Die T-Lymphozyten scheinen gegen aortale Antigene sensitiviert zu sein und sind oligoklonal, was auf eine antigeninduzierte Proliferation hinweist. (33) Der T-Zell Rezeptor (TCR) wird zur Erkennung von Antigenen an T-Lymphozyten benötigt, welche mittels Major Histocompatibility Complex (MHC) präsentiert werden. Eine Studie hat die Expressierung der TCR bei T-Zellen in Takayasu-Arteriitis untersucht. Dabei nutzen infiltrierende T-Zellen nur eine begrenzte Anzahl ihrer TCR-Gene, was

impliziert, dass ein spezifisches Antigen in der Gefäßwand und insbesondere der Vasa vasorum als Ziel dient. (37)

Interleukin (IL) 6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches hauptsächlich von aktivierten Monozyten, Makrophagen und T-Zellen synthetisiert wird. Es erhöht die Zytotoxizität von T-Zellen, aktiviert NK-Zellen und B-Zellen, erhöht die Proliferation von Fibroblasten und die Synthese von Akut-Phase-Proteinen. Das Protein „regulated on activation, normal T cell expressed and secreted“ (RANTES) und IL-8 sind Zytokine, welche die Einwanderung von Monozyten und anderen Leukozyten in Gewebe anregen. Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis zeigen erhöhte Serumkonzentrationen von IL-6, RANTES und IL-8. (36) IL-6 und RANTES erhöhen die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) durch infiltrierende mononukleäre Zellen und glatte Muskelzellen in den Gefäßwänden. MMPs enthalten Zink, sind proteolytisch und bauen Kollagene und Elastin in Arterienwänden ab. MMP-2, MMP-3 und im Besonderen MMP-9 sind im Serum von Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis erhöht. MMPs sind auch in anderen die Arterien betreffende Erkrankungen involviert. Im Serum von Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis lassen sich zudem erhöhte Werte von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3, IL-4 und IL-12 nachweisen. (33,36,43) TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  aktivieren Endothelzellen, welche über die Expressierung von Adhäsionsmolekülen und die Ausschüttung von Chemokinen das Einwandern von Leukozyten in die Gefäßwand begünstigen. Sie steigern des Weiteren die zytotoxische Aktivität der infiltrierenden Leukozyten. Zusätzlich greifen die Zytokine TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 und IL-12 in die humorale Immunabwehr ein und fördern die Bildung von verschiedenen Autoantikörpern, welche in Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis nachgewiesen werden konnten. (44) IL-2 wirkt stimulierend auf die Proliferation von T-Zellen und kann somit eine Immunantwort verstärken. Andererseits beeinflusst es die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen, welche wiederum autoimmunen Prozessen entgegenwirken. (45) IL-3 wirken auf die Hämatopoese ein und begünstigt die Bildung von Leukozyten. Es spielt außerdem eine wichtige Rolle in entzündlichen Prozessen. (46)

### **1.3.4 Humorale Prozesse und Autoantikörper**

In histologischen Präparaten von Läsionen können Immunglobulin G (IgG) und M (IgM) nachgewiesen werden. Dies deutet auf eine mögliche Rolle von Autoantikörpern in der Pathogenese der Takayasu-Arteriitis hin. (47) Weiters gibt es Hinweise, dass Endothelzellen in der Pathogenese der Takayasu-Arteriitis involviert sind. Eine Studie beschreibt Autoantikörper gegen Endothelzellen, welche sich gegen endothelial protein C receptor (EPCR) und scavenger receptor class B type 1 (SR-BI) richten. Diese Proteine haben anti-entzündliche Eigenschaften und wirken einer Aktivierung des Endothels entgegen. Die Autoantikörper könnten somit das Einwandern von Entzündungszellen und vaskuläre Entzündungen begünstigen. (48) Antikörper gegen Endothelzellen können zur vaskulären Dysfunktion führen, indem sie die Bildung von endothelialen Adhäsionsmolekülen und Zytokinen und die Apoptose begünstigen. (49) Auch ist eine Assoziation zwischen der Takayasu-Arteriitis und dem Vorhandensein von Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper (ANCA) und Anti-Phospholipid-Antikörper (aPL) bekannt. Cardiolipin-Antikörper und  $\beta$ 2 Glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI) Antikörper sind bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis im Vergleich zu Gesunden deutlich erhöht. Anti-Annexin V Antikörper werden vermehrt in Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis nachgewiesen und können die Apoptose von Endothelzellen auslösen. Der Titer scheint auch mit der Aktivität der Krankheit zu korrelieren. (33) In Abbildung 3 sind einige der humoralen und zellulären Prozesse in der Genese der vaskulären Entzündung schematisch dargestellt.

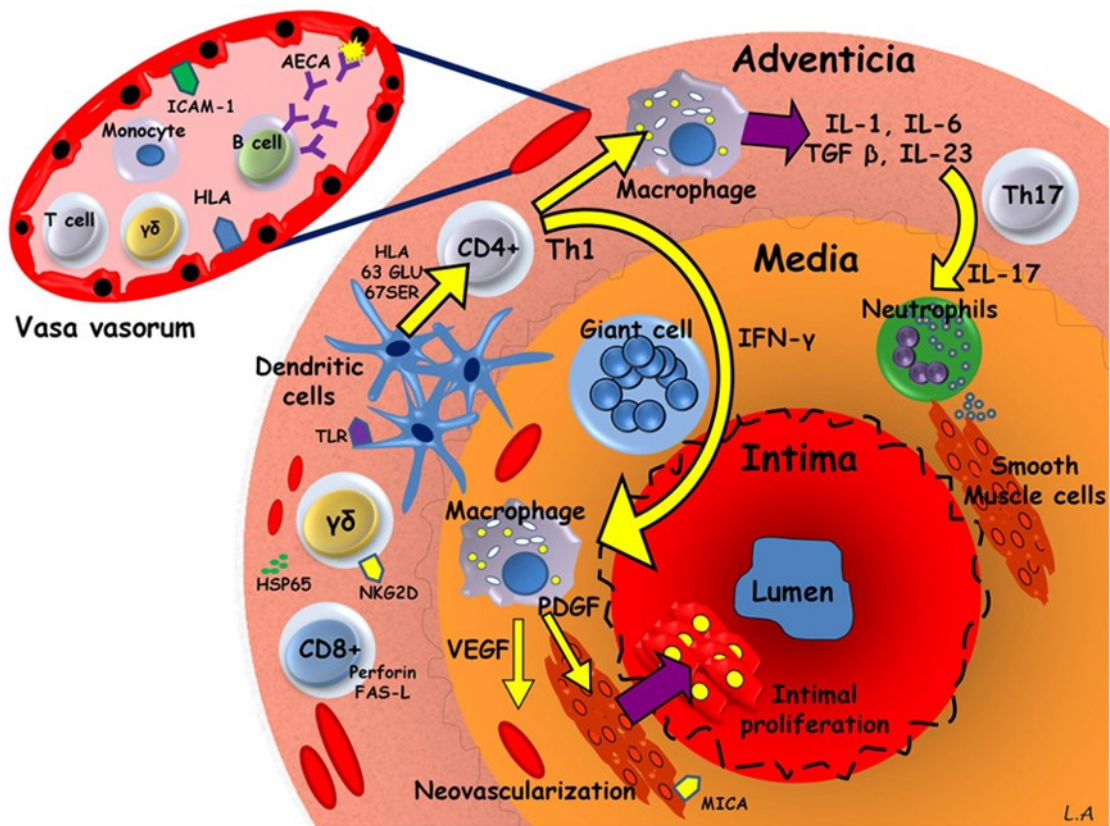


Abbildung 3: Schematische Darstellung der pathogenetischen Prozesse bei Takayasu-Arteriitis. Entnommen aus Arnaud et al. (36)

### 1.3.5 Systemische Prozesse

Die lokalisierte, vaskuläre Entzündungskomponente wird in der Regel von einer extravaskulären, systemischen Entzündungsreaktion begleitet. Diese zeichnet sich durch eine floride Akut-Phase-Reaktion aus, welche eine Anämie, Thrombozytose, Veränderung der Leberfunktion, eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) beinhalten kann. Klinisch kann diese durch Fieber, Unwohlsein und Myalgien symptomatisch werden. Die Akutphase-Proteine werden von Hepatozyten als Reaktion auf die Stimulierung durch Zytokine, wie IL-6, ausgeschüttet, wobei der genaue Ablauf des Prozesses nicht gänzlich bekannt ist. Die vaskuläre und systemische Entzündung spricht teilweise unterschiedlich auf die immunsuppressive Therapie an, was nahelegt, dass unterschiedliche Mechanismen für die Reaktionen verantwortlich sind und diese eventuell unabhängig voneinander ablaufen. Eine Veränderung der Laborparameter kann nur zu einem gewissen Grad die Entzündung in den Gefäßwänden widerspiegeln. (27)

### 1.3.6 Gene

Die in der Literatur beschriebene hohe Inzidenz der Takayasu-Arteriitis in bestimmten Populationen, wie auch Berichte einer familiäre Häufung und Vererbung der Erkrankung in bestimmten Familien, macht eine genetische Komponente wahrscheinlich. (37) HLAs sind Glykoproteine, welche zur Präsentation von Peptiden zur Erkennung von körpereigenen wie körperfremden Antigenen genutzt werden. Die Gene für die HLA-Moleküle besitzen den höchsten Polymorphismus im gesamten Genom. Auch sind sie mit vielen Erkrankungen assoziiert, insbesondere mit Autoimmunerkrankungen. HLA-B\*52:01 ist das Allel mit der höchsten Assoziation mit Takayasu-Arteriitis, welche in verschiedenen Studien in asiatischen, griechischen, mexikanischen und europäisch-amerikanischen Populationen bestätigt werden konnte. Auch konnte eine Assoziation von HLA-B\*52:01 mit verschiedenen Komorbiditäten wie Aorteninsuffizienz, Linksventrikeldysfunktion, Herzinsuffizienz und ein geringeres Alter bei Krankheitsbeginn nachgewiesen werden. (39) Bei diesen Patient\*innen ist die notwendige therapeutische Glukokortikoiddosis hoch und die Behandlung muss für einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden. (37) In der Forschung konnten neben HLA-B\*52 mit HLA-Cw\*12:02 und HLA-DRB1\*07 noch weitere Allele mit einer Assoziation zur Takayasu-Arteriitis identifiziert werden. Auch konnte ein Effekt der Genloci CCHCR1, HLA-B/MICA, und HLA-DRB1/HLA-DQB1 mit einem genomweiten Signifikanz-Level gezeigt werden. Während die Assoziation von HLA-B\*52:01 in verschiedenen Populationen nachgewiesen wurde, ist die Assoziation anderer Allele oftmals nur in einzelnen Populationen und in einzelnen Studien beobachtet worden. (39)

Abseits von HLA sind Assoziationen mit Suszeptibilitätsloci in und um Gene, welche an der Regulation der Immunantwort beteiligt sind, bekannt. (50) So zeigen die Loci RPS9/LILRB3, LILRA3, und IL-38 in genomweiten Assoziationsstudien eine Assoziation mit der Erkrankung. LILRB3 ist ein Rezeptor, der an Klasse I HLA Moleküle bindet und damit die Stimulation von Immunzellen inhibiert. Das Risikoallel korreliert mit einer Downregulation von LILRB3 und könnte eine unregulierte Immunantwort begünstigen. LILRA3 ist ein Molekül, welches die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Proliferation von CD8+ T-Zellen und NK-Zellen stimuliert. IL-38 wirkt antiinflammatorisch über die Hemmung der Produktion der proinflammatorischen Mediatoren IL-6, IL-8, IL-17, IL-22 und CC-Chemokin-Ligand-

2 (CCL2). Auch Gene für proinflammatorische Zytokine wurden als mögliche Suszeptibilitätsloci identifiziert. So konnte eine genomweite Signifikanz für die Assoziation eines Enhancer-Elements des Gens, welches für IL-6 kodiert, mit der Anfälligkeit für die Entwicklung einer Takayasu-Arteriitis gefunden werden. IL-12B ist ein weiterer Genlocus, in welchem ein Single-Nucleotid-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für Takayasu-Arteriitis genomweit signifikant assoziiert ist. Auch ist dieser Polymorphismus mit schwereren Verläufen der Erkrankung, dem vermehrten Auftreten einer Aortenklappeninsuffizienz, Steroidresistenz, einem jüngeren Alter bei Erkrankungsbeginn und erhöhtem Relapse-Risiko assoziiert. Ein weiterer Polymorphismus im Locus, der die Expression des Fc Fragments des IgG Rezeptor IIa/IIIa (FCGR2A/3A) beeinflusst, konnte mit dem Kawasaki-Syndrom, der Riesenzellenarteriitis, der ANCA-assoziierten Vaskulitis und ebenfalls mit der Takayasu-Arteriitis assoziiert werden. Der Polymorphismus ist mit einer Hochregulation von FCGR2A in Lymphoblasten vergesellschaftet. FCGR2A hat eine wichtige Rolle in der humoralen Immunität. Es wird von den meisten Leukozyten exprimiert, bindet Immunkomplexe und erhöht so die antikörperabhängige Zytotoxizität und Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren. (39)

### **1.3.7 Ätiologie**

Neben der nicht gänzlich verstandenen Pathogenese der Takayasu-Arteriitis sind auch ätiologisch auslösende Faktoren weitgehend unbekannt. Die unterschiedliche Inzidenz in verschiedenen Regionen der Welt lässt auf eine genetische Prädisposition schließen, aber auch das Vorhandensein von auslösenden Umwelteinflüssen wird diskutiert. (37) Als möglicher Stimulus für die Aktivierung der Immunantwort werden häufig bakterielle Infektionen mit Spirocheten, Streptokokken und Mycobacterium tuberculosis diskutiert. (51) Die Rolle von Mycobacterium tuberculosis ist bereits seit längerem Gegenstand der Forschung. Gebiete, in denen Tuberkulose endemisch vorkommt, weisen oft auch eine hohe Takayasu-Arteriitis-Prävalenz auf. In der Literatur zeigen in Mexiko 80%, in Indien 70%, in China 31,4%, in Japan 21,8% und in Südafrika 20% der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis eine gleichzeitige Tuberkuloseinfektion. Zudem gibt es Hinweise auf eine verzögerte Hypersensitivität und eine verstärkte Immunantwort auf mykobakterielle

Hitzeschockproteine (HSP). (37) HSP sind eine Familie von genetisch hoch konservierten Molekülen, welche in zellulären Stresssituationen intrazellulär ausgeschüttet werden, und Schutzfunktionen besitzen. Die Ähnlichkeit in Funktion und Struktur zwischen menschlichen und bakteriellen HSP könnte eine wichtige Rolle im Zusammenhang von Infektionserkrankungen und Autoimmunerkrankungen spielen. So könnte molekulares Mimikry zwischen körpereigenen HSP und denen des Krankheitserregers auftreten. (36) Die Kreuzreaktivität zwischen humanen HSP (hHSP) und von Mykobakterien-induzierten Hitzeschockproteine (mHSP) trägt zur Genese der Takayasu-Arteriitis bei. (37) In einer Studie konnten bei Takayasu-Arteriitis Patient\*innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöhte Werte an Antikörpern gegen hHSP und mHSP nachgewiesen werden. (52) Vor allem 65 kDa HSP, ein Hauptbestandteil der Immunogenität von *Mycobacterium tuberculosis* und anderen Mykobakterien, löst eine verstärkte Immunantwort aus. (37) In einer weiteren Studie zeigten 78% der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis erhöhte Werte an Antikörpern gegen 65 kDa HSP als in der gesunden Kontrollgruppe. Bei aktiver Arteriitis waren die Serumlevel signifikant höher. Die Werte waren vergleichbar zu denen von Patient\*innen mit Tuberkuloseinfektion. (53) Im Gewebe der Aorta können vermehrt 65 kDa HSP, HLA Klasse I und II Antigene und interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM1) nachgewiesen werden, wodurch die Erkennung durch T-Lymphozyten und deren Einwanderung erleichtert wird. (37) In Experimenten zeigen die  $\gamma\delta$  T-Zellen von Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis eine Reaktivität gegen 60 kDa HSP, dem humanen Homolog des mykobakteriellen 65 kDa HSP, während bei Personen ohne Takayasu-Arteriitis keine Reaktivität nachgewiesen werden konnte.  $\gamma\delta$  T-Zellen von Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis wiesen eine erhöhte spontane Zytotoxizität gegen aortale Endothelzellen auf, welche durch Exposition der  $\gamma\delta$  T-Zellen mit 60 kDa HSP noch weiter gesteigert werden konnte. (54) Die IS6110 Sequenz kommt im Genom von *Mycobacterium tuberculosis* vor und konnte in einer Studie im Aortengewebe von 70% der untersuchten Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen, 82% der untersuchten Tuberkulose-Patient\*innen und 32% der untersuchten Patient\*innen mit Atherosklerose nachgewiesen werden. Die histologischen Präparate wurden in Autopsien gewonnen. (55) Als Argument gegen die Rolle einer Tuberkuloseinfektion in der Ätiologie der Takayasu-Arteriitis kann der fehlende Nachweis in Kulturen, wie auch in der Mikroskopie angeführt werden. Der

Quantiferon-Gold-Test, ein diagnostisches Tool zur Tuberkulosenachweis, zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Positivität zwischen Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis und gesunden Personen. Eine latente Tuberkuloseinfektion scheint also keine Rolle zu spielen. Eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren kann bei Hochrisikopatient\*innen zu einer Reaktivierung einer Tuberkuloseinfektion führen. In einer Studie zur Therapie von Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren zeigten sich im Follow-up Zeitraum allerdings bei keiner Patient\*in Symptome einer aktiven Tuberkuloseerkrankung. (37) In westlichen Ländern kann nur bei einer Minderheit der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis anamnestisch eine Tuberkuloseexposition erhoben werden. Takayasu-Arteriitis-Läsionen beinhalten in den meisten Fällen keine Mykobakterien und die Reaktivität auf mykobakterielle Antigene scheint unspezifisch zu sein. Die Ursache bzw. mögliche Auslöser der Takayasu-Arteriitis sind somit weiterhin unbekannt (36)

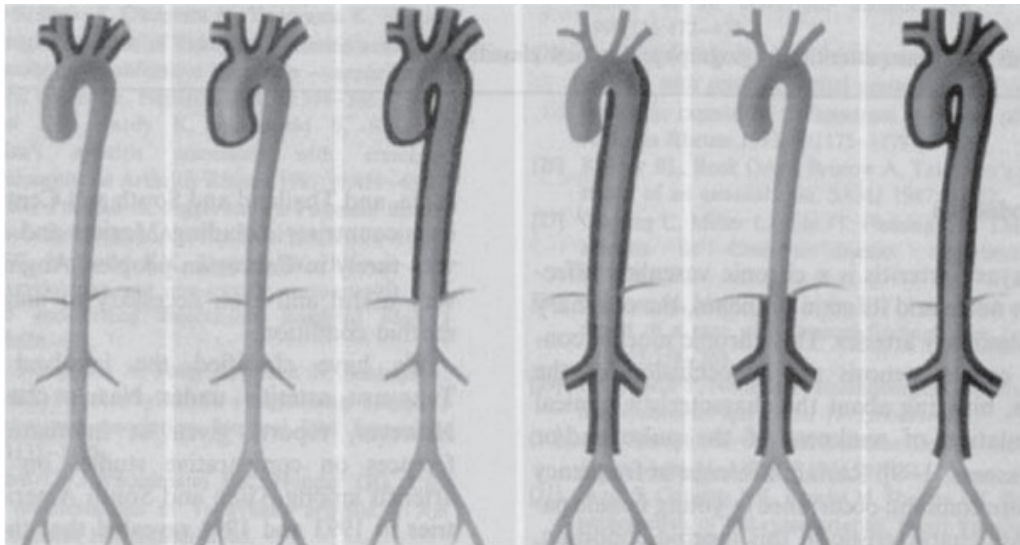
#### **1.4 Klinische Präsentation**

Die Takayasu-Arteriitis befällt in den meisten Fällen die großen Gefäße, darunter die Aorta sowie die abgehenden Äste. Am häufigsten sind die Arteria subclavia und Arteria carotis communis (ACC) involviert. (56,57) Mehr als 90% der Patient\*innen weisen Gefäßstenosen auf und etwa 25% aneurysmatische Läsionen. (56,58-60) In Abbildung 4 zeigt sich in der Bildgebung ein stenotisch veränderter Gefäßabschnitt der linken Arteria subclavia bei einer Patient\*in mit Takayasu-Arteriitis.



Abbildung 4: Stenose der linken Arteria subclavia in der CTA bei Takayasu-Arteriitis. Entnommen Watanabe et al. (28)

Das Befallsmuster der Takayasu-Arteriitis ist nicht homogen und unterscheidet sich zwischen betroffenen Patient\*innen oft deutlich, entsprechend können auch verschiedene Symptome auftreten. (61) Die am weitesten verbreitete Klassifikation für Takayasu-Arteriitis, welche von Hata et al. (3) 1996 publiziert wurde, differenziert zwischen sechs verschiedenen Typen und basiert auf angiographischen Untersuchungen (Abbildung 5). In Typ I sind die Äste des Aortenbogens betroffen. In Typ IIa ist die Aorta ascendens, der Aortenbogen und die Äste des Aortenbogens betroffen. In Typ IIb ist zusätzlich zu den Gefäßen des Typs IIa die Aorta thoracica descendens involviert. In Typ III sind die Aorta thoracica, die Aorta abdominalis und/oder die Nieren-/Viszeralarterien betroffen. In Typ IV ist die Aorta abdominalis und/oder die Nieren-/Viszeralarterien befallen. Typ V ist eine Kombination aus Typ IIb und Typ IV.



Type I IIa IIb III IV V  
 Abbildung 5: Schematische Darstellung der Hata-Klassifikation. Entnommen aus Clemente et al. (62)

Läsionen der Aorta sind häufig und können bei 24-46% der Patient\*innen in der Aorta thoracica und in etwa 40% der Patient\*innen in der Aorta abdominalis nachgewiesen werden. (63,64) In der Aorta thoracica descendens und Aorta abdominalis liegen, im Vergleich zur Aorta ascendens, eher stenotische Läsionen vor, in der Aorta ascendens und dem Aortenbogen eher dilatative. Ältere Studien berichten von hohen Raten an Aortenaneurysmen (27%). (65) In neueren Studien weisen allerdings nur 3-7% der Patient\*innen Aneurysmen der Aorta auf. (66-68) Eine chinesische Studie über Aortenaneurysmen bei Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen beschreibt die initiale, auf die Aneurysmen bezogene Symptomatik, je nach Lokalisation. So haben Patient\*innen mit thorakalem Aneurysma in 21,7% der Fälle thorakale Schmerzen, in 34,8% besteht ein Gefühl der Brustenge, in 34,8% Palpitationen, in 43,5% Kurzatmigkeit und in 17,4% Husten. 26,1 % waren asymptomatisch. Patient\*innen mit abdominalen Aneurysmen hatten in 25% der Fälle Schmerzen des Abdomens und des unteren Rückens, in 75% waren sie asymptomatisch. (68) Thorakale Aortenaneurysmen können zur Aortenklappeninsuffizienz führen, die bei 19-37% der Patient\*innen nachgewiesen werden kann. (69,70) Trotz der häufigen Beteiligung der Aorta sind Aortendissektionen selten und treten nur in etwa 1% der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis auf. (68,71) Das Auftreten findet eher zum Zeitpunkt der Diagnosestellung statt. Auch kann deren Entstehung durch eine antiinflammatorische und antihypertensive Therapie positiv beeinflusst werden. (66)

Neben der Aorta ist ein Befall der abgehenden Arterien im Rahmen der Takayasu-Arteriitis sehr häufig. In Tabelle 3 ist die Häufigkeit des Befalls verschiedener Arterienregionen in der Bildgebung aufgelistet. Hervorzuheben ist hierbei die sehr häufige Beteiligung der linken Arteria subclavia. (20,24,64,67)

*Tabelle 3: Häufigkeit der Arterienbeteiligung bei Takayasu-Arteriitis*

Betroffene Arterienregion	
Arteria carotis communis sinistra	37-51%
Arteria carotis communis dextra	25-43%
Arteria subclavia sinistra	66-69%
Arteria subclavia dextra	40-52%
Arteria axillaris sinistra	11-51%
Arteria axillaris dextra	9-41%
Arteria vertebralis sinistra	9-13%
Arteria vertebralis dextra	12-13%
Arteria iliaca sinistra	13-20%
Arteria iliaca dextra	13-18%
Truncus coeliacus	21-37%
Arteria mesenterica superior	25-41%
Arteria mesenterica inferior	0-9%
Arteria femoralis sinistra	23%
Arteria femoralis dextra	22%

Kommt es zum Verschluss oder Stenose der Arteria subclavia proximal des Abgangs der Arteria vertebralis, kann durch einen retrograden Fluss in der Arteria vertebralis die Stenose umgangen werden und die Durchblutung des Armes auf Kosten der cerebralen Blutversorgung aufrecht gehalten werden. Diese Konstellation wird als Subclavian-Steal-Phänomen bezeichnet und wurde in einer Studie in 24% der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis nachgewiesen. Symptomatisch kann dieses Phänomen bei körperlichen Aktivitäten, insbesondere des Arms, mit neurologischen Beschwerden wie Schwindel, Bewusstlosigkeit sowie Ohr- und Sehstörungen werden. (66,72)

In einer Studie aus der USA litten 60% der untersuchten Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen an einer Claudicatio, welche Alltagstätigkeiten beeinträchtigte. 23% der Patient\*innen waren aufgrund der Erkrankung nicht arbeitsfähig. (58) Eine Claudicatio der Arme kommt in 52% der Patient\*innen vor. (67,73) Ein Unterschied im Blutdruck zwischen den Armen von >10 mmHg kann in 66% der Patient\*innen gemessen werden. Ein verminderter Puls der Arteria brachialis ist in 70% der Patient\*innen feststellbar, ein Strömungsgeräusch über der Arteria subclavia oder der Aorta kann in 65% auskultiert werden. (67) Durch eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der oberen Extremität können ein Raynaud-Phänomen oder Nekrosen der Finger auftreten. (74) Der Anteil an Patient\*innen bei denen das Raynaud-Phänomen als Folge der Takayasu-Arteriitis auftritt, wird mit 5-14% angegeben. (75,76) Die untere Extremität ist seltener von einer pAVK betroffen als die obere Extremität. In einer chinesischen Studie, in der die Arteria femoralis superficialis bei 8,6% der untersuchten Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen befallen war, zeichnete sich die Symptomatik der betroffenen Patient\*innen durch eine moderate Claudicatio der unteren Extremität (im Median Stadium 2,1 der Rutherford-Klassifikation), wie auch durch eine eingeschränkte maximal mögliche Gehstrecke aus. (77) In einer südafrikanischen Studie litten 15% der untersuchten Patient\*innen an intermittierender Claudicatio der unteren Extremität, wobei diese meist auf einen Befall der Aortenbifurkation zurückzuführen war. (56) In einer Studie aus der USA zeigten 18% der untersuchten Patient\*innen eine Claudicatio der unteren Extremität und bei 14% der Patient\*innen konnten Strömungsgeräusche über der Arteria femoralis auskultiert werden. (67) Das Entstehen eines Gangräs oder Nekrose infolge einer kritischen Extremitätenischämie ist eine sehr seltene Manifestation der Takayasu-Arteriitis und wird in der Literatur nur in einer kleinen Anzahl an Fallberichten beschrieben. (78) Meist ist die Entstehung der Gefäßveränderungen schleichend und die Bildung von Kollateralen ist möglich, sodass es nur bei 4-6% der Patient\*innen (innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung) zu akuten Extremitätenischämien kommt, welche notfallmäßige Eingriffe bedürfen. (69,79)

Neurologische Symptome werden häufig beobachtet und so zeigen in einer chinesischen Studie 45% der Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen cerebrovaskuläre Manifestationen. Schwindel war in 78%, Kopfschmerzen in 26%, Synkopen in 22% und Sehstörungen in 21% vorhanden. (80) Das Risiko für das Auftreten von Insulten

oder transitorisch ischämischen Attacken (TIA) ist bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis um mehr als das Vierfache erhöht. 13% der Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen waren bereits zum Beginn des Beobachtungszeitraums von einem Insult/TIA betroffen, während es in der Kontrollgruppe nur 5% waren. (81) Einen Insult/TIA als Komplikation nach der Diagnosestellung zu erleiden wird in einer anderen Studie mit 20% angegeben. (60) Das Risiko bei Takayasu-Arteriitis nach dem ersten Insult einen weiteren Schlaganfall zu erleiden, wird mit 35% angegeben. 59% der Patient\*innen trugen neurologische Beeinträchtigungen davon, wobei 24% eine Epilepsie ausbildeten. (82) Die hirnversorgenden Gefäße sind unterschiedlich oft von einer Takayasu-Arteriitis betroffen, wobei sich eine Präferenz für den Befall der Arteria carotis interna zeigt. In einer französischen Studie wird beschrieben, dass das Stromgebiet der Arteria carotis interna neunmal häufiger als das Stromgebiet der Arteria vertebralis betroffen war. (19)

Auch visuelle Symptome können bei der Takayasu-Arteriitis auftreten. So erleiden 3-17% der Patient\*innen um den Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Amaurosis fugax. (69,70) Eine retinale Ischämie und dauerhafte Visusverluste treten in bis zu 12% der Patient\*innen auf. (67,70) Der häufigste Grund für ischämische Komplikationen, die zu visuellen Einschränkungen führen, sind Stenosen/Okklusionen der Arteria carotis interna. Ein weiterer häufiger Grund für Visuseinschränkungen ist die hypertensive Retinopathie, welche in bis zu einem Drittel der Patient\*innen nachgewiesen werden kann. (83) Ist die Arteria cerebri posterior stenotisch verändert, können Ischämien des primären visuellen Cortex ebenfalls Sehstörungen auslösen. (72)

Das kardiopulmonale System ist ebenfalls häufig bei der Takayasu-Arteriitis mitbetroffen. So zeigen in einer Studie aus China 12% der Patient\*innen eine Involvierung der Koronararterien, wobei die Ostien und proximalen Gefäßabschnitte am häufigsten betroffen waren. Auch hier liegen beim Großteil der Patient\*innen Stenosen und Okklusionen vor. (70) Bei Patient\*innen, welche sich initial mit Angina pectoris, oder Dyspnoe präsentieren, ist die Rate an koronaren Beteiligungen mit 44% stark erhöht. (84) Reversible myokardiale Perfusions-Defekte konnten in 84% der Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen mittels Myokard-Szintigraphie nachgewiesen werden, wobei nur 13% dieser Patient\*innen signifikante koronare Stenosen aufweisen. Aufgrund dessen ist von einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion auszugehen, welche eine wichtige Rolle bei der myokardialen Ischämie von

Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis zu spielen scheint. (85) Lediglich 2% der Patient\*innen präsentieren sich bei Diagnosestellung mit einem Myokardinfarkt oder entwickeln diesen kurz darauf. (60,67) Das Auftreten eines Myokardinfarkts im weiteren Verlauf wird bei 6% der Patient\*innen beobachtet. (60) 6-20% der Patient\*innen entwickeln im Verlauf eine Herzinsuffizienz, wobei die Auslöser multifaktoriell sind und die Insuffizienz oft durch einen arteriellen Bluthochdruck, Herzklappenfehler und myokardiale Ischämien bedingt ist. (60,66,86) Häufig haben diese Patient\*innen Symptome wie Dyspnoe, Brustbeschwerden und Palpitationen. Echokardiografische Veränderungen der Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen mit Herzinsuffizienz sind Klappenveränderungen, insbesondere an der Aortenklappe, Hypertrophie des linken Ventrikels und indirekte Zeichen einer pulmonalen Hypertonie, wie hochgradige Trikuspidalinsuffizienzen oder ein vergrößerter rechter Vorhof. (86) Die Involvierung der Pulmonalarterien variiert zwischen Studien beträchtlich. In älteren Studien, in denen der Gefäßbefall mittels Autopsie ermittelt wurde, zeigten 20-56% der Patient\*innen eine Beteiligung der Pulmonalarterien. (87,88) Neuere Studien, in denen der Gefäßbefall mit bildgebenden Verfahren untersucht wurde, zeigten hingegen nur bei 6-16% der Patient\*innen einen Befall der Pulmonalarterien. (89,90) Der Befall der Pulmonalarterien ist häufig asymptomatisch oder wird aufgrund der im Vordergrund stehenden Symptome des Befalls der Aorta und deren Äste übersehen. (91) 59% der Patient\*innen mit Pulmonalarterienbefall zeigen eine pulmonale Hypertonie. (89) Eine pulmonale Hypertonie kann durch Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Erschöpfung, Schwäche, Angina pectoris, Präsynkopen und Synkopen symptomatisch werden. Durch erhöhte Drücke im rechten Ventrikel kommt es zur Dilatation und Dysfunktion des Ventrikels. Als Folge einer fortschreitenden Rechtsherzinsuffizienz kann eine Flüssigkeitsretention und Ödembildung auftreten. (92) In einer Studie zur pulmonalen Hypertonie bei Takayasu-Arteriitis treten bei 36% der betroffenen Patient\*innen Hämoptysen und bei 10% Synkopen auf. (93) Patient\*innen mit pulmonaler Hypertonie haben eine schlechtere Prognose, eine erhöhte Mortalität, benötigen vermehrt kardiovaskuläre Operationen und werden vermehrt ins Krankenhaus wiedereingewiesen. (66,91,94)

Die mesenterialen Arterien sind im Vergleich zu den supraaortalen Arterien seltener bei der Takayasu-Arteriitis mitbetroffen, aber zeigen ebenfalls meist steno-okklusive Läsionen. In angiografischen Untersuchungen ist der Truncus coeliacus in 21-37%,

die Arteria mesenterica superior in 25-41% und die Arteria mesenterica inferior in 0-9% der Fälle involviert. (20,24,67) Symptomatisch können diese Läsionen durch unspezifische, generalisierte, abdominale Schmerzen werden. (79) Mesenteriale Ischämien, welche eine chirurgische Behandlung bedürfen, sind selten. Allerdings können ischämische Komplikationen der Mesenterialarterien tödlich verlaufen und müssen schnellstmöglich diagnostiziert und behandelt werden. (66) So lassen sich in einer Studie zum Langzeit-Outcome von Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen 19% der Todesfälle auf mesenteriale ischämische Komplikationen zurückführen. (60)

Die Arteria renalis ist wiederum häufiger von Stenosen betroffen, welche in 23-67% der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis nachgewiesen werden können. (24,95,60) Die Läsionen befallener Nierenarterien sind größtenteils Stenosen (75-85%), wobei auch Okklusionen (13-20%) vorkommen. Aneurysmatische oder dilatative Läsionen waren stets auch mit Stenosen assoziiert. Eine chinesische Studie kam zum Ergebnis, dass Patient\*innen mit Beteiligung der Nierenarterien bei Krankheitsbeginn im Schnitt jünger sind (23,5 vs. 25,6 Jahre), öfter eine arterielle Hypertonie (74,6% vs. 28,1%) und eine Herzinsuffizienz aufweisen (22,4% vs. 7,6%) und vermehrt von pulmonaler Hypertonie betroffen sind (19,9% vs. 9,5%). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sinkt signifikant mit Zunahme des Schweregrads der Stenose. Patient\*innen mit Nierenarterienbeteiligung zeigen auch eine schwerere Einschränkung der Herz- und Nierenfunktion im Vergleich mit Patient\*innen ohne Nierenarterienbeteiligung. Die häufigste klinische Manifestation eines Befalls der Nierenarterien ist die arterielle Hypertonie, die sekundär auftritt und deren Prävalenz bei der Takayasu-Arteriitis mit 4-77% angegeben wird. (95) 38-47% der Patient\*innen mit arterieller Hypertonie weisen auch Stenosen der Arteria renalis auf. (69,70) Durch die Stenosen der Nierenarterien kommt es zu einem verminderten renalen Blutfluss und zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Dieses bewirkt eine Vasokonstriktion und eine renale Natrium- und Wasserretention, was in einer Blutdrucksteigerung resultiert. (95) Einer Studie zufolge haben revaskularisierende Eingriffe bei Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen mit Nierenarterienstenose und Hypertonie einen positiven Einfluss auf die GFR und den Blutdruck. (96) Daraus folgt, dass die renale Dysfunktion durch eine renale Ischämie hervorgerufen wird und potenziell reversibel ist, falls eine Revaskularisation durchgeführt wird, bevor dauerhafte ischämische Schäden eintreten. (95) Nicht alle Patient\*innen mit Nierenarterienstenosen bilden

eine Hypertonie aus. (97) Die Niere kann sich an eine moderate Verminderung der Durchblutung anpassen und unter Umständen mit unter 10% des normalen Blutflusses eine Homöostase aufrechterhalten. (98,99) Die Genese der arteriellen Hypertonie bei der Takayasu-Arteriitis ist multifaktoriell und andere Mechanismen neben einer Nierenbeteiligung können ebenfalls zu einer Hypertonie führen. So kann eine Beeinträchtigung des Sinus caroticus, der Wand des Aortenbogens und der Medulla oblongata das RAAS aktivieren. (100,101) Die Hypertonie kann des Weiteren bei der Takayasu-Arteriitis auch durch den Verlust der Elastizität der betroffenen Gefäße, einen erhöhten Sympathikotonus und endotheliale Dysfunktionen erklärt werden. (97,102)

Vaskuläre Entzündungen können sich durch vermehrte Schmerzempfindlichkeit oder Schmerzen im Bereich der Arterien äußern. Als Carotidynie werden Schmerzen im Bereich der Arteria carotis bezeichnet, welche bei 13-21% der Patient\*innen zum Zeitpunkt der Diagnose auftreten. (59,103,73) Neben einer vaskulären Beteiligung können auch extravaskuläre Symptome bei der Takayasu-Arteriitis auftreten. 3-28% der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis zeigen dermale Manifestationen, die durch die systemische Inflammation ausgelöst werden können. Mögliche Hautbeschwerden können ein Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum, Purpura, Livedo reticularis oder ein Sweet-Syndrom sein. Das Auftreten und die Lokalisation scheinen unabhängig davon zu sein, welche großen Arterien von der Arteriitis betroffen sind. Entzündliche Manifestationen, wie ein Erythema nodosum oder entzündliche Knoten, treten gehäuft in Europa und Nordamerika auf. Das Pyoderma gangrenosum wird häufig bei Patient\*innen aus Japan beschrieben. (74)

Allgemeinsymptome treten zum Zeitpunkt der Diagnose sehr häufig auf. So weisen Patient\*innen in einer Studie aus Südkorea bei Diagnosestellung in 64,8% der Fälle Unwohlsein, in 56,5% Kopfschmerzen, in 45,4% Schwindel, in 10,2% einen ungewollten Gewichtsverlust und 9,3% Fieber auf. (59)

Der Krankheitsverlauf kann in mehreren Phasen unterteilt werden. Am Anfang steht meist eine systemische Phase, in der unspezifische Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Nachtschweiß und Gewichtsverlust auftreten. Die Takayasu-Arteriitis kann somit eine mögliche Differentialdiagnose für Fieber unklarer Genese (FUO) darstellen. In der nächsten Phase kommt es zusätzlich zu den unspezifischen Symptomen zu vaskulären Beschwerden. Diese vaskuläre Involvierung kann sich

durch lokalisierte Schmerzen und Druckempfindlichkeit an den betroffenen Gefäßen auszeichnen (z.B. Carotidynie). In der letzten Phase stehen symptomatisch die Stenosen und Okklusionen der betroffenen Arterien im Vordergrund. Die Symptome werden durch den fibrotischen Umbau der Gefäßwände bedingt, wohingegen die aktive Entzündung in den Hintergrund tritt. In der Klinik sind die verschiedenen Phasen oft nicht differenzierbar, da gleichzeitig inflammatorische und fibrotische Veränderungen auftreten können. Die Akutphase der Entzündung kann spontan sistieren oder jahrelang schleichend voranschreiten. (32)

### **1.5 Diagnostik**

Zurzeit gibt es keine universell anerkannten Diagnosekriterien für systemische Vaskulitiden, einschließlich der Takayasu-Arteriitis. Es sind allerdings mehrere Klassifikationskriterien gebräuchlich, welche ursprünglich erstellt worden sind um bereits diagnostizierte Vaskulitiden zum Einschluss in Studien voneinander zu differenzieren. (104)

Die weit verbreiteten Kriterien zur Diagnose der Takayasu-Arteriitis nach Ishikawa et al. (105) wurden in Japan erstellt und von Sharma et al. (106) überarbeitet und modifiziert. In Tabelle 4 sind die Haupt und Nebenkriterien aufgelistet:

*Tabelle 4: Kriterien nach Sharma et al. (106)*

<b>Hauptkriterien</b>
Läsion mittig der linken Arteria subclavia
Läsion mittig der rechten Arteria subclavia
mindestens einmonatiges Bestehen klassischer Zeichen und Symptome (Extremitätenclaudicatio, Fehlen oder Pulsdifferenz zwischen zwei Extremitäten, Fehlen oder signifikante Blutdruckunterschiede zwischen zwei Extremitäten, Fieber, Schmerzen am Hals, vorübergehende Amaurosis, verschwommene Sicht, Synkopen, Dyspnoe, Palpitationen)
<b>Nebenkriterien</b>
Erhöhte BSG
Druckempfindlichkeit der Arteria carotis
Hypertonie

Aortenklappeninsuffizienz/Insuffizienz mit Aortendilatation
Läsionen der Pulmonalarterien
Läsion der linken Arteria carotis im mittleren Abschnitt
distale Läsion des Truncus brachiocephalicus
Läsion der thorakalen Aorta descendens
Läsion der Aorta abdominalis
Läsionen der Koronararterien

Werden zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien oder vier Nebenkriterien erfüllt, besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Takayasu-Arteriitis. (106)

Die revidierten Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) aus dem Jahr 2022 sind eine Weiterentwicklung der ACR/EULAR-Kriterien von 1990 und wurden an einer internationalen Patient\*innenkohorte validiert. Der Einsatz soll zur Klassifizierung von Patient\*innen dienen, bei denen bereits eine Großgefäßvaskulitis diagnostiziert worden ist. Auch müssen mögliche Differenzialdiagnosen für Vaskulitiden bereits vorher ausgeschlossen worden sein. (107,108) In Tabelle 5 sind die Voraussetzungen und Kriterien aufgelistet:

*Tabelle 5: Klassifikationskriterien der ACR/EULAR aus 2022 (107)*

Absolute Voraussetzungen	
Alter bei Diagnosestellung von maximal 60 Jahren	
Hinweise für Vaskulitis in der Bildgebung	
Klinische Kriterien	
weibliches Geschlecht	1
Angina oder ischämische kardiale Schmerzen	2
Claudicatio der Arme oder Beine	2
Strömungsgeräusche über Gefäßen	2
reduzierter Puls in den oberen Extremitäten	2
Auffälligkeiten der Arteria carotis	2
Unterschied des systolischen Blutdrucks zwischen beiden Armen $\geq 20$ mmHg	1

Radiologische Kriterien	
Anzahl der betroffenen arteriellen Territorien	
ein Territorium	1
zwei Territorien	2
≥ drei Territorien	3
symmetrische Befall von paarigen Arterien	1
Befall der Aorta abdominalis mit Involvierung der mesenterialen Arterien oder Nierenarterien	3

Für jedes erfüllte Kriterium werden die angegebenen Punkte vergeben, welche im Anschluss summiert werden. Eine Takayasu-Arteriitis liegt vor, wenn in Summe mindestens fünf Punkte erreicht werden. Diese neuen Kriterien haben eine Sensitivität von 93,8% und eine Spezifität von 99,2%. Allerdings ist auch diese Klassifikation nicht für diagnostische Zwecke bestimmt, sondern für den Einsatz in Studien zur Differenzierung von vordiagnostizierten Vaskulitiden. (107)

Die Diagnosestellung der Takayasu-Arteriitis in frühen Krankheitsphasen ist schwierig, da oft noch keine typischen Symptome vorliegen. Bei jungen Patient\*innen mit einer unerklärlichen systemischen Entzündung sollte die Möglichkeit einer Takayasu-Arteriitis bedacht werden, wenn gewisse „Red Flags“ vorliegen. Diese sind eine Carotidynie, Angina pectoris, Claudicatio der Extremitäten, verminderte/nicht tastbare periphere Pulse, Hypertonie, Blutdruckunterschiede zwischen beiden Armen von >10 mmHg, arterielle Strömungsgeräusche, ischämische Beschwerden und/oder eine Aorteninsuffizienz. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass 91% der Patient\*innen mindestens eines dieser Symptome aufwiesen. (109) Die EULAR gibt noch weitere Symptome an, welche auf eine Takayasu-Arteriitis hinweisen können. Darunter zählen ungewollter Gewichtsverlust >2 Kilogramm, subfebrile Temperaturen, Nachtschweiß, Unwohlsein, Ermüdung, Myalgie, Arthralgie, Arthritis, Krampfanfälle, Synkopen, Schwindel, Parästhesie der Extremitäten und akute visuelle Symptome. (110)

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen der Takayasu-Arteriitis, sollte dieser im nächsten Schritt mittels geeigneter Bildgebung untersucht werden. (61) In den 2018 herausgegebenen Empfehlungen für das Management von Großgefäßvaskulitiden der EULAR, wie auch in der deutschen S2k Leitlinie für das Management der

Großgefäßvaskulitiden, wird empfohlen Patient\*innen, bei denen Symptome und der Verdacht auf eine Takayasu-Arteriitis bestehen, an ein spezialisiertes Team für die multidisziplinäre Diagnosestellung und Therapie zu überweisen. (110,111) Eine gründliche klinische Untersuchung mit Fokus auf den Arterien sowie eine zielgerichtete Anamnese sind die Basis der Diagnostik. Zusätzlich ist eine Labordiagnostik mit der Bestimmung von CRP und BSG sowie eine Bildgebung essenziell. (111)

### **1.5.1 Bildgebung**

Ist das Vorhandensein einer Takayasu-Arteriitis wahrscheinlich, ist die Verdachtsdiagnose mittels Bildgebung zu sichern. Hierfür stehen Sonografie, Magnetresonanz-Angiografie (MR-A), Computertomografie-Angiografie (CT-A) und PET-CT zur Verfügung. (110) Von der EULAR wird empfohlen, dass die Bildgebung von einer Untersucher\*in mit Spezialisierung auf die Diagnostik von Vaskulitiden durchgeführt wird und geeignetes Equipment, standardisierte Untersuchungsabläufe und Einstellungen genutzt werden. Als Bildgebung der ersten Wahl zur Diagnosestellung soll eine MR-A zur Darstellung von entzündlichen Läsionen in den Arterienwänden und Veränderungen der Gefäßlumen eingesetzt werden. Die Vorteile der MR-A gegenüber anderen Untersuchungsverfahren sind die Abwesenheit von Röntgenstrahlung und die Möglichkeit mehrere Gefäße simultan zu untersuchen. Als alternative Bildgebung kann eine PET-CT, CT-A oder Sonografie zum Einsatz kommen. Der Nutzen der konventionellen Sonografie ist bei der Beurteilung der thorakalen Aorta aber begrenzt, wohingegen der Nutzen der transösophagealen Echokardiographie in der Diagnostik zur Beurteilung der thorakalen Aorta noch nicht ausreichend erforscht worden ist. (112,113) Die konventionelle Angiografie bzw. digitale Subtraktionsangiografie (DSA) ist von den anderen oben genannten Bildgebungsverfahren abgelöst worden und wird nicht mehr für die Diagnose der Takayasu-Arteriitis empfohlen. Indiziert ist sie im Zuge der Durchführung von vaskulären Interventionen. (112)

Das in der Diagnostik eingesetzte Verfahren ist in Abstimmung mit der Krankheitsausprägung, der betroffenen Gefäße, der Expertise der Untersucher\*innen und der Verfügbarkeit des Diagnoseverfahrens auszuwählen. Sollte das Untersuchungsergebnis trotz fortbestehendem klinischen Verdacht

negativ oder unklar sein, sollen weitere bildgebende Verfahren eingesetzt werden. (111) Bei Verdacht auf einen Relapse oder beim Vorliegen von nicht spezifischen Symptomen und Erhöhung der Entzündungsparameter, kann der Einsatz von bildgebenden Verfahren zur Identifizierung von Veränderungen der Gefäßwände erwogen werden. Bei Patient\*innen mit IL-6-Inhibitoren, bei denen CRP und BSG nicht aussagekräftig sind, sind bildgebende Verfahren besonders wichtig zur Identifizierung eines möglichen Relapse. Die Datenlage für die routinemäßige Durchführung von bildgebenden Untersuchungen, während einer klinischen und biochemischen Remission, ist nicht aussagekräftig und wird daher nicht empfohlen.

(112)

Eine weitere Indikation für den Einsatz von bildgebenden Verfahren ist die Identifizierung des genauen Subtyps der Takayasu-Arteriitis. (3) In einer Empfehlung wird die Möglichkeit des Einsatzes bildgebender Verfahren für das Langzeitmonitoring von strukturellen Gefäßschäden genannt. Strukturelle Schäden scheinen vermehrt an Lokalisationen aufzutreten, an denen vormals eine vaskuläre Inflammation bestanden hat. (112) Diese Empfehlung wurde aufgrund einer Studie ausgesprochen, welche die angiografische Progression von Großgefäßvaskulitiden mit der Baseline-Aktivität in der PET-CT Untersuchungen verglich. 80% der Arterienregionen, an denen im Beobachtungszeitraum der Studie neue angiografische Veränderungen auftraten, wiesen bereits zur Baseline einen erhöhten Tracer-Uptake auf. Allerdings entstanden im Beobachtungszeitraum nur an 8% der Arterienregionen mit erhöhtem Tracer-Uptake zur Baseline neue angiografische Veränderungen und auch an 1% der Arterienregionen ohne initialen Tracer-Uptake kam es zu neuen angiografischen Veränderungen. Die prognostische Aussagekraft der PET-CT bezüglich der zukünftigen Entstehung von Gefäßläsionen ist somit unklar. (114) Da Studien zur Effektivität der PET-CT sowie auch zu anderen Bildgebungen als mögliches, diagnostisches Screening im Langzeit-Follow-up fehlen, soll die Art und Frequenz der eingesetzten Bildgebung individuell entschieden werden. (112)

Zwar sind keine Daten bezüglich der Langzeitbetreuung von Takayasu-Arteriitis-Patient\*innen vorhanden, allerdings wird angesichts der hohen Relapse-Raten und der daraus entstehenden Schäden an Gefäßen und Organen empfohlen, dass Patient\*innen als Follow-up in regelmäßigen Abständen Untersuchungen unterzogen werden. Diese können monatlich, bis alle drei Monate im ersten Jahr

und danach in Intervallen von drei bis sechs Monaten stattfinden. Bei Patient\*innen, die sich in einer Remission befinden, kann die Frequenz auf eine Untersuchung jährlich reduziert werden. Die Kontrolluntersuchungen sollen eine klinische Untersuchung und ein Labor mit der Bestimmung von CRP und BSG beinhalten. Die Durchführung einer routinemäßigen Bildgebung zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei sich in Remission befindlichen Patient\*innen ist nicht empfohlen. (110)

Die verschiedenen bildgebenden Verfahren besitzen unterschiedliche Vor- und Nachteile, wodurch sie bei gewissen Fragestellungen besser geeignet sind als bei anderen. Die konventionelle Angiografie war früher der Goldstandard in der Diagnostik der Takayasu-Arteriitis und wurde durch die CT-A und MR-A ersetzt. (112) Sie ist für die Detektion von Stenosen, Okklusionen und Aneurysmen in mittleren und großen Gefäßen geeignet und jene Veränderungen können durch endovaskuläre Verfahren auch behoben werden. Informationen über die Gefäßwand und mögliche Veränderungen dieser können aber nicht ermittelt werden. Die Darstellung kleiner Gefäße ist bei der konventionellen Angiografie nicht optimal, sodass kleine, nichtokklusive Läsionen auch übersehen werden können. Zudem ist sie eine invasive Untersuchungsmethode mit Strahlen- und Kontrastmittelexposition für Patient\*innen. (115-117)

Die CT-A ist sehr nützlich für die Diagnosestellung der Takayasu-Arteriitis. Ihre Vorteile sind die hohe räumliche Auflösung und gute Darstellung der anatomischen Verhältnisse. Sowohl das Lumen als auch die Gefäßwand können genau untersucht werden. Ein weiterer Vorteil ist die kurze Untersuchungsdauer. Der Nachteil ist die geringere Aussagekraft über die Krankheitsaktivität und Veränderungen in frühen Phasen der Erkrankung sowie die Strahlenbelastung. (118)

Die MR-A kann Veränderungen des Lumens, der Gefäßwand, Ödeme, Fibrosen und kontrastmittelaufnehmende Läsionen darstellen. (119) Die räumliche Auflösung ist geringer als bei der CT-A, die Beurteilung von Weichteilgewebe ist aber aufgrund der verschiedenen Sequenzen deutlich besser. Es können, wie beim PET-CT, Informationen über die Krankheitsaktivität gewonnen werden, noch bevor eine Veränderung des arteriellen Lumens eingetreten ist. Vorteile gegenüber der CT-A sind der Einsatz nicht-iodhaltiger Kontrastmittel und das Fehlen einer Strahlenbelastung. Als Nachteil sind die oft lange Untersuchungsdauer, Artefakte, die geringe Auflösung distaler Gefäßäste, die schlechte Darstellbarkeit von

Verkalkungen und Sicherheitsbedenken bei Patient\*innen mit implantierten Devices wie Schrittmachern zu nennen. (118) In Studien zeigte sich, dass die Korrelation zwischen Veränderungen in der MR-A und systemischen Entzündungen, wie der klinischen Aktivität, limitiert ist. Der Wert der MR-A in der Langzeitbetreuung ist somit fraglich. (120)

Die Sonografie kann zur Bewertung fast aller größeren Arterien eingesetzt werden, ausgenommen der Aorta thoracica, für deren Beurteilung eine transösophageale Sonografie notwendig wäre. Ein kompletter Überblick aller arteriellen Gebiete ist sehr zeitaufwändig, aber normalerweise nicht notwendig. Wenn ein gesamter Überblick benötigt wird, kommt ein anderes bildgebendes Verfahren, wie die MR-A eher in Frage. (121) Wie bei der CT-A und MR-A kann das Lumen der Gefäße, Veränderungen wie Stenosen, Okklusionen und Aneurysmen, wie auch die Gefäßwände selbst untersucht werden. In der Sonografie können Frühzeichen der Entzündung, wie charakteristisch homogen verdickte Gefäßwände und Ödeme dargestellt werden. Die Auflösung ist eine der besten unter den verschiedenen Untersuchungsmethoden. (116)

Ein weiteres Verfahren, welches in der Diagnostik der Takayasu-Arteriitis genutzt wird, ist die PET-CT mit 18F-Fluordesoxyglukose (18F-FDG). Dabei wird Patient\*innen mit einem radioaktiven Isotop markierte Glukose intravenös verabreicht. Die Glukose akkumuliert in aktivierten Entzündungszellen, da jene einen beschleunigten Metabolismus aufweisen und mehr Glukose verstoffwechseln. Entzündungen in Gefäßwänden können so durch die infiltrierenden Entzündungszellen dargestellt werden. Die PET-CT ist die Untersuchung mit der höchsten Sensitivität für Entzündungen der Gefäßwände in frühen Phasen der Erkrankung und kann somit zur frühzeitigen Diagnosestellung herangezogen werden. Eine erhöhte 18F-FDG-Aufnahme ist allerdings nicht spezifisch für die Takayasu-Arteriitis und kann bei anderen Vaskulitiden, wie auch bei atherosklerotischen Veränderungen auftreten, weshalb eine genaue Differenzierung schwierig sein kann. Ein weiterer Nachteil ist die hohe Strahlenbelastung bei der PET-CT. (122-124)

### 1.5.2 Laborchemische Parameter

Bis jetzt gibt es noch keinen etablierten Biomarker, welcher spezifisch für die Takayasu-Arteriitis ist. Patient\*innen präsentieren sich oft mit erhöhten Entzündungsmarkern, wie CRP und BSG. Die systemische Entzündungsreaktion korreliert allerdings nicht immer mit der Entzündungsaktivität in den Gefäßwänden. So kann eine aktive Vaskulitis ohne erhöhtes CRP und BSG vorliegen. Im umgekehrten Fall muss trotz erhöhten Entzündungsparameter keine Entzündung der Gefäßwände bestehen. In histologischen Präparaten von Patient\*innen, welche sich scheinbar in einer klinischen wie laborchemischen Remission befinden, können sich trotzdem Anzeichen einer aktiven Vaskulitis zeigen. (125-127) Die aktive Entzündung kann sich auch durch eine Leukozytose und eine Erhöhung der Komplementfaktoren (C3, C4, CH50), Fibrinogen, und IgG äußern. (128) In einer Studie zeigten Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis, im Vergleich zur Kontrollgruppe, im Serum erhöhte Werte von IL-18 und IL-6. In Phasen mit aktiver Arteriitis waren die Werte signifikant höher als bei Patient\*innen in einer stabilen Krankheitsphase. IL-18 korrelierte gut mit der Krankheitsaktivität vor und nach erfolgreicher Therapie, sowie mit der Veränderung der BSG. IL-18 könnte für das Monitoring der Krankheitsaktivität nützlich sein, wobei weiterführende Forschungen fehlen. (129) Pentraxin-3 (PTX3) wird direkt in Entzündungsherden als Reaktion auf mikrobielle und sterile Stimuli gebildet und scheint eine Rolle in der Pathogenese der Takayasu-Arteriitis zu spielen. In Studien zeigte sich eine gute Korrelation der PTX3-Plasmalevel mit in der Bildgebung identifizierten, vaskulären Inflammationen. Auch scheinen die Plasmalevel von PTX3 mit der Progression der vaskulären Inflammation zu korrelieren. (127) Eine Metaanalyse, die acht Studien beinhaltet, zeigte höhere PTX3 Werte in Patient\*innen mit aktiver Erkrankung, als in Patient\*innen mit inaktiver Erkrankung. Im Vergleich zu CRP zeigte PTX3 eine bessere gepoolte Sensitivität (66% vs. 78%), Spezifität (77% vs. 85%) und Area under the curve (AUC) (0,75 vs. 0,88) in Bezug auf die Krankheitsaktivität. PTX3 könnte also ein besserer Marker zur Bewertung der Krankheitsaktivität zu sein als CRP. (130) Allerdings ist auch PTX3 nicht spezifisch für eine Takayasu-Arteriitis und ist auch in mehreren anderen Autoimmunerkrankungen erhöht. Bei Patient\*innen unter einer Therapie mit Zytokininhibitoren sind die PTX3-Plasmalevel trotz vaskulärer Inflammation nicht erhöht. PTX3 scheint für das

Monitoring der vaskulären Inflammation nur in der Subgruppe der Patient\*innen ohne Therapie mit Zytokininhibitoren von Nutzen zu sein. (127)

Da es Hinweise auf die Beteiligung von B-Zellen in der Pathophysiologie der Takayasu-Arteriitis gibt, ist auch das Vorhandensein spezifischer Autoantikörper möglich. Die Suche nach in der Diagnostik einsetzbaren Autoantikörpern war allerdings bis jetzt noch nicht erfolgreich. (131)

## **1.6 Therapie**

Nach der Diagnose und der Feststellung des Krankheitsausmaßes steht das Management der Takayasu-Arteriitis im Fokus. Im Vordergrund ist die medikamentöse Behandlung zur Unterdrückung der vaskulären und systemischen Entzündungen. Endovaskuläre oder chirurgische Eingriffe können in bestimmten Situationen zum Einsatz kommen, wobei diese nicht in der aktiven Krankheitsphase, sondern erst nach der medikamentösen Suppression der Entzündung durchgeführt werden sollten. (132) Aufgrund der relativen Seltenheit der Takayasu-Arteriitis ist die Evidenz für das Management der Erkrankung gering. Die meisten verfügbaren Informationen stammen aus offenen Studien, Fallserien und Expertenmeinungen. (61)

Die EULAR hat 2018 ein Update ihrer Empfehlungen für das Management von Großgefäßvaskulitiden herausgegeben, in dem auch die Takayasu-Arteriitis thematisiert wird. Darin werden drei Grundprinzipien für die Interaktion mit Patient\*innen genannt. So sollen Patient\*innen in die Entscheidungsfindung für das weitere therapeutische Vorgehen einbezogen werden, um ihnen die bestmögliche Betreuung zu ermöglichen. Im Sinne der Patient\*innenedukation müssen Patient\*innen Zugang zu Informationen über die Erkrankung, deren Folgen, Warnsymptome und die Therapie haben. Auch sollen Patient\*innen einem Screening für behandlungsassoziierte und kardiovaskuläre Komorbiditäten unterzogen werden. Prophylaxen und Lifestyle Anpassungen werden empfohlen, um behandlungsassoziierte und kardiovaskuläre Komorbiditäten zu reduzieren. (110) In der Leitlinie „S2k Management Großgefäßvaskulitiden 2020“ wird als übergeordnetes Behandlungsziel die Verhinderung weiterer Komplikationen, der

Minimierung behandlungsassoziierter Nebenwirkungen und der Senkung der Mortalität und Erhalt der Lebensqualität Erkrankter genannt. (111)

Die EULAR empfiehlt nach der Diagnose der aktiven Erkrankung einen sofortigen Beginn einer Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie, um eine Remission zu induzieren. Initial soll die tägliche Dosis 40-60mg Prednison-Äquivalent betragen. Diese Dosis führt bei der Mehrheit der Patient\*innen mit Großgefäßvaskulitiden zu einer Remission. Es gibt keine Evidenz, dass Initialdosen von über 60mg Prednison-Äquivalent täglich eine größere Wirksamkeit in der Vorbeugung ischämischer Ereignisse und anderer relevanter Endpunkte im Vergleich zur Dosis von 60mg täglich haben. Patient\*innen mit einem lokalisierten Krankheitsbefall können auch auf eine geringere initiale Dosierung von 25-30mg Prednison-Äquivalent täglich gut ansprechen. (110) Die Wirksamkeit von Glukokortikoiden ist abhängig von patient\*innenspezifischen Faktoren betreffend der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, wie der durch das Gewicht abschätzbare gesamten Zellzahl, der Menge an Glukokortikoidrezeptoren pro Zelle und der Bindungsaffinität der Rezeptoren zu Glukokortikoiden. (133,134) Aufgrund der hohen individuellen Variabilität dieser Faktoren kann die dosisabhängige Wirkung der Glukokortikoidtherapie nicht gut vorhergesagt werden und auch eine gewichtangepasste Therapie wird nicht empfohlen. Auch fehlen klinische Studien, welche verschiedene und gewichtsangepasste Dosierungen untersucht haben. Statt einer exakten Dosierung wird aus diesen Gründen nur ein Dosisbereich angegeben. Sobald eine Remission erzielt ist, wird eine Reduktion der Glukokortikoiddosierung empfohlen. Hierbei muss das Risiko eines möglichen Relapse gegen die Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie abgewogen werden. Vergleichende Studien verschiedener Reduktions-Protokolle der Glukokortikoiddosierung bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis gibt es nicht. (110) Teils werden in Studien hohe Relapseraten bei rascher Glukokortikoidreduktion beobachtet. (135,136) Die EULAR empfiehlt daher eine Reduktion auf 15-20mg Prednison-Äquivalent täglich nach zwei bis drei Monaten. Die weitere Reduktion soll langsamer als in der Therapie der Riesenzellarteriitis geschehen und eine Dosierung von  $\leq 10$ mg täglich sollte nach einem Jahr angepeilt werden. (110) Glukokortikoide sind zwar die Basistherapie der Takayasu-Arteriitis, allerdings existieren keine Studien, welche den Einsatz von Glukokortikoiden gezielt untersucht haben. Als beste Evidenz sind zwei randomisiert-kontrollierte Studien

zum Einsatz von Abatacept und Tocilizumab zu nennen. In diesen wurden klar definierte Protokolle zur Glukokortikoideinnahme und Dosisreduktion genutzt. Im Studienarm mit der Glukokortikoidmonotherapie ist es nach rascher Dosisreduktion zu hohen Rezidivraten von 60% und 80% gekommen. (135,136) Aus diesem Grund empfiehlt die EULAR eine langsamere Dosisreduktion als in der Therapie der Riesenzellenarteriitis. (137)

Die EULAR empfiehlt den Einsatz konventioneller, krankheitsmodifizierender Antirheumatika (DMARDs) in Kombination mit Glukokortikoiden bei allen Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis. Das frühzeitige Einleiten glukokortikoidsparender Medikamente wird mit den hohen Relapseraten, der Bildung neuer vaskulärer Läsionen und dem fehlenden Ansprechen vieler Patient\*innen auf niedrige Glukokortikoiddosen begründet, obwohl die Evidenzlage eher gering ist. (110) Für die konventionellen Immunsuppressiva, wie Methotrexat, Leflunomid, Mycophenolat mofetil, Azathioprin und Cyclophosphamid, gibt es eine Reihe von Fallserien mit insgesamt niedrig qualitativen Ergebnissen. (138-143) Die Wahl, welches Immunsuppressivum eingesetzt wird, soll individuell auf die Kontraindikationen und Komorbiditäten der Patient\*innen abgestimmt werden. Cyclophosphamid sollte erst bei Versagen oder Unverträglichkeit anderer Wirkstoffe eingesetzt werden, da die meisten Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis Frauen im gebärfähigen Alter sind und Schwangerschaften zu erwarten sind. Cyclophosphamid ist hingegen erbgutschädigend und unter Therapie von Schwangeren kann es zu Auffälligkeiten und Schäden am Kind kommen. Da die Takayasu-Arteriitis chronisch verläuft und die Therapie jahrelang fortgesetzt wird, ist der Einsatz von Cyclophosphamid aufgrund des Nebenwirkungsprofils kritisch zu betrachten. Andere DMARDs, darunter Tocilizumab und TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (TNFi), können laut EULAR im Falle eines Relapse oder refraktöser Erkrankung trotz Therapie mit DMARDs als Second-line-Therapie eingesetzt werden. Es gibt aber keine qualitativ hochwertigen Daten dazu ob diese Wirkstoffe in der Therapie der Takayasu-Arteriitis überlegen sind. (110)

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist mit antiproliferativer und antiinflammatorischer Wirkung, der als DMARD in der Therapie der rheumatoiden Arthritis und einer Vielzahl anderer Erkrankungen genutzt wird. (144,145) Methotrexat wurde in einer offenen prospektiven Studie in Kombination mit Glukokortikoiden bei Patient\*innen mit therapierefraktärer Takayasu-Arteriitis

eingesetzt. Die mittlere Dosis betrug wöchentlich 17,1mg und führte bei 81% der Patient\*innen zu einer Remission. Rezidive nach Ausschleichen der Glukokortikoidtherapie waren häufig, wobei 50% der Patient\*innen im Mittel 18 Monate in Remission blieben. (138)

Mycophenolat-Mofetil ist ein Immunsuppressivum, welches zur Prävention einer Organtransplantatabstoßung nach Transplantationen und in der Therapie von Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird. (146) Die Wirksamkeit von Mycophenolat-Mofetil bei Takayasu-Arteriitis wurde in mehreren Kohortenstudien bei neu diagnostizierten, wie auch bei therapierefraktären Patient\*innen, welche mit anderen DMARDs therapiert wurden, getestet. Die Krankheitsaktivität ging unter der Therapie mit Mycophenolat-Mofetil in allen Studien zurück. (140-142) In einer Studie konnte an Patient\*innen, die unter der Kombinationstherapie mit Mycophenolat-Mofetil und Glukokortikoiden kein ausreichendes Therapieansprechen aufwiesen, unter der zusätzlichen Gabe von Methotrexat, oder Azathioprin eine verbesserte Wirksamkeit gezeigt werden. (141) In einer Metaanalyse zeigte sich ein Glukokortikoid-einsparender Effekt. (147)

Azathioprin ist ein Purin-Analog, hemmt die DNA-Synthese und wird in der Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen, rheumatologischen Erkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen und zur Immunsuppression bei Organtransplantationen genutzt. (148) Es wurde in einer prospektiven offenen Studie in Kombination mit einer Glukokortikoidtherapie zur Behandlung von Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis eingesetzt. Unter der Therapie zeigte sich eine Reduktion der Symptome und der humoralen Inflammationsmarker. Ein Jahr nach Therapiebeginn konnten keine strukturellen Gefäßläsionen festgestellt werden. (143)

Leflunomid hemmt die Pyrimidinbiosynthese und wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und anderer Autoimmunerkrankungen eingesetzt. (149) Die Langzeitanwendung von Leflunomid wurde in einer prospektiven offenen Studie an Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis untersucht und wurde meist gut toleriert. Bei 40% der Patient\*innen konnte unter Therapie eine anhaltende Remission erreicht werden. Die restlichen Patient\*innen wechselten wegen einer unzureichenden Wirkung auf eine andere Therapie. (139)

Cyclophosphamid hemmt die DNA-Replikation und wird als Zytostatikum in der Therapie von Tumorerkrankungen und in niedrigerer Dosierung als

Immunsuppressivum in der Therapie von Autoimmunerkrankungen eingesetzt. (150) In einer prospektiven Kohortenstudie wurde Cyclophosphamid und Methotrexat in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit miteinander verglichen. Dabei wurde nach einer Induktionsbehandlung eine Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen Wirkstoff in Kombination mit Glukokortikoiden eingeleitet. Der Endpunkt, die Induktion einer Remission, wurde unter beiden Wirkstoffen etwa gleich häufig erreicht. Eine Überlegenheit eines Wirkstoffes über den anderen konnte nicht belegt werden. (151) In einer retrospektiven Fallserie wurde bei von Großgefäßvaskulitiden schwer betroffenen Patient\*innen, welche unter der Therapie mit Glukokortikoiden und/oder DMARDs therapierefraktär waren oder bei denen organgefährdende Stenosen bestanden, eine Pulstherapie mit Cyclophosphamid eingeleitet. Cyclophosphamid wurde alle drei Wochen verabreicht und die Dosis bei fehlendem Ansprechen erhöht. Bei 9 von 10 Patient\*innen konnte eine Verbesserung der Krankheitsaktivität und des Befunds in der Bildgebung erzielt werden. (152)

Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den IL-6 Rezeptor und wirkt an diesem als Antagonist. Es wird in der Therapie der Riesenzellenarteriitis, rheumatoiden Arthritis und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eingesetzt. (153) Der Einsatz von Tocilizumab in der Therapie der Takayasu-Arteriitis wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten RCT untersucht. Der primäre Endpunkt wurde zwar nicht erreicht, allerdings konnte Tocilizumab im Vergleich zum Placebo die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs positiv beeinflussen. Sicherheitsbedenken bezüglich der Verwendung von Tocilizumab ergaben sich in der Studie nicht. (135) In mehreren Fallserien wurde Tocilizumab bei Patient\*innen mit refraktärer Takayasu-Arteriitis eingesetzt. Meist zeigte sich ein Rückgang der klinischen Aktivität der Entzündung. Auch besserte sich, im Gegensatz zu Patient\*innen unter DMARD-Therapie, das ereignisfreie Überleben bei Patient\*innen unter Tocilizumab-Therapie. Rezidiven traten gehäuft nach Absetzen der Tocilizumab-Therapie auf. (137)

Abatacept ist ein Fusionsprotein und inhibiert die CD28-medierte Costimulation von T Zellen und verhindert so deren Aktivierung. Es wird in der Therapie der rheumatoiden Arthritis und der juvenilen idiopathischen Arthritis eingesetzt. Abatacept zeigte in einer doppelblinden RCT bei Patient\*innen mit neu

aufgetretenen oder rezidivierenden Takayasu-Arteriitis keine Verringerung des Rezidivrisikos und keine glukokortikoideinsparende Wirkung. (136)

TNFi sind verschiedene Antikörper und verwandte Proteine, welche sich gegen TNF- $\alpha$  richten und in der Therapie entzündlicher Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasisarthritis und Spondylitis ankylosans eingesetzt werden. (154) Daten über den Einsatz von TNFi bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis stammen bis jetzt nur aus offenen Studien. Aufgrund des retrospektiven und teils sehr unterschiedlichen Studiendesigns werden allerdings in Zukunft noch weitere Studien zur Erforschung der Wirksamkeit benötigt. (137) In einer prospektiven Studie aus der USA konnte bei Patient\*innen, die unter Therapie mit Glukokortikoiden und DMARDs therapierefraktären waren, ein Nutzen von TNFi belegt werden. Es kam zu einer Symptomverbesserung und Remission in der Mehrheit der Patient\*innen. (155) Eine systematische Literaturanalyse der EULAR identifizierte mehrere retrospektive Fallserien über den Einsatz von TNFi bei Großgefäßvaskulitiden und im speziellen bei Takayasu-Arteriitis. Die meisten der größtenteils therapierefraktären Patient\*innen zeigten ein positives Ansprechen auf die Therapie. (156) Eine multizentrische retrospektive Studie verglich den Einsatz von Tocilizumab und TNFi, wobei bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe keine Unterschiede nachgewiesen werden konnten. (157) Eine deskriptive Kohortenstudie mit prospektivem Studiendesign untersuchte die Wirksamkeit einer eskalierenden Therapie bestehend aus einem DMARD mit zusätzlicher Gabe von TNFi und Tocilizumab in weiterer Folge bei glukokortikoidrefraktären Patient\*innen. 64% der Patient\*innen erreichten eine anhaltende Remission unter der Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden, DMARDs und/oder TNFi/Tocilizumab. (158)

Unter immunsuppressiver Therapie soll die Glukokortikoiddosis so weit wie möglich reduziert werden. Aufgrund der mangelnden Datenlage bezüglich der Langzeittherapie der Takayasu-Arteriitis muss die Dauer der Behandlung auf individueller Ebene evaluiert und entschieden werden. (110) Eine Studie weist auf ein erhöhtes Relapse-Risiko in den ersten fünf Jahren nach der Diagnose hin. (60) Ein weiteres Ausschleichen und Absetzen der Glukokortikoidtherapie kann nach einer längerdauernden rezidivfreien Remission individuell evaluiert und versucht werden. (111)

Studien mit Schwerpunkt auf der Therapie eines Relapse einer Großgefäßvaskulitis gibt es nicht. Auch sind Therapieprotokolle uneinheitlich und die Studiendesigns heterogen, weshalb schwer allgemeingültige Schlüsse gezogen werden können. Eine Erhöhung von CRP und BSG ohne Auftreten von Symptomen soll nicht eine sofortige Therapieeskalation der immunsuppressiven Therapie nach sich ziehen. Eher sollen Differentialdiagnosen ausgeschlossen und erst dann bildgebende Diagnostikverfahren eingesetzt werden. Bei Eintritt eines schweren Relapse können ischämische Organschäden und eine Progression der Gefäßentzündung auftreten. Die EULAR empfiehlt daher ein Wiedereinleiten/ eine Dosiserhöhung der Glukokortikoidtherapie und Behandlung wie im Falle einer Neuerkrankung (40-60mg Prednison-Äquivalent täglich). Im Falle eines leichten Relapse wird die Steigerung der Glukokortikoiddosis auf die letzte wirksame Dosis oder auf eine Dosis von 5-15mg über dieser empfohlen. (110) Im Falle eines Relapse ist eine glukokortikoidsparende Therapie, wenn noch nicht vorhanden, einzuleiten, die Dosierung einer bereits bestehenden Therapie zu erhöhen oder auf einen anderen Wirkstoff zu wechseln. (111) In Abbildung 6 ist der von der EULAR empfohlene Therapiealgorithmus der Takayasu-Arteriitis dargestellt.

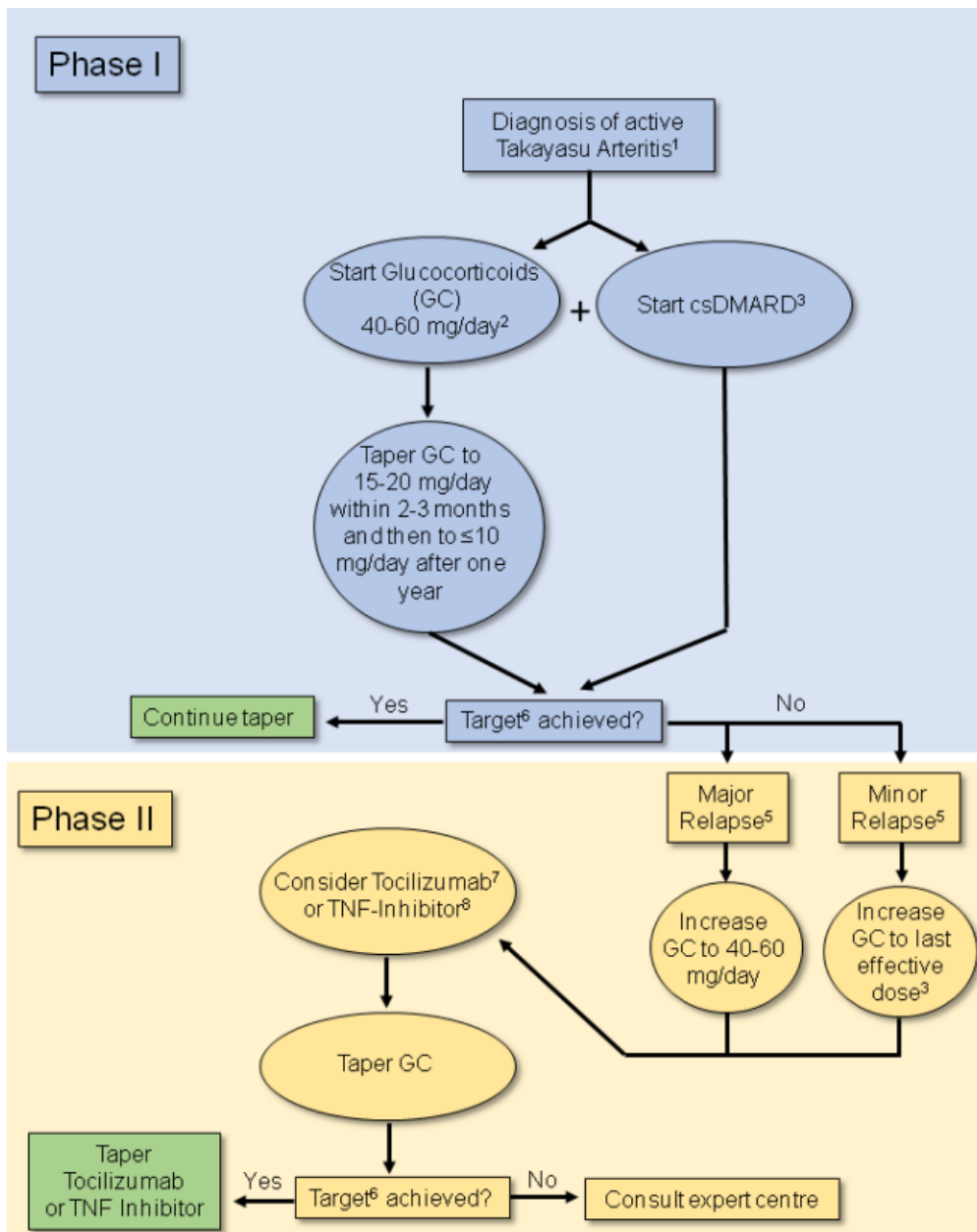


Abbildung 6: Algorithmus zur medikamentösen Behandlung der Takayasu-Arteriitis. Entnommen aus Hellmich et al. (110)

Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen sollen nicht routinemäßig bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis eingesetzt werden, außer es bestehen gleichzeitig andere Erkrankungen, welche diese indizieren (KHK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, usw.). (110) Nur eine einzelne Kohortenstudie berichtet von einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Events bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer. (159) Aufgrund der schwachen Evidenzlage soll der Einsatz der Therapie von Expert\*innen individuell evaluiert werden und

Faktoren, wie der Stenosegrad betroffener Gefäße, vaskuläre ischämische Komplikationen, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und andere Risikofaktoren, in die Entscheidung miteinbezogen werden. (110) Der Einsatz von Statinen wird ebenfalls nicht routinemäßig empfohlen, da auch hier die Datenlage unzureichend ist. (111)

Die interventionelle oder chirurgische Therapie ist indiziert, wenn Gefäßläsionen trotz medikamentöser Therapie persistieren und symptomatisch sind, oder ein Risiko für zukünftige Notfälle und Komplikationen darstellen. Die Eingriffsmethode wird von der anatomischen Lokalisation der Läsion und der Dringlichkeit des Eingriffs bestimmt. (110) Chirurgische Eingriffe bei Patient\*innen in einer aktiven Entzündungsphase sind mit höheren Komplikationsraten und niedrigeren Offenheitsraten assoziiert. (160-163) Die EULAR empfiehlt daher endovaskuläre Interventionen oder chirurgische Eingriffe in stabilen Krankheitsphasen durchzuführen. Eine Ausnahme sind Notfallindikationen, wie akute Ischämien, Schlaganfälle oder die Dissektion von Aneurysmen. Für die chirurgische oder interventionelle Therapie sowie für das genaue Prozedere gelten ansonsten die gleichen Richtlinien, wie jene für Patient\*innen ohne Großgefäßvaskulitis. Die Indikation und weitere Planung eines Eingriffs sollten immer durch ein interdisziplinäres Team gestellt werden. (110)

Es gibt Hinweise, dass körperliches Training einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität der Takayasu-Arteriitis hat. In einer Studie wurde der Einsatz von Krafttraining bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis, welche unter einer Therapie mit Glukokortikoiden und Methotrexat standen, untersucht. Die Patient\*innen führten 12 Wochen lang ein von Therapeut\*innen geleitetes Krafttraining durch. Im Zeitraum der Intervention sowie nach Beendigung dieser wurde die Krankheitsaktivität und Laborparameter wie BSG, CRP und TNF- $\alpha$  überwacht. Die Kontrollgruppe führte statt dem Krafttraining Muskelentspannungsübungen durch. Die Patient\*innen in der Gruppe mit Krafttraining zeigten im Laufe der Studie ein deutliches Absinken der Krankheitsaktivität und der untersuchten Laborparameter, während die Kontrollgruppe nur geringe Veränderungen zeigte. Die Studienautor\*innen zogen den Schluss, dass durch das körperliche Training TNF- $\alpha$  im Plasma gesenkt wurde, was die Krankheitsaktivität positiv beeinflusste. (164) Bis jetzt gibt es keine Studien, die sich mit dem Screening oder der Prophylaxe von Infektionserkrankungen bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis

auseinandersetzen. Da in therapeutischen und beobachtenden Studien Einzelfälle von Tuberkuloseinfektionen bei Patient\*innen aufgezeichnet wurden, wird die Möglichkeit eines Screenings und die Prävention bei Risikopatient\*innen diskutiert. (156)

## **1.7 Prognostische Faktoren**

Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis zeigen eine signifikant erhöhte Mortalität und Morbidität. (60) Da der Krankheitsverlauf teils sehr stark zwischen Patient\*innen variieren kann, ist es schwierig Voraussagen über das Outcome zu treffen. Prognostischen Faktoren zur Identifizierung schwerer Verläufen und eines erhöhten Risikos für Komplikationen sind noch nicht ausreichend erforscht. Eine frühzeitige Identifizierung von Patient\*innen mit erhöhter Mortalität könnte Komplikationen noch vor dem Entstehen verhindern, indem eine aggressivere Therapie eingeleitet wird. (165) Eine Studie an chinesischen Patient\*innen untersuchte mögliche Prognosefaktoren, die den Krankheitsverlauf und das Auftreten von Events beeinflussen. Mit einer schlechten Prognose waren das Auftreten von vaskulären Komplikationen und die Verschlechterung von vaskulären Stenosen assoziiert. In der multivariablen Cox-Regression war eine Therapie mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid hingegen mit einem reduzierten Auftreten von Events assoziiert. (166) In einer anderen Studie wurde die prognostische Rolle der klinischen Präsentation bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis gesondert von Patient\*innen mit Riesenzellenarteriitis analysiert. So zeigten in der multivariaten Analyse die Claudicatio der Extremitäten eine unabhängige Assoziation mit einem längeren ereignisfreien Überleben und Schlaganfälle eine unabhängige Assoziation mit einem kürzeren ereignisfreien Überleben. (165) In einer anderen Studie scheinen Schlaganfälle bei erwachsenen Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis das Sterberisiko nicht zu erhöhen. (167) Eine weitere Studie identifizierte eine Erhöhung des hochsensitiven CRP als Prädiktor für das Eintreten von schweren kardialen Komplikationen bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis und koronarer Herzkrankheit. (168)

Eine Studie zum Einsatz der PET-Bildgebung zur prognostischen Einschätzung des zukünftigen Krankheitsverlaufs von Großgefäßvaskulitiden zeigte keinen

eindeutigen Nutzen. (114) Generell scheint die Bildgebung nicht zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Therapie, des Auftretens eines Relapse, oder ischämischer Komplikationen geeignet zu sein. (169)

Auch bei der cTAK wurden mögliche prognostische Faktoren untersucht. So waren Insulte mit dem Auftreten von vaskuläre Komplikationen, Relapse und Tod assoziiert. Ein höherer BMI und Eingriffe mit dem Ziel der Revaskularisation waren hingegen mit seltenerem Auftreten von Events assoziiert. Ein Prädiktor für die Rehospitalisierung war ein erhöhtes CRP, während ein höheres Alter bei Diagnosestellung und der Befall renaler Arterien mit einer selteneren Rehospitalisierung assoziiert waren. (170)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patient\*innenauswahl**

Für diese retrospektive Datenanalyse wurden die Daten von Patient\*innen, die mit der Diagnose Takayasu-Arteriitis von 2000-2022 an der klinischen Abteilung für Angiologie des Universitätsklinikum Graz in Behandlung waren, ausgewertet. Die Patientenselektion erfolgte über das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz mithilfe einer Patientensuche. Dabei wurde nach Patient\*innen, die den ICD-Code M31.4 erhalten haben, sowie mit einer Freitextsuche nach ‚Takayasu-Arteriitis‘ und ‚Takayasu-Syndrom‘ gesucht.

### **2.2 Datenerhebung**

Zur Datensammlung wurde das Krankenhausinformationssystem openMEDOCS genutzt. Es wurden Arztbriefe und ambulante Befunde, Labore, Befunde der Bildgebung und ähnliche relevante Dokumente ausgewertet.

### **2.3 Erhobene Parameter**

Die Parameter, die anhand von openMEDOCS erhoben worden sind, sind in den Tabellen 6-9 zusammengefasst. Kardiovaskuläre Komplikationen wurden als Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, tiefe Venenthrombose/ Pulmonalarterienembolie, KHK, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, TIA/Insult, pAVK der Arme und Beine, Nierenarterienstenose, vAVK, Gefäßaneurysma und Gefäßdissektion definiert. Es wurden die Definitionen der EULAR für Relapse genutzt. Ein major Relapse bezeichnet das Wiederauftreten der aktiven Erkrankung bei der entweder klinische Zeichen einer Ischämie oder Hinweise für eine aktive Entzündung der Aorta oder großer Gefäße nachweisbar sind. Ein minor Relapse bezeichnet das Wiederauftreten der aktiven Erkrankung ohne dass die Kriterien eines major Relapse erfüllt werden. (110)

Der Beobachtungszeitraum wurde vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis maximal 20 Jahren danach definiert.

*Tabelle 6: Erhobene anamnestische Parameter*

Anamnestische Patientencharakteristika
Geschlecht
vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen
Alkoholkonsum
Rauchverhalten
familiäres kardiovaskuläres Risiko (betroffene Verwandte ersten Grades)
vorbekannte Dauermedikation

*Tabelle 7: Erhobene diagnostische Parameter*

Diagnostische Parameter bei Diagnosestellung
Größe
Gewicht
initiale Symptome
arterielle Gefäßstatus
Stenosegeräusche
Untersuchungsergebnisse Bildgebung
Untersuchungsergebnisse Labordiagnostik
Datum der Erstdiagnose
Alter bei Erstdiagnose

*Tabelle 8: Erhobene Parameter der initialen Therapie*

Erhobene Parameter bei der Erstbehandlung
initiale Behandlungsschema (mögliche Delays, Datum des Beginns, Dosierung)
initiale Symptombesserung
Dauer eines möglichen initialen Aufenthalts
Medikation bei Entlassung
Beschwerden bei Entlassung
Entlassungslabor

*Tabelle 9: Erhobene Parameter der Nachbeobachtung*

Parameter aus dem Beobachtungszeitraum
Gesamtdauer in Behandlung

Glukokortikoidtherapie	Gesamtdosis
	Absetzdatum
DMARD-Therapie	Art
	Absetzdatum
Neuerkrankungen und Komplikationen	kardiovaskulär
	therapieassoziiert
	Dauer bis Auftreten
bildgebende Diagnostik	Art
	Untersuchungsdatum
Eingriffe zur Revaskularisation	Art
	Restenosen
	Dauer bis zum Eintreten
Relapse	Schwere
	Anzahl
	Therapie bei Relapse
	Symptome
	Veränderungen in der Bildgebung
	Veränderungen im Labor
Tod	Zeitpunkt
	Todesursache

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Patient\*innencharakteristika wurden deskriptiv dargestellt. Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test untersucht. Qualitative Merkmale wurden in Prozentwerten angegeben, numerische Variablen wurden entweder als Median und Quartile oder als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Es wurden Zusammenhänge zwischen den Parametern der initialen Patient\*innenpräsentation, den initialen Untersuchungsergebnissen, initialen Therapie und den Parametern des kardiovaskulären Outcomes mit Mann-Whitney-U-Test, T-Test und Chi-Quadrat-Test untersucht. Für das Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  gewählt. Die Durchführung von Regressionsanalysen war aufgrund der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patient\*innencharakteristika

Insgesamt wurden 32 Patient\*innen über die Patientensuche extrahiert und in die Studie eingeschlossen. Davon waren 5 männlich (15,6%) und 27 weiblich (84,4%). Bei Diagnosestellung waren die Patient\*innen durchschnittlich ( $\pm$  Standardabweichung [SD])  $40 \pm 13$  Jahre alt. Der/Die jüngste Patient\*in war bei Diagnosestellung 14 Jahre alt, der/die älteste Patient\*in 62. Initial lag der mediane BMI bei  $22 \text{ kg/m}^2$  (25.-75. Perzentile:  $20\text{--}26 \text{ kg/m}^2$ ). Daten zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren sind in Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10: Anamnestisch bekannte Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis

Vorerkrankungen/Risikofaktoren	Fehlende Informationen, n	Häufigkeit, n (%)
arterieller Hypertonus	4	10 (35,7%)
Diabetes	4	2 (7,1%)
Adipositas	4	8 (28,6%)
Hypercholesterinämie	5	7 (25,9%)
Hypertriglyceridämie	5	2 (7,4%)
Niereninsuffizienz	4	3 (10,7%)
rheumatische Vorerkrankung	4	3 (10,7%)
KHK	4	2 (7,1%)
MCI	4	0 (0%)
Herzinsuffizienz	4	0 (0%)
Insult/TIA	4	8 (28,6%)
pAVK UE	4	2 (7,1%)
pAVK OE	4	3 (10,7%)
NAST	4	2 (7,1%)
vAVK	4	0 (0%)
TVT/PAE	4	1 (3,6%)
Gefäßaneurysma	4	1 (3,6%)
Gefäßdissektion	4	0 (0%)

erhöhtes familiäres kardiovaskuläres Risiko	4	6 (21,4%)
Exraucher	4	8 (28,6%)
aktive Raucher	4	10 (35,7%)
Alkoholabusus	4	1 (3,6%)

Abkürzungen: KHK: koronare Herzkrankheit, MCI: Myokardinfarkt, NAST: Nierenarterienstenose, OE: obere Extremität, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA: transitorische ischämische Attacke, TVT/PAE: tiefe Venenthrombose/Pulmonalarterienembolie, UE: untere Extremität, vAVK: viszerale arterielle Verschlusskrankheit

In Tabelle 11 ist die Dauermedikationen der Patient\*innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aufgelistet. Die am häufigsten eingenommenen Wirkstoffe waren ASS bei 11 Patient\*innen (40,7%) und Statine bei 10 Patient\*innen (37%).

Tabelle 11: Vorbestehende Dauermedikation der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis

Medikament	Fehlende Informationen, n	Häufigkeit, n (%)
ACE-Hemmer	5	4 (14,8%)
ATII-Antagonisten	5	3 (11,1%)
Calciumantagonisten	5	4 (14,8%)
Diuretika	5	2 (7,4%)
Insulin	5	1 (3,7%)
Orale Antidiabetika	5	1 (3,7%)
Statine	5	10 (37,0%)
Kalziumpräparate	5	3 (11,1%)
Vitamin D-Präparate	5	7 (25,9%)
PPI	5	7 (25,9%)
Antidepressiva	5	4 (14,8%)
ASS	5	11 (40,7%)
Clopidogrel	5	7 (25,9%)
Vitamin-K-Antagonisten	5	2 (7,4%)
NSARs	5	4 (14,8%)
Medikamente zur Immunsuppression	5	5 (18,5%)

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme, ASS: Acetylsalicylsäure, ATII: Angiotensin II, NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum, PPI: Protonenpumpeninhibitor

### 3.2 Initiale Präsentation

Die initiale Symptomatik wurde zum Zeitpunkt der klinischen Erstvorstellung erhoben. Die häufigsten Symptome waren Müdigkeit/Mattigkeit/Abgeschlagenheit (MMA) bei 11 Patient\*innen (39,3%), Claudicatio intermittens der unteren Extremität bei 9 Patient\*innen (32,1%) und ein Gewichtsverlust bei 8 Patient\*innen (28,6%). Weitere häufige kardiovaskuläre Symptome waren TIA/Insult bei 7 Patient\*innen (25%) und ein Subclavian-Steal-Syndrom bei 6 Patient\*innen (21,4%). In Tabelle 12 sind die Symptome bei Erstvorstellung und deren Häufigkeit aufgelistet:

Tabelle 12: Initiale Symptome der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis

Initiale Symptompräsentation	Häufigkeit, n (%)
Fieber	4 (14,3%)
MMA	11 (39,3%)
Nachtschweiß	6 (21,4%)
Gewichtsverlust	8 (28,6%)
Myalgien	2 (7,1%)
Arthralgien	6 (21,4%)
Kopfschmerzen	5 (17,9%)
TIA/Insult	7 (25,0%)
Epilepsie	1 (3,6%)
Schwindel	5 (17,9%)
Carotidynie	2 (7,1%)
Sehstörungen	4 (14,3%)
Visuseinschränkung	1 (3,6%)
Synkope	1 (3,6%)
Livedo reticularis	1 (3,6%)
Raynaud-Phänomen	2 (7,1%)
Subclavian-Steal-Syndrom	6 (21,4%)
Claudicatio intermittens UE	9 (32,1%)
Claudicatio intermittens OE	5 (17,9%)
Ruhschmerzen UE	2 (7,1%)
Ruhschmerzen OE	1 (3,6%)

Angina pectoris	1 (3,6%)
MCI	1 (3,6%)
Herzinsuffizienz	1 (3,6%)
Angina abdominalis	1 (3,6%)
Diarrhoe	1 (3,6%)
Bauchschmerzen	2 (7,1%)
akutes Nierenversagen	1 (3,6%)
Niereninfarkt	1 (3,6%)
Dyspnoe	4 (14,3%)
Hämoptysen	1 (3,6%)
Gefäßaneurysma	3 (10,7%)
Gefäßdissektion	1 (3,6%)
Asymptomatisch	2 (7,1%)

Abkürzungen: MCI: Myokardinfarkt, MMA: Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, OE: obere Extremität, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: untere Extremität

Bei der initialen körperlichen Untersuchung wurde bei 26 Patient\*innen (81,3%) ein Pulsstatus erhoben. Die Häufigkeit fehlender Pulse jener 26 Patient\*innen wird in Tabelle 13 aufgelistet:

Tabelle 13: Fehlende Pulse im Pulsstatus der Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis

Fehlende Pulse an Arterienregion	Häufigkeit, n (%)
Arteria subclavia	1 (3,8%)
Arteria brachialis	6 (23,1%)
Arteria radialis	6 (23,1%)
Arteria ulnaris	7 (26,9%)
Arteria femoralis	1 (3,8%)
Arteria poplitea	2 (7,7%)
Arteria dorsalis pedis	4 (15,4%)
Arteria tibialis posterior	4 (15,4%)

### 3.3 Diagnostik

Im Zuge der Diagnostik wurde bei 23 Patient\*innen (88,5%) eine farbkodierte Duplexsonografie (FCDS) durchgeführt. In dieser zeigten 19 der untersuchten Patient\*innen (82,6%) pathologische Veränderungen. 13 Patient\*innen (56,5%) zeigten Stenosen, 8 (36,4%) Verschlüsse und 3 (13%) Aneurysmen.

Die Intima-Media-Dicke (IMT) der ACC war bei Diagnosestellung in 8 Fällen (36,4%) pathologisch verändert, die der Arteria subclavia in 6 Fällen (30%) und die der Arteria femoralis in 3 Fällen (13%). Initial wurde bei 4 Patient\*innen (15,4%) eine CT-A durchgeführt, wovon 75% jener Patient\*innen pathologische Veränderungen aufwiesen. Zwei Patient\*innen (66,6%) wiesen Stenosen und ein/e Patient\*in (33,3%) einen Verschluss auf. Bei 22 der Patient\*innen (84,6%) wurde eine MR-A veranlasst wovon 20 der untersuchten Patient\*innen (90,9%) pathologische Veränderungen aufwiesen. 18 der untersuchten Patient\*innen (81,8%) zeigten Stenosen und 8 (38,1%) Verschlüsse. Die PET-CT wurde in der Diagnostik bei 20 Patient\*innen (80%) eingesetzt, wovon 10 der untersuchten Patient\*innen (50%) hierbei einen pathologischen Tracer-Uptake der Aorta, der supraaortalen Äste und/oder Arterien der unteren Extremität hatten. In Abbildung 7 ist die Häufigkeit von pathologischen Untersuchungsergebnissen in der initialen Diagnostik dargestellt.

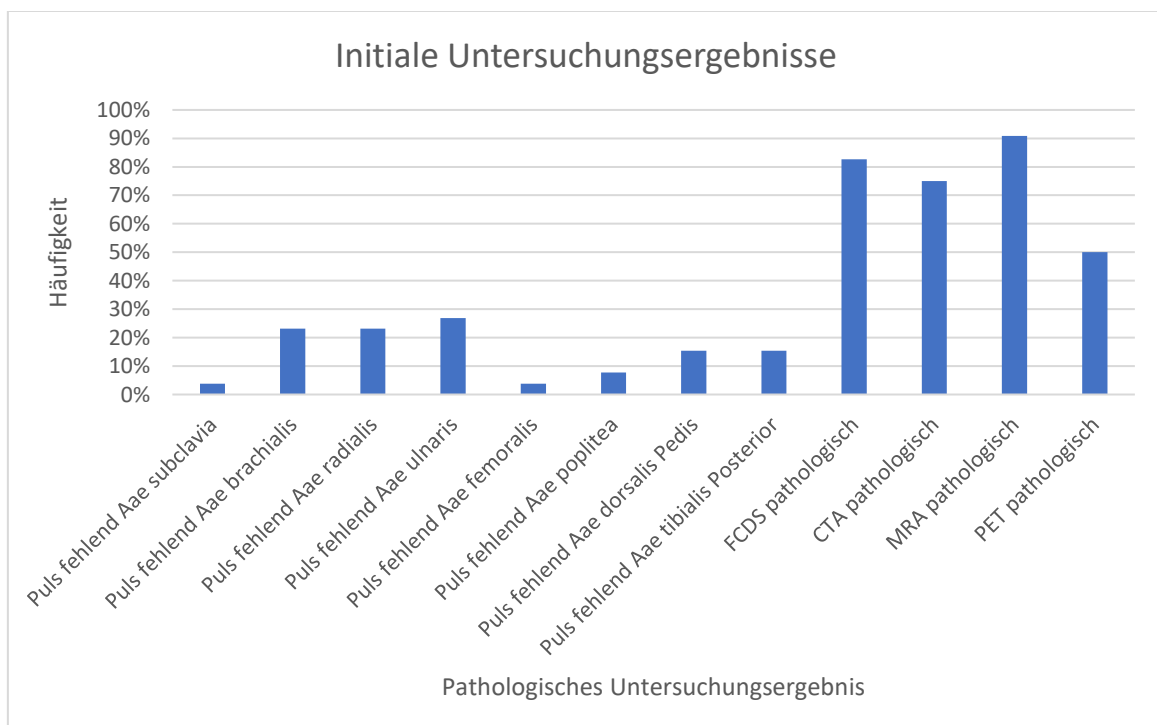


Abbildung 7: Häufigkeiten von Pathologien bei der klinischen und bildgebenden Erstdiagnostik von Patienten mit Takayasu-Arteriitis

Welche Parameter in der initialen Labordiagnostik erhoben wurden, variierte zwischen den verschiedenen Patient\*innen. In Tabelle 14 wurden daher jene Werte aufgelistet, die zumindest bei mehr als der Hälfte der Patient\*innen erhoben wurden.

Tabelle 14: Laborparameter bei Erstvorstellung

Laborparameter	
Leukozyten (x 10 <sup>9</sup> /l), Median (25.-75. Perzentile)	8,06 (7,06-9,68)
Neutrophile (x 10 <sup>9</sup> /l), Median (25.-75. Perzentile)	5,8 (4,5-7,5)
Monozyten (x 10 <sup>9</sup> /l), Median (25.-75. Perzentile)	0,4 (0,4-0,7)
Lymphozyten (x 10 <sup>9</sup> /l), Median (25.-75. Perzentile)	1,8 (1,4-2,2)
Hb (g/dl), Mittelwert ± SD	12,2±(2,0)
BSG (mm/h), Median (25.-75. Perzentile)	23 (8-69)
CRP (mg/L), Median (25.-75. Perzentile)	9,7 (3,0-71,1)
Kreatinin (mg/dl), Median (25.-75. Perzentile)	0,82 (0,67-0,97)
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), Mittelwert ± SD	91,97±(35,56)
Fibrinogen (mg/dl), Mittelwert ± SD	542±(267)
Cholesterin gesamt (mg/dl), Mittelwert ± SD	161,6±(62,9)
HDL (mg/dl), Mittelwert ± SD	60±(26)
Triglyceride (mg/dl), Median (25.-75. Perzentile)	90 (67-120)
C3 (g/l), Mittelwert ± SD	1,377±(0,354)
C4 (g/l), Mittelwert ± SD	0,284±(0,129)
ANA positiv, n (%)	5 (31,3%)

Abkürzungen: ANA: Antinukleäre Antikörper, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, C3: Komplementfaktor 3, C4: Komplementfaktor 4, CRP: C-reaktives Protein, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Hb: Hämoglobin, HDL: High Density Lipoprotein, SD: Standardabweichung

### 3.4 Behandlung

Bei 9 Patient\*innen (33,3%) wurde die initiale Glukokortikoidtherapie mit einer Dosis von mindestens 100mg Prednison-Äquivalent täglich begonnen. Die mediane initiale Glukokortikoiddosis betrug 75mg (25.-75. Perzentile: 25-100mg) Prednison-Äquivalent täglich. Der stationäre Aufenthalt betrug im Median 10 Tage (25.-75.

Perzentile: 6-18,5 Tage). Die Kumulativdosis der Glukokortikoidtherapie im stationären Aufenthalt betrug im Median 1080mg (25.-75. Perzentile: 200-1925mg) Prednison-Äquivalent. Im Rahmen des initialen stationären Aufenthalts wurden bei 2 Patient\*innen (7,7%) ein DMARD eingeleitet, einmal Methotrexat und einmal Azathioprin. Zum Zeitpunkt der Entlassung erhielten 17 Patient\*innen (65,4%) Acetylsalicylsäure, 7 (26,9%) Clopidogrel, 3 (11,5%) Vitamin K-Antagonisten und 13 (50%) Statine.

Bei 29 Patient\*innen (90,6%) wurde zumindest zu einem gewissen Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum eine Therapie mit Glukokortikoiden eingesetzt. Die kumulative Gesamtglukokortikoiddosis im Beobachtungszeitraum betrug im Median 17137mg (25.-75. Perzentile: 9950-25225mg). Bei 11 der Patient\*innen mit Glukokortikoidtherapie (37,9%) konnte diese im Beobachtungszeitraum abgesetzt werden. In Abbildung 8 sind die eingesetzten Glukokortikoiddosen mittels Diagramm dargestellt.

Im Beobachtungszeitraum wurde bei 20 Patient\*innen (62,5%) eine additive Therapie mit DMARDs notwendig. Folgende Wirkstoffe kamen zum Einsatz: Methotrexat bei 13 Patient\*innen (40,6%), Azathioprin bei 10 Patient\*innen (31,3%), Tocilizumab bei 5 Patient\*innen (15,6%), Cyclophosphamid bei 1 Patient\*in (3,1%), Mycophenolat-Mofetil bei 1 Patient\*in (3,1%), Etanercept bei 1 Patient\*in (3,1%), Infliximab bei 1 Patient\*in (3,1%). Bei einigen Patient\*innen wurden die DMARDs im Verlauf gewechselt oder in Kombination eingesetzt. Bei 4 der Patient\*innen mit DMARDs-Therapie (20%) wurde diese wieder beendet.

Im Median waren die Patient\*innen 104 Monate (25.-75. Perzentile: 51-159 Monate) in Behandlung. Ein Eingriff mit dem Ziel einer Revaskularisation wurde bei 12 Patient\*innen (40%) durchgeführt. Im Median fand ein solcher Eingriff 13 Monate (25.-75. Perzentile: 2-69 Monate) nach Diagnosestellung statt. Restenosen nach revaskularisierenden Eingriffen traten bei 7 Patient\*innen (58,3%) im Median nach 183 Tagen (25.-75. Perzentile: 120-1000 Tage) auf. An zwei Patient\*innen (16,7% aller Eingriffe) wurde ein chirurgischer Eingriff zur Revaskularisation durchgeführt, welcher bei einer Patient\*in (50%) zu einer Restenose führte. Bei 10 Patient\*innen (83,3% aller Eingriffe) wurden interventionelle Eingriffe zur Revaskularisation durchgeführt, wobei bei 6 Patient\*innen (60%) eine Restenose auftrat.

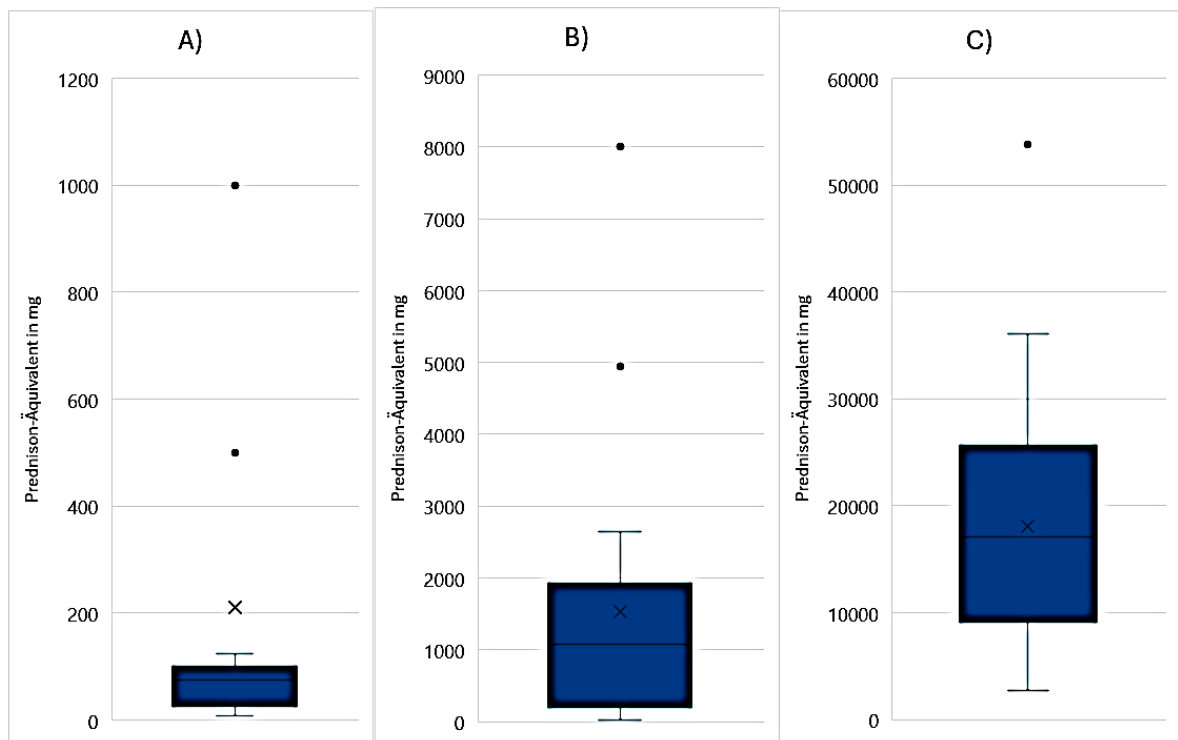


Abbildung 8: A) Glukokortikoiddosis am Tag des Nachweises einer Takayasu-Arteriitis, B) Kumulative Glukokortikoiddosis während des stationären Aufenthaltes, C) Gesamte Glukokortikoiddosis im Beobachtungszeitraum

### 3.5 Kardiovaskuläres Outcome

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem initialen stationären Aufenthalt konnten bei 9 Patient\*innen (34,6%) fortbestehende, ischämische Beschwerden festgestellt werden. Bei 6 Patient\*innen (24%) trat zwischen Aufnahme und Entlassung eine Besserung der ischämischen Beschwerden auf. Alle Patient\*innen zeigten zum Zeitpunkt der Entlassung fortbestehende vaskuläre Veränderungen in der Bildgebung.

Im Beobachtungszeitraum traten die arterielle Hypertonie (40,6%), Hypercholesterinämie (28,1%) und Adipositas (21,9%) am häufigsten als kardiovaskuläre Komplikationen auf. In Tabelle 15 sind Neuerkrankungen und kardiovaskuläre Komplikationen mit ihrer Häufigkeit und mit der Zeit bis zum Auftreten aufgelistet:

Tabelle 15: Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen während des Beobachtungszeitraums

Kardiovaskuläre Komplikationen	Häufigkeit, n (%)	Mediane Zeit bis Neuauftreten in Monate (25.-75. Perzentile)
arterielle Hypertonie	13 (40,6%)	36 (2,5-54,5)
Diabetes mellitus	4 (12,5%)	32 (31-33)
Adipositas	7 (21,9%)	10 (6-24)
Hypercholesterinämie	9 (28,1%)	15 (3,5-79)
Hypertriglyzeridämie	5 (15,6%)	5 (3,5-13,5)
NINS	1 (3,1%)	216 (Einzelwert)
AKI	1 (3,1%)	-*
minor Bleeding	3 (9,4%)	4 (Einzelwert)*
KHK	5 (15,6%)	228 (9-244)
ACS	2 (6,3%)	35 (12-58)
Herzinsuffizienz	2 (6,3%)	70 (Einzelwert)*
Insult/TIA	1 (3,1%)	-*
pAVK untere Extremität	4 (12,5%)	33,5 (18-78)
NAST	1 (3,1%)	8 (Einzelwert)
vAVK	2 (6,3%)	186 (Einzelwert)
akute Mesenterialischämie	1 (3,1%)	-*
pAVK obere Extremität	1 (3,1%)	38 (Einzelwert)
TVT/PAE	0 (0%)	-
Subclavian Steal Syndrom	1 (3,1%)	84 (Einzelwert)
Aortenaneurysmaektasie	1 (3,1%)	5 (Einzelwert)
Aortendissektion	0 (0%)	-
Aortenstenose	1 (3,1%)	42 (Einzelwert)

\* Die Zeit bis zum Neuauftreten konnte bei manchen Patient\*innen nicht erhoben werden  
 Abkürzungen: ACS: akutes Koronarsyndrom, AKI: akute Nierenschädigung, KHK: koronare Herzkrankheit, NAST: Nierenarterienstenose, NINS: Niereninsuffizienz, PAE: Pulmonalarterienembolie, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA: transitorische ischämische Attacke, TVT: tiefe Venenthrombose, vAVK: viszerale arterielle Verschlusskrankheit

Der Tod trat bei drei (9,4%) Patient\*innen im Beobachtungszeitraum ein. Eine Person (3,1%) starb aufgrund von kardiovaskulären Komplikationen.

### 3.6 Relapse

Im Beobachtungszeitraum zeigten 17 Patient\*innen (53,1%) mindestens einen Krankheitsrelapse. 8 Patient\*innen (25,8%) erlitten mindestens einen Minor-Relapse und 10 mindestens einen Major-Relapse (32,3%). Der Erstrelapse trat im Median nach 30 Monaten (25.-75. Perzentile: 17-52 Monate) auf. 4 Patient\*innen (12,5%) haben einen zweiten Relapse und eine Patient\*in (3,1%) einen dritten Relapse erlitten. 14 Patient\*innen (43,8% aller Patient\*innen) zeigten einen Relapse unter Kortisontherapie und 4 (12,5%) zeigten einen Relapse unter Therapie mit DMARDs. In Tabelle 16 ist die Häufigkeit von verschiedenen laborchemischen Veränderungen bei Patient\*innen während des ersten Relapses dargestellt.

Tabelle 16: Häufigkeit der laborchemischen Veränderungen bei Patient\*innen mit Erstrelapse

Laborchemische Veränderung während eines Relapses	Häufigkeit, n (%)
Leukozytose	4 (23,5%)
Lymphopenie	6 (35,3%)
Anämie	3 (17,6%)
BSG-Erhöhung	6 (35,3%)
CRP-Erhöhung	8 (47,1%)
Fibrinogenerhöhung	3 (17,6%)

Abkürzungen: BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein

### 3.7 Assoziationen zum kardiovaskulären Outcome

Ein zur Zeit der Diagnosestellung vorbekannter arterieller Hypertonus, wie auch eine vorbekannte Niereninsuffizienz, waren innerhalb des Beobachtungszeitraums signifikant mit dem Auftreten des Todes ( $p=0,037$ ,  $p=0,023$ ) (Tabelle 17) assoziiert, ebenso war ein vorbekannter Diabetes mellitus mit dem Auftreten des kardiovaskulären Tod assoziiert ( $p=0,037$ ). Der initiale Einsatz einer Hochdosis-Kortison-Therapie war signifikant mit der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie assoziiert ( $p=0,032$ ). Eine initiale BSG  $>40$  mm/h war mit der häufigeren Durchführung von Eingriffen zur Revaskularisation assoziiert ( $p=0,039$ ). In den Tabellen 17-20 ist die Signifikanz möglicher Zusammenhänge zwischen dem

Eintreten verschiedener Ereignisse und Neuerkrankungen und verschiedenen Parametern dargestellt.

Table 17: Assoziation zwischen Tod, kardiovaskulären Tod, kardiovaskulären Ereignissen, Eingriff zur Revaskularisation und dem jeweiligen Parameter

Parameter	Tod	Kardio- vaskulärer Tod	Kardio- vaskuläres Ereignis	Eingriff zur Re- vaskularisation
Initiale Hochdosis-Kortisontherapie	>0,999	0,346	0,683	0,667
ASS bei Entlassung	>0,999	-*	0,683	0,234
Clopidogrel bei Entlassung	>0,999	-*	0,081	0,668
Statin bei Entlassung	>0,999	-*	0,695	0,226
IMT ACC pathologisch initial	>0,999	>0,999	0,367	0,400
IMT A subclavia pathologisch initial	0,521	>0,999	0,177	>0,999
Alter (>40 Jahre)	0,229	>0,999	0,156	>0,999
BSG initial (>40 mm/h)	0,550	>0,999	0,669	<b>0,039</b>
CRP initial (>1 mg/dl)	0,230	>0,999	>0,999	>0,999
LDH initial (>100 U/l)	>0,999	>0,999	0,450	0,400
Fibrinogen initial (>500 mg/dl)	>0,999	-*	>0,999	0,060
HDL initial (<40 mg/dl)	0,541	>0,999	0,118	0,118
Triglyzeride initial (>200 mg/dl)	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999
ANA initial (positiv)	-*	-*	0,282	>0,999
Relapse <20J	0,589	0,484	0,289	0,465
Hypertonus vorbekannt	<b>0,037</b>	0,333	0,420	>0,999
Diabetes vorbekannt	0,206	<b>0,037</b>	0,481	0,370
Adipositas vorbekannt	0,188	0,259	0,385	>0,999
Aktiver Raucher vorbekannt	>0,999	>0,999	>0,999	0,415
Niereninsuffizienz vorbekannt	<b>0,023</b>	0,111	>0,999	>0,999
rheum. Vorerkrankung vorbekannt	>0,999	>0,999	0,596	>0,999

Abkürzungen: ANA: Antinukleäre Antikörper, ASS: Acetylsalicylsäure, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, HDL: High Density Lipoprotein, IMT ACC: Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis, LDH: Laktatdehydrogenase

\*Aufgrund geringer Fallzahl nicht berechenbar

Tabelle 18: Assoziation zwischen den neu aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen und dem jeweiligen Parameter

Parameter	pAVK UE	pAVK OE	KHK	NAST
Initiale Hochdosis-Kortisontherapie	>0,999	>0,999	0,557	0,308
ASS bei Entlassung	>0,999	0,346	0,529	>0,999
Clopidogrel bei Entlassung	0,540	0,269	>0,999	0,269
Statin bei Entlassung	>0,999	>0,999	0,480	>0,999
IMT ACC pathologisch initial	>0,999	-*	0,133	0,381
IMT A subclavia pathologisch initial	>0,999	-*	0,088	>0,999
Alter (>40 Jahre)	0,333	>0,999	>0,999	>0,999
BSG initial (>40 mm/h)	0,560	>0,999	>0,999	0,435
CRP initial (>1 mg/dl)	0,576	>0,999	0,482	0,458
Fibrinogen initial (>500 mg/dl)	>0,999	0,438	0,175	>0,999
LDH initial (>100 U/l)	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999
HDL initial (<40 mg/dl)	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999
Triglyzerid initial (>200 mg/dl)	>0,999	0,118	>0,999	>0,999
ANA initial (positiv)	>0,999	>0,999	-*	>0,999
Relapse <20J	0,607	>0,999	>0,999	>0,999
Hypertonus vorbekannt	>0,999	>0,999	0,103	>0,999
Diabetes vorbekannt	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999
Adipositas vorbekannt	>0,999	0,259	0,459	>0,999
Aktiver Raucher vorbekannt	0,535	>0,999	0,516	0,370
Niereninsuffizienz vorbekannt	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999
rheum. Vorerkrankung vorbekannt	0,308	>0,999	>0,999	>0,999

Abkürzungen: ANA: Antinukleäre Antikörper, ASS: Acetylsalicylsäure, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, HDL: High Density Lipoprotein, IMT ACC: Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis, LDH: Laktatdehydrogenase

\*Aufgrund geringer Fallzahl nicht berechenbar

Tabelle 19: Assoziation zwischen der medikamentösen Therapie bei Entlassung und neu aufgetretenen kardiovaskulären Risikofaktoren

Parameter	arterielle Hypertonie	Diabetes Mellitus	Adipositas	Hypercholesterinämie	Hypertriglyceridämie
Initiale Hochdosis-kortison-therapie	<b>0,032</b>	>0,999	0,653	>0,999	>0,999
ASS bei Entlassung	0,418	>0,999	0,628	0,661	0,529
Clopidogrel bei Entlassung	>0,999	>0,999	>0,999	0,629	0,540
Statin bei Entlassung	0,411	0,480	>0,999	0,378	>0,999

Abkürzungen: ASS: Acetylsalicylsäure

Tabelle 20: Assoziation zwischen dem Auftreten eines Relapse, Major-Relapse, Minor-Relapse und dem jeweiligen Parameter

Parameter	Relapse	Major Relapse	Minor Relapse
Hypertonus vorbekannt	>0,999	>0,999	>0,999
Diabetes vorbekannt	>0,999	>0,999	0,444
Adipositas vorbekannt	0,686	>0,999	0,371
Aktiver Raucher vorbekannt	>0,999	>0,999	0,674
Niereninsuffizienz vorbekannt	0,583	>0,999	0,551
rheum. Vorerkrankung vorbekannt	0,583	>0,999	0,551

## 4 Diskussion

Zwar gibt es keine Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Takayasu-Arteriitis in Österreich, allerdings kann unter Berücksichtigung der bekannten Inzidenz und Prävalenz anderer europäischer Länder trotzdem von einer seltenen Gefäßerkrankung ausgegangen werden. Die mit 32 eher geringe Anzahl an eingeschlossenen Patient\*innen ist somit erwartbar gewesen. Aufgrund der Einführung des genutzten Dateninformationssystems um das Jahr 2000 sind ältere Patientendaten nicht zugänglich gewesen.

Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patient\*innen ist mit 5,4:1 weniger ausgeprägt als in der Türkei mit 12:1 und in Norwegen mit 11:1 und ist zu dem beschriebenen Verhältnis in Frankreich mit 5:1 vergleichbar. (14,15,19) Das durchschnittliche Alter dieses Kollektivs war bei Diagnosestellung mit 40 ( $\pm$  13) Jahren zum Vergleich mit der aktuellen Literatur von 20-30 Jahren höher. Neuere Quellen berichten allerdings ebenfalls von einem größeren Anteil von ca. 15-71% an Patient\*innen mit später Diagnosestellung oder späterem Krankheitsbeginn nach dem 40. Lebensjahr. (2) Ein höheres Alter sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer Takayasu-Arteriitis kein Ausschlussgrund für diese Diagnose sein.

Die häufigste Vorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose war die arterielle Hypertonie, die bei 35,7% der Patient\*innen vorlag. Auch in der Literatur kommt eine Koinzidenz mit der arteriellen Hypertonie regelmäßig vor, und so wiesen in der Literatur 28-77% der Patient\*innen zum Diagnosezeitpunkt eine arterielle Hypertonie auf. (56,58,67,171) Interessant ist, dass Acetylsalicylsäure bei 40,7% und Clopidogrel bei 25,9% der Patient\*innen zum Diagnosezeitpunkt eine vorbestehende Dauermedikation war. Ein wahrscheinlicher Grund hierfür ist, dass bei einem großen Teil der Patient\*innen noch vor Diagnose der Takayasu-Arteriitis bereits kardiovaskuläre Erkrankungen aufgetreten sind, sodass eine Thrombozytenaggregationshemmertherapie erforderlich war.

Hinsichtlich der Initialsymptomatik konnte die retrospektive Analyse zeigen, dass die Claudicatio intermittens und der Ruheschmerz der oberen Extremität in der vorliegenden Kohorte mit 17,9% und 3,6% seltener vorgekommen sind als in der Literatur oftmals beschrieben, wo etwa jede/r zweite Patient\*in betroffen war. (67,73) Im Vergleich dazu kam die Claudicatio intermittens und der Ruheschmerz der unteren Extremität in der vorliegenden Kohorte mit 32,1% und 7,1% sogar

häufiger vor. (67) Die Rate an Myokardinfarkten bei Diagnosestellung ist mit 3,6% der Patient\*innen vergleichbar zu den Daten aus der Literatur, bei denen eine Rate von 2% angegeben wird. (60,67) Das Auftreten einer TIA oder eines Insults als Initialsymptom wurde in dieser Studie bei 28,6% der Patient\*innen beobachtet. In der Literatur variiert der Anteil an betroffenen Patient\*innen mit 5-20% jedoch. (56,58,81,171) In der vorliegenden Kohorte scheint die TIA/der Insult als Initialsymptom etwas häufiger vorzukommen. Gemeinsam mit der häufiger vorkommenden pAVK der unteren Extremität zeigen die Patient\*innen der Kohorte deutliche Unterschiede in der Symptompräsentation zu den Patient\*innen aus anderen Studien. Auch in der Literatur werden oftmals je nach untersuchter Population Unterschiede in der Krankheitsausprägung und des Befallstyps geschildert. Die leitende Hypothese für den Grund der Unterschiede scheint bisher das unterschiedliche Vorhandensein verschiedener Suszeptibilitätsgene in verschiedenen Populationen zu sein. (3)

Bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis werden in der körperlichen Untersuchung oft fehlende oder verminderte Pulse beschrieben. In Studien aus der USA zeigen 54,4% der Patient\*innen verminderte oder fehlende Pulse der Arteria radialis und 70% zeigen verminderten Puls der Arteria brachialis. (67,69) In unserer Kohorte trat dieses Symptom tendenziell seltener auf, wobei in fast einem Fünftel der Fälle keine Informationen zum Pulsstatus erhebbar waren. So konnte bei jeweils 23,1% der Patient\*innen ein Fehlen des Pulses an der Arteria brachialis und der Arteria radialis nachgewiesen werden. Es wurde allerdings nur erhoben, ob Pulse bei initialer Präsentation gefehlt haben, eine Abschwächung der Pulse wurde nicht erhoben, sodass höhere Befallsraten möglich gewesen wären.

Nach den aktuellen Leitlinien der EULAR soll in der bildgebenden Diagnostik die MR-A zuerst durchgeführt werden. (112) Von den bildgebenden Verfahren wurde in der vorliegenden Kohorte die FCDS bei 88,5% der Patient\*innen und somit am häufigsten eingesetzt, gefolgt von der MR-A bei 84,6% und der PET-CT bei 80% der Patient\*innen. Die CT-A kam hingegen nur bei 15,4% der Patient\*innen zum Einsatz. Dass nicht bei allen Patient\*innen eine MR-A primär zum Einsatz gekommen ist, kann dadurch erklärt werden, dass insbesondere Patient\*innen um die 2000er Jahre weniger einer MR-A zugeführt wurden aufgrund der damals noch schlechten Bildqualität. Vergleichbar wäre die Annahme zur CT-A und PET-CT. Auch die vorhandenen Ressourcen von verschiedenen Kliniken, ebenfalls im

Hinblick auf die frühen 2000er Jahre, beeinflussten die Wahl der Diagnostik, sowie mögliche Kontraindikationen für die jeweilige Bildgebung.

Der in der Bildgebung festgestellte Gefäßbefall der Patient\*innen der Kohorte variierte abhängig von den genutzten Untersuchungsmethoden, wobei Stenosen in 50-81,8%, Gefäßverschlüsse in 25-38,1% und Aneurysmen nur in der FCDS in 13% der untersuchten Patient\*innen nachgewiesen werden konnten. Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen bildgebenden Verfahren könnten durch deren technische Eigenschaften erklärt werden. So wird in der FCDS zwar eine hohe Auflösung erreicht, die Beurteilung der thorakalen Aorta ist allerdings kaum möglich. Etwaige Läsionen der Aorta könnten so übersehen werden, was den selteneren Nachweis von Stenosen in der FCDS im Vergleich mit der MR-A (56,5% zu 81,8%) erklären könnte. Dass Aneurysmen nur in der FCDS diagnostiziert wurden, könnte dem Umstand geschuldet sein, dass der Gefäßdurchmesser in einer sonographischen Untersuchung beim schiefen Anschnitt des Gefäßes überschätzt werden kann. Somit könnte durch eine fehlerhafte Messung der Eindruck des Vorliegens eines Aneurysmas entstehen. In der Literatur werden Stenosen bei einem Anteil von bis zu 90% der Patient\*innen festgestellt, was sich auch mit unseren Ergebnissen deckt. Die teils hohe Rate an Aneurysmen in der Literatur von bis zu 50% spiegelt sich in unserer Kohorte mit einem Anteil von 13% nicht wider. (56,58-60) Weder in der MR-A, noch in der CT-A, die zur Beurteilung der Aorta genutzt werden, konnte in unserer Kohorte ein Aneurysma nachgewiesen werden. Aortenaneurysmen werden in neueren Studien bei 3-7% der Patient\*innen und somit seltener als in älteren Studien beschrieben. (65-68) Unsere Kohorte scheint bezüglich der Rate an Aortenaneurysmen mit der neueren Literatur vergleichbar zu sein. Der Grund für die früher häufiger nachgewiesenen Aortenaneurysmen kann an den Untersuchungsmethoden in den Studien liegen. Früher wurde in der Bildgebung hauptsächlich die DSA eingesetzt, während diese in neueren Studien kaum mehr genutzt wird. Weitere Gründe für diese Entwicklung können ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium zum Diagnosezeitpunkt, mangelndes Wissen über effektive Therapien und unterschiedliche untersuchte Populationen, welche andere Krankheitsverläufe und Komplikationen zeigen, sein. 50% der Patient\*innen in der Kohorte, die mittels PET-CT untersucht wurden, zeigten einen pathologischen Tracer-Uptake. Eine neuere Studie über den Einsatz der PET-CT bei Patient\*innen mit vordiagnostizierter Großgefäßvaskulitis schätzte

diese nach einer Untersuchungsdauer von einer Stunde bei 56% der Patient\*innen und bei einer Dauer von zwei Stunden bei 77% der Patient\*innen aufgrund eines erhöhten Tracer-Uptake als aktiv ein. Die Untersuchungsdauer zeigte einen großen Einfluss auf die Sensitivität der Untersuchung und eine längere Untersuchungsdauer ist zu bevorzugen. (172) Die niedrigere Rate an pathologischen Untersuchungsergebnissen in unserer Kohorte kann also durch die technische Durchführung der Untersuchung erklärt werden, da sich die Empfehlungen zur Durchführung und Nutzung der PET-CT in der Diagnostik der Takayasu-Arteriitis in den letzten Jahren geändert haben. So wird die zu bevorzugende Untersuchungsdauer in den EULAR-Empfehlungen von 2018 mit 90 Minuten und in den überarbeiteten Empfehlungen aus dem Jahr 2023 mit 90-120 Minuten angegeben. (112,173) In den Empfehlungen aus dem Jahr 2009 wurde die Möglichkeit des Einsatzes der PET-CT in der Diagnostik der Takayasu-Arteriitis erwähnt, aber noch keine Angaben zur genauen Durchführung gemacht. (174)

Die in der initialen Therapie von der EULAR empfohlene tägliche Dosis von 40-60mg Prednison-Äquivalent wurde in der Kohorte oftmals deutlich überschritten. (110) Ein Drittel der Patient\*innen erhielt initial eine tägliche Dosis von mindestens 100mg Prednison-Äquivalent und auch die mediane Dosis lag mit 75mg täglich über dem empfohlenen Dosisbereich. Diese Diskrepanz liegt vermutlich am Fehlen einer Therapieleitlinie in der Vergangenheit und an der dürftigen Datenlage bezüglich der Dosierung der Glukokortikoidtherapie zur Zeit der Erstdiagnose und Behandlung vieler der Patient\*innen. Bei Patient\*innen ohne dokumentierte Glukokortikoidtherapie (9,4%) wurde diese vermutlich bereits vor Beginn der Aufzeichnungen wieder abgesetzt und es konnten keine Daten über die Therapie erhoben werden. In der aktuellen Leitlinie der EULAR wird der Einsatz von DMARDs bei allen Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis bereits bei Diagnosestellung empfohlen. (110) Als Grund für die unterschiedliche Nutzung der DMARDs in der Therapie der Patient\*innen kann auch hier das Fehlen von konkreten Empfehlungen in der Vergangenheit und die mangelnde Datenlage sein.

Während der medianen Beobachtungsdauer von 8,7 Jahren entwickelten 15,6% der Patient\*innen der Kohorte eine KHK, wohingegen in einer britischen Studie 7,6% der Patient\*innen (mediane Beobachtungsdauer 4,2 Jahre) eine KHK entwickelten. (81) Die Neuerkrankungsrate für eine KHK ist in der beobachteten Patient\*innengruppe also höher, allerdings war auch die mediane

Beobachtungsdauer länger und somit zur britischen Studie nicht ganz vergleichbar. Trotz KHK trat in der jetzigen Patient\*innengruppe kein Myokardinfarkt auf. Zu bedenken ist außerdem, dass eine KHK im Median 228 Monate, also 19 Jahre, nach Diagnose der Takayasu-Arteriitis bei den Patient\*innen festgestellt wurde und es sich somit um eine Komplikation des späten Krankheitsverlaufs zu handeln scheint, die möglicherweise durch Alterungsprozesse, wie auch durch atherosklerotische Prozesse bedingt sein könnte. 40,6% der beobachteten Patient\*innen entwickelten im Krankheitsverlauf eine arterielle Hypertonie, in einer chinesischen Studie trat diese bei 58,3% der Patient\*innen neu auf, während in der Studie aus Großbritannien nur 13,8% der Patient\*innen eine arterielle Hypertonie neu entwickelten. (70,81) Zusammen mit den 35,7% der Patient\*innen, bei denen eine arterielle Hypertonie schon bei Präsentation vorbekannt war, zeigt die Mehrheit der nachbeobachteten Patient\*innen der Kohorte diese Begleiterkrankung. Es bestätigt sich hiermit die Beobachtung aus der Literatur, dass die arterielle Hypertonie eine der häufigsten Komorbiditäten der Takayasu-Arteriitis darstellt. Eine Herzinsuffizienz trat in der untersuchten Kohorte bei 6,3% der Patient\*innen auf, in der Studie aus Großbritannien bei 4,4% und in einer Studie aus Frankreich (mediane Beobachtungsdauer 6,1 Jahre) bei 2,5%. (60,81) Somit zeigten sich die Raten an Herzinsuffizienz mit der Literatur vergleichbar und es dürfte sich um eine seltene Komplikation handeln. In der Studie aus Großbritannien entwickelten 9,8% der Patient\*innen einen Insult/eine TIA und in der Studie aus Frankreich 7,5%. (60,81) In der aktuellen Kohorte trat nur bei 3,1% der Patient\*innen ein Insult/TIA auf. Allerdings muss erwähnt werden, dass Insulte/TIAs bei den untersuchten Patient\*innen als Initialsymptom vergleichsweise häufig vorkamen. Man kann also vermuten, dass zerebrovaskuläre Ereignisse in der untersuchten Kohorte eine Komplikation des früheren Krankheitsstadiums sind. Ursächlich hierfür könnte ein früher Befall der hirnersorgenden Arterien sein. Im Vergleich zur untersuchten Kohorte, in der die vAVK bei 6,3% der Patient\*innen als Komplikation auftrat, trat in einer Studie aus Frankreich bei 16,2% der Patient\*innen im Krankheitsverlauf Ischämien im Versorgungsgebiet der Mesenterialarterien auf. (165) In der Literatur wird häufig von einem Befall der Mesenterialarterien in angiografischen Untersuchungen berichtet, beispielsweise ist die Arteria mesenterica superior in 25-41% der untersuchten Patient\*innen betroffen. (20,24,67) In der untersuchten Kohorte scheint der Befall der Mesenterialarterien seltener aufzutreten als in

vergleichbarer Literatur. Auch die Nierenarterienstenose trat als Komplikation in der untersuchten Kohorte bei 3,1% der Patient\*innen selten auf, während in der Literatur von einem Befall der Nierenarterien bei 23-67% der Patient\*innen berichtet wird. (24,60,95) Die Involvierung der abdominellen Äste der Aorta ist in der aktuellen Kohorte weniger stark ausgeprägt als in der Literatur, was ebenfalls auf ein eigenes Befallsmuster in der aktuellen Kohorte hinweist. Die Mortalität im Beobachtungszeitraum lag in der Kohorte bei 9,4%. In der französischen Studie lag die Mortalität bei 5%, in der britischen Studie hingegen bei 23,2%. (60,81) Die kumulative Überlebensrate nach 10 Jahren Beobachtung betrug in einer dänischen Studie 89%, in einer amerikanischen Studie 97%, in einer südkoreanischen Studie 87,2% und in einer chinesischen 58%. (59,67,70,175) Die Mortalität scheint also mit anderen Studien vergleichbar zu sein.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zur Restenoserate von Eingriffen zur Revaskularisation gemacht. Ein wichtiger Faktor ist das eingesetzte Verfahren. So zeigen endovaskulär-interventionelle Verfahren Restenoseraten von 32-62% während offen chirurgische Verfahren Restenosenraten von 11%–37% aufwiesen. (162,176) Dies konnte auch in einer Metaanalyse bestätigt werden. (177) Im Zuge dessen ist die bei uns beobachtete Restenoserate von 58,3% (Interventionell 60%, chirurgisch 50%) ein durchaus erwartbares Ergebnis, insbesondere wenn man den langen Beobachtungszeitraum einbezieht.

53,1% der untersuchten Patient\*innen zeigten im Beobachtungszeitraum mindestens einen Relapse. Ein Relapse trat in der Studie aus Frankreich bei 42,8% (mediane Beobachtungsdauer 6,1 Jahre), in einer chinesischen Studie bei 50,3% (mediane Beobachtungsdauer 3,6 Jahren) und in einer Studie aus Südkorea bei 28,6% (Beobachtungszeit von 5 Jahren) der Patient\*innen auf. (59,60,178) Die Relapserate der beobachteten Kohorte scheint im Vergleich mit der Literatur konkordant zu sein, da hierbei Raten nach einer medianen Beobachtungsdauer von 3,6-6,1 Jahren von 28,6-50,3% beschrieben wurden. Auch die Rate an rezidivierenden Krankheitsschüben (15,6%) ist in der untersuchten Kohorte ähnlich zur Literatur mit 18,2%. (59) Multiple Relapse müssen gerade im Anbetracht möglicher Therapieintensivierungen und -wechsel beachtet werden. Studien über das Auftreten von Relapse und deren optimale Therapie wurden trotz der Häufigkeit im Krankheitsverlauf aber eher selten durchgeführt.

Die festgestellte Assoziation zwischen dem Einsatz einer initialen Hochdosis-Kortison-Therapie mit dem vermehrten Auftreten einer arteriellen Hypertonie könnte auf verschiedene Weisen erklärt werden. Einerseits könnte die initiale Kortison-Therapie, welche bei den Patient\*innen auch im Vergleich zu anderen Studien höher dosiert war, das gehäufte Auftreten der arteriellen Hypertonie als Nebenwirkung der Glukokortikoidtherapie erklären. (179) Andererseits wäre die arterielle Hypertonie insbesondere bei Befall der Nierenarterien erklärbar, wobei auch die Gefäßwandschädigung und Fibrose der Gefäße mitursächlich sein können. (95,97,100-102) Da aber keine Daten über etwaige Folgebildgebungen nach Diagnosestellung erhoben wurden, lässt sich ein renaler Befall nur mutmaßen. Die Assoziation eines vorbekannten arteriellen Hypertonus und einer vorbekannten Niereninsuffizienz mit dem Tod im Beobachtungszeitraum könnte ebenso mehrere Gründe haben. Einerseits können die arterielle Hypertonie und die Niereninsuffizienz als Folge einer zu spät diagnostizierten Takayasu-Arteriitis aufgetreten sein. Die Niereninsuffizienz kann ebenfalls durch einen verminderten renalen Blutfluss aufgrund von Stenosen der Arteria renalis ausgelöst werden. Auch existieren andere, von einem Befall der Arteria renalis unabhängige Mechanismen, wie im Zuge der Takayasu-Arteriitis eine Hypertonie und Niereninsuffizienz ausgelöst werden könnte. Der arterielle Hypertonus und die Niereninsuffizienz zum Diagnosezeitpunkt könnten somit als Zeichen eines ausgedehnten Befalls und eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Takayasu-Arteriitis gewertet werden. Eine verspätete Diagnose und fehlende Therapie wirken sich negativ auf die Prognose der Takayasu-Arteriitis aus und könnten zu einer erhöhten Mortalität führen. Andererseits erhöhen auch unabhängig davon ein schlecht eingestellter arterieller Hypertonus und eine Niereninsuffizienz bei Patient\*innen ohne Takayasu-Arteriitis die Mortalität und Morbidität. (180,181) Beide Erkrankungen könnten also unabhängig von der Takayasu-Arteriitis vorliegen und die Mortalität unabhängig von ihr erhöhen. Um das kardiovaskuläre Risiko möglichst gering zu halten und das Auftreten von Events zu verhindern ist auf das Management dieser beiden Erkrankungen bei Patient\*inne mit Takayasu-Arteriitis also ein besonderes Augenmerk zu legen.

Ein vorbekannter Diabetes mellitus war in der aktuellen Studie ebenso mit einem kardiovaskulären Tod assoziiert. Dies ist nicht überraschend, da Diabetes mellitus auch unabhängig von der Takayasu-Arteriitis mit einer erhöhten Mortalität,

insbesondere mit einer kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist. (182) Diabetes mellitus ist ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von Herzkreislauferkrankungen. (183) Das Management von kardiovaskulären Risikofaktoren darf gerade bei Patient\*innen, die durch weitere kardiovaskuläre Erkrankungen wie der Takayasu-Arteriitis besonders gefährdet sind kardiovaskuläre Events zu erleiden, nicht vernachlässigt werden. Eine besondere Schwierigkeit hierbei ist, dass die in der Therapie der Takayasu-Arteriitis genutzten Glukokortikoide in metabolische Prozesse eingreifen und zu Nebenwirkungen wie Hyperglykämie und Diabetes mellitus führen können. Eine Studie zeigte bei Vaskulitispatient\*innen ein erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken. Das Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus war bei Patient\*innen im ersten Jahr nach der Diagnosestellung einer Riesenzellerarteriitis um das Siebenfache erhöht. Nach dem ersten Jahr war die Inzidenz allerdings wieder vergleichbar mit der Kontrollgruppe ohne Vaskulitis. Ältere Patient\*innen hatten ein erhöhtes Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken als jüngere Patient\*innen. Ein weiterer Risikofaktor war die genutzte Glukokortikoiddosis. So erhöhte sich mit der Höhe der Dosis auch das Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken. Das Risiko für late-onset Diabetes wurde durch die Therapie allerdings nicht erhöht. (184) Bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis sollte also gerade im ersten Jahr der Glukokortikoidtherapie auf die Möglichkeit des Neuauftretens eines Diabetes mellitus geachtet werden.

Die Assoziation zwischen einer initialen BSG >40 mm/h und der häufigeren Durchführung von Eingriffen zur Revaskularisation könnte mit einer ausgeprägteren Entzündungsreaktion bei Diagnosestellung erklärt werden, welche Einfluss auf das vaskuläre Remodeling haben kann. Die dabei entstandenen Gefäßläsionen könnten einen höheren Stenosegrad aufgewiesen haben und hätten deshalb vermehrt durch chirurgische und interventionelle Eingriffe therapiert werden müssen. Bis jetzt ist nur die Assoziation zwischen einer Erhöhung des hochsensitiven CRP bei Diagnosestellung und schweren kardialen Komplikationen im Verlauf beschrieben worden, während die BSG in der Literatur bisher nicht als Prädiktor für die kardiovaskuläre Prognose genannt wird. (168)

Limitierungen der Studie waren das retrospektive Studiendesign und die geringe Fallzahl aufgrund der Seltenheit der Erkrankung. Aufgrund der geringen Fallzahl und des langen Beobachtungszeitraums war ein prospektives Studiendesign für eine Diplomarbeit nicht praktikabel. Die Durchführung von Regressionsanalysen

war aufgrund der geringen Fallzahlen ebenfalls nicht sinnvoll. Des Weiteren wurden manche Untersuchungen, wie die Bestimmung spezieller Laborparameter und ophthalmologische Untersuchungen, nur bei einer Subgruppe der Patient\*innen durchgeführt, weshalb die Ergebnisse dieser Parameter aufgrund der zu geringen Anzahl nicht auswertbar waren. Eine weitere Einschränkung ist, dass die vorhandenen Patientendaten oftmals nicht vollständig waren, da Patient\*innen teilweise in anderen Krankenhäusern die Diagnose der Takayasu-Arteriitis erhalten haben und nur das Monitoring an der Angiologie durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der initialen Diagnostik waren in diesen Fällen nicht immer abrufbar. Auch aufgrund der Einführung des genutzten Dateninformationssystems waren ältere Patientendaten nicht nutzbar. Da die genutzten Daten aus den letzten beiden Jahrzehnten stammten, unterschieden sich die durchgeführten Untersuchungen und das Monitoring oftmals deutlich.

### **Konklusion**

Die vorhandene retrospektive Studie konnte einige Prädiktoren für den Verlauf und das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen bei Takayasu-Arteriitis nachweisen, wobei aufgrund der kleinen Fallzahl die Ergebnisse explorativen Charakter haben. Zudem zeigten sich epidemiologische Ergebnisse dieser Studie Großteiles vergleichbar zur bereits beschriebenen Literatur. Aufgrund der Erkenntnisse der Studie bei einer sehr geringen Patient\*innenzahl sollten die untersuchten kardiovaskulären Parameter in prospektiven Studien mit höherer Teilnehmerzahlen bestätigt werden. Auch sollten weitere Parameter zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos auf deren Praktikabilität bei Patient\*innen mit Takayasu-Arteriitis untersucht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000 -09-16;356(9234):1023–1025.
- (2) Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med* 2017;46(7-8 Pt 2):e197–e203.
- (3) Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *International Journal of Cardiology* 1996;54:S155.
- (4) Podgórska D, Podgórski R, Aebischer D, Dąbrowski P. Takayasu arteritis - epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *JAB* 2019 -03-19;17(1):20.
- (5) Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:48–54.
- (6) el-Reshaid K, Varro J, al-Duwairi Q, Anim JT. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg* 1995 -10;98(5):299–305.
- (7) Sun Y, Yin M, Ma L, Dai X, Lv L, Chen X, et al. Epidemiology of Takayasu arteritis in Shanghai: A hospital-based study and systematic review. *Int J Rheum Dis* 2021 -10;24(10):1247–1256.
- (8) Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):40.
- (9) Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005 -02-15;53(1):93–99.
- (10) Dadoniene J, Kirdaite G, Mackiewicz Z, Rimkevicius A, Haugeberg G. Incidence of primary systemic vasculitides in Vilnius: a university hospital population based study. *Ann Rheum Dis* 2005 -02;64(2):335–336.
- (11) Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegría JJ, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):S–18.
- (12) Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2009 -08;48(8):1008–1011.
- (13) Mohammad AJ, Mandl T. Takayasu arteritis in southern Sweden. *J Rheumatol* 2015 -05;42(5):853–858.
- (14) Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017 -02;69(2):278–285.

- (15) Birlik M, Kücükayavas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):33.
- (16) Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int* 2016 -07;36(7):911–916.
- (17) Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol* 1996 -08;54 Suppl:91.
- (18) Nooshin D, Neda P, Shahdokht S, Ali J. Ten-year Investigation of Clinical, Laboratory and Radiologic Manifestations and Complications in Patients with Takayasu's Arteritis in Three University Hospitals. *Malays J Med Sci* 2013 -05;20(3):44–50.
- (19) Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Chalumeau NC, et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine (Baltimore)* 2010 -01;89(1):1–17.
- (20) Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005 -02-15;53(1):100–107.
- (21) Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation* 2015 -11-03;132(18):1701–1709.
- (22) Aeschlimann FA, Twilt M, Yeung RSM. Childhood-onset Takayasu Arteritis. *Eur J Rheumatol* 2020 -02;7(Suppl1):S58–S66.
- (23) Mossberg M, Segelmark M, Kahn R, Englund M, Mohammad AJ. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. *Scand J Rheumatol* 2018 -07;47(4):295–302.
- (24) Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, Laxer RM, Hebert D, Noone D, et al. Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther* 2017 -11-22;19(1):255.
- (25) Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon A, Al-Obaidi M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Arthritis Res Ther* 2015 -02-25;17(1):36.
- (26) Goel R, Kumar TS, Danda D, Joseph G, Jeyaseelan V, Surin AK, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis -- experience from a tertiary care center in South India. *J Rheumatol* 2014 -06;41(6):1183–1189.
- (27) Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022 January 6;7(1):93.

- (28) Watanabe R, Berry GJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis – Similarities and Differences. *Curr Rheumatol Rep* 2020 August 26;22(10):68.
- (29) Cuffy MC, Silverio AM, Qin L, Wang Y, Eid R, Brandacher G, et al. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in vascular smooth muscle cells by interferon-gamma contributes to medial immunoprivilege. *J Immunol* 2007 -10-15;179(8):5246–5254.
- (30) Mason JC. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. *Nature reviews. Rheumatology* 2010 Ju;6(7):406–415.
- (31) Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003 -07-10;349(2):160–169.
- (32) Vaideeswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann Pediatr Cardiol* 2013 -01;6(1):52–58.
- (33) Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, et al. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg* 2016 -08;35:210–225.
- (34) Kurata A, Saito A, Hashimoto H, Fujita K, Ohno S, Kamma H, et al. Difference in immunohistochemical characteristics between Takayasu arteritis and giant cell arteritis: It may be better to distinguish them in the same age. *Mod Rheumatol* 2019 -11;29(6):992–1001.
- (35) Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2015 -05;67(5):1353–1360.
- (36) Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev* 2011 -11;11(1):61–67.
- (37) Jain S, Pondaiah SK. Takayasu's arteritis: Review of epidemiology and etiopathogenesis. *Indian Journal of Rheumatology* 2015 -12;10.
- (38) Matsumoto K, Suzuki K, Yoshimoto K, Seki N, Tsujimoto H, Chiba K, et al. Significant association between clinical characteristics and changes in peripheral immuno-phenotype in large vessel vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2019 -12-30;21(1):304.
- (39) Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med* 2017;46(7-8 Pt 2):e179–e187.
- (40) Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest* 1994 -02;93(2):750–758.

- (41) Seko Y, Sugishita K, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, et al. Expression of costimulatory molecules (4-1BBL and Fas) and major histocompatibility class I chain-related A (MICA) in aortic tissue with Takayasu's arteritis. *J Vasc Res* 2004;41(1):84–90.
- (42) Nityanand S, Giscombe R, Srivastava S, Hjelmström P, Sanjeevi CB, Sinha N, et al. A bias in the alphabeta T cell receptor variable region gene usage in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 1997 -02;107(2):261–268.
- (43) Nakajima T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kitagori K, Murakami K, Nakashima R, et al. A novel susceptibility locus in the IL12B region is associated with the pathophysiology of Takayasu arteritis through IL-12p40 and IL-12p70 production. *Arthritis Res Ther* 2017 -09-06;19(1):197.
- (44) Tripathy NK, Chauhan SK, Nityanand S. Cytokine mRNA repertoire of peripheral blood mononuclear cells in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 2004 -11;138(2):369–374.
- (45) Abbas AK, Trotta E, R Simeonov D, Marson A, Bluestone JA. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol* 2018 -07-06;3(25):eaat1482.
- (46) Podolska MJ, Grützmann R, Pilarsky C, Bénard A. IL-3: key orchestrator of inflammation. *Front Immunol* 2024;15:1411047.
- (47) Gulati A, Bagga A. Large vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010 -06;25(6):1037–1048.
- (48) Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shiota Y, Fujishima F, Takahashi F, et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun* 2020 -03-09;11(1):1253.
- (49) Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2006 -07;54(7):2326–2333.
- (50) Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, Adler A, Aksu K, Keser G, et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Intergenic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol* 2015 -05;67(5):1361–1368.
- (51) Sadurska E, Jawniak R, Majewski M, Czekajska-Chehab E. Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2012 -05;171(5):863–869.
- (52) Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, Singh M, Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 2004 -12;138(3):547–553.

- (53) Hernández-Pando R, Reyes P, Espitia C, Wang Y, Rook G, Mancilla R. Raised agalactosyl IgG and antimycobacterial humoral immunity in Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1994 -10;21(10):1870–1876.
- (54) Chauhan SK, Singh M, Nityanand S. Reactivity of gamma/delta T cells to human 60-kd heat-shock protein and their cytotoxicity to aortic endothelial cells in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2007 -08;56(8):2798–2802.
- (55) Soto ME, Del Carmen Ávila-Casado M, Huesca-Gómez C, Alarcon GV, Castrejon V, Soto V, et al. Detection of IS6110 and HupB gene sequences of *Mycobacterium tuberculosis* and *bovis* in the aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *BMC Infect Dis* 2012 -08-20;12:194.
- (56) Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg* 2005 -03;75(3):110–117.
- (57) Jain S, Kumari S, Ganguly NK, Sharma BK. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1996 -08;54 Suppl:111.
- (58) Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007 -03;56(3):1000–1009.
- (59) Park M-, Lee S-, Park Y-, Chung NS, Lee S-. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol* 2005;34(4):284–292.
- (60) Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn J, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation* 2017 -09-19;136(12):1114–1122.
- (61) Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci* 2018 -08-16;48(4):681–697.
- (62) Clemente G, Hilário MO, Len C, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, et al. Brazilian multicenter study of 71 patients with juvenile-onset Takayasu's arteritis: clinical and angiographic features. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016;56(2):145–151.
- (63) Kermani TA, Crowson CS, Muratore F, Schmidt J, Matteson EL, Warrington KJ. Extra-cranial giant cell arteritis and Takayasu arteritis: How similar are they? *Semin Arthritis Rheum* 2015 -06;44(6):724–728.
- (64) Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2012 -08;71(8):1329–1334.

- (65) Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994 -06-01;120(11):919–929.
- (66) Koster MJ, Warrington KJ, Matteson EL. Morbidity and Mortality of Large-Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2020 -10-16;22(12):86.
- (67) Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc* 2013 -08;88(8):822–830.
- (68) Yang K, Meng X, Zhang Y, Fan P, Wang L, Zhang H, et al. Aortic Aneurysm in Takayasu Arteritis. *Am J Med Sci* 2017 -12;354(6):539–547.
- (69) Sanchez-Alvarez C, Mertz LE, Thomas CS, Cochuyt JJ, Abril A. Demographic, Clinical, and Radiologic Characteristics of a Cohort of Patients with Takayasu Arteritis. *Am J Med* 2019 -05;132(5):647–651.
- (70) Yang L, Zhang H, Jiang X, Zou Y, Qin F, Song L, et al. Clinical manifestations and longterm outcome for patients with Takayasu arteritis in China. *J Rheumatol* 2014 -12;41(12):2439–2446.
- (71) Yang K, Yang Y, Meng X, Zhang Y, Zhang H, Wu H, et al. Aortic Dissection in Takayasu Arteritis. *Am J Med Sci* 2017 -04;353(4):342–352.
- (72) Bond KM, Nasr D, Lehman V, Lanzino G, Cloft HJ, Brinjikji W. Intracranial and Extracranial Neurovascular Manifestations of Takayasu Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017 -04;38(4):766–772.
- (73) Michailidou D, Rosenblum JS, Rimland CA, Marko J, Ahlman MA, Grayson PC. Clinical symptoms and associated vascular imaging findings in Takayasu's arteritis compared to giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2020 -02;79(2):262–267.
- (74) Chasset F, Francès C. Cutaneous Manifestations of Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017 -12;53(3):452–468.
- (75) Rocha LK, Romitti R, Shinjo S, Neto ML, Carvalho J, Criado PR. Cutaneous manifestations and comorbidities in 60 cases of Takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2013 -05;40(5):734–738.
- (76) Francès C, Boisnic S, Blétry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E, et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica* 1990;181(4):266–272.
- (77) Dong H, Che W, Jiang X, Peng M, Zou Y, Zhang H, et al. An unrecognised presentation of Takayasu arteritis: superficial femoral artery involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 103(1):83–87.
- (78) Misra DP, Chowdhury AC, Lal H, Mohindra N, Agarwal V. Gangrene in Takayasu's arteritis: a report of two cases and review of literature. *Rheumatol Int* 2016 -03;36(3):449–453.

- (79) Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, Benseler SM, Hebert D, Khalidi N, et al. Presentation and Disease Course of Childhood-Onset Versus Adult-Onset Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2019 -02;71(2):315–323.
- (80) Yang L, Zhang H, Jiang X, Song L, Qin F, Zou Y, et al. Clinical Features and Outcomes of Takayasu Arteritis with Neurological Symptoms in China: A Retrospective Study. *J Rheumatol* 2015 -10;42(10):1846–1852.
- (81) Goel R, Chandan JS, Thayakaran R, Adderley NJ, Nirantharakumar K, Harper L. Cardiovascular and Renal Morbidity in Takayasu Arteritis: A Population-Based Retrospective Cohort Study From the United Kingdom. *Arthritis Rheumatol* 2021 -03;73(3):504–511.
- (82) Couture P, Chazal T, Rosso C, Haroche J, Léger A, Hervier B, et al. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study. *J Neurol* 2018 -04;265(4):757–763.
- (83) Esen F, Ergelen R, Alibaz-Öner F, Çelik G, Direskeneli H, Kazokoğlu H. Ocular findings and blood flow in patients with Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Br J Ophthalmol* 2019 -07;103(7):928–932.
- (84) Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, Meave-Gonzalez A, Achenbach S, Herrera MC, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011 -09;4(9):958–966.
- (85) Comarmond C, Dessault O, Devaux J, Costedoat-Chalumeau N, Resche-Rigon M, Isnard R, et al. Myocardial perfusion imaging in Takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2013 -12;40(12):2052–2060.
- (86) Wang Y, Ma L, Liu Y, Yan Y, Sun Y, Wang Y, et al. Risk assessment model for heart failure in Chinese patients with Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2021 -10;40(10):4117–4126.
- (87) Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1998 -10-01;66 Suppl 1:S85–90; discussion S91.
- (88) Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:11–17.
- (89) Yang J, Peng M, Shi J, Zheng W, Yu X. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis: diagnosis before pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2019 -11-27;19(1):225.
- (90) Xi X, Du J, Liu J, Zhu G, Qi G, Pan L. Pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis: a retrospective study in Chinese population. *Clin Rheumatol* 2021 -02;40(2):635–644.
- (91) Toledano K, Guralnik L, Lorber A, Ofer A, Yigla M, Rozin A, et al. Pulmonary arteries involvement in Takayasu's arteritis: two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2011 -12;41(3):461–470.

- (92) Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2020 -09;95(9):1978–1988.
- (93) Jiang X, Zhu Y, Zhou Y, Peng F, Wang L, Ma W, et al. Clinical features and survival in Takayasu's arteritis-associated pulmonary hypertension: a nationwide study. *Eur Heart J* 2021 -11-07;42(42):4298–4305.
- (94) Brennan DN, Warrington KJ, Crowson CS, Schmidt J, Koster MJ. Cardiopulmonary involvement in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 111(2):46–50.
- (95) Chen Z, Li J, Yang Y, Li H, Zhao J, Sun F, et al. The renal artery is involved in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Kidney Int* 2018 -01;93(1):245–251.
- (96) Weaver FA, Kumar SR, Yellin AE, Anderson S, Hood DB, Rowe VL, et al. Renal revascularization in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 2004 -04;39(4):749–757.
- (97) Bavishi C, de Leeuw PW, Messerli FH. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Hypertension: Pragmatism, Pitfalls, and Perspectives. *Am J Med* 2016 -06;129(6):635.e5–635.e14.
- (98) Epstein FH. Oxygen and renal metabolism. *Kidney Int* 1997 -02;51(2):381–385.
- (99) Textor SC. Secondary hypertension: renovascular hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2014 -12;8(12):943–945.
- (100) Yoneda S, Nukada T, Imaizumi M, Miyai M, Abe H. Hemodynamic and volume characteristics, and peripheral plasma renin activity in Takayasu's arteritis. *Jpn Circ J* 1980 -12;44(12):950–956.
- (101) Wiggelinkhuizen J, Cremin BJ. Takayasu arteritis and renovascular hypertension in childhood. *Pediatrics* 1978 -08;62(2):209–217.
- (102) Chugh KS, Sakhuja V. Takayasu's arteritis as a cause of renovascular hypertension in Asian countries. *Am J Nephrol* 1992;12(1-2):1–8.
- (103) Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020 -08;50(4):576–581.
- (104) de Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun* 2014;48-49:79–83.
- (105) Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988 -10;12(4):964–972.
- (106) Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996 -08;54 Suppl:141.

- (107) Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022 -12;81(12):1654–1660.
- (108) Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990 -08;33(8):1129–1134.
- (109) Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *QJM* 2011 -09;104(9):797–800.
- (110) Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit 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 -01;79(1):19–30.
- (111) Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgerit F, et al. S2k-Leitlinie Management der Großgefäßvaskulitiden. 2020; Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-0071\\_S2k\\_Management\\_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden\\_2020-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-0071_S2k_Management_Gro%C3%9Fgef%C3%A4%C3%9Fvaskulitiden_2020-08.pdf). Accessed Mar 6, 2024.
- (112) Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2023 -08-07:ard–224543.
- (113) Bezerra Lira-Filho E, Campos O, Lazaro Andrade J, Henrique Fischer C, Godoy Nunes C, Cavalcanti Lins A, et al. Thoracic aorta evaluation in patients with Takayasu's arteritis by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 -06;19(6):829–834.
- (114) Quinn KA, Ahlman MA, Alessi HD, LaValley MP, Neogi T, Marko J, et al. Association of 18 F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Activity With Angiographic Progression of Disease in Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2023 -01;75(1):98–107.
- (115) Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitis G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013 -02;42(4):401–412.
- (116) Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013 -02;27(1):107–118.
- (117) Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016 -08;30(4):688–706.
- (118) Hartlage GR, Palios J, Barron BJ, Stillman AE, Bossone E, Clements SD, et al. Multimodality imaging of aortitis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014 -06;7(6):605–619.

- (119) Papa M, De Cobelli F, Baldissera E, Dagna L, Schiani E, Sabbadini M, et al. Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2012 -03;198(3):279.
- (120) Eshet Y, Pauzner R, Goitein O, Langevitz P, Eshed I, Hoffmann C, et al. The limited role of MRI in long-term follow-up of patients with Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev* 2011 -12;11(2):132–136.
- (121) Schmidt WA, Blockmans D. Investigations in systemic vasculitis - The role of imaging. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018 -02;32(1):63–82.
- (122) Karapolat I, Kalfa M, Keser G, Yalçın M, Inal V, Kumanlioğlu K, et al. Comparison of F18-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1 Suppl 75):15.
- (123) Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012 -04;5(4):422–429.
- (124) Santhosh S, Mittal BR, Gayana S, Bhattacharya A, Sharma A, Jain S. F-18 FDG PET/CT in the evaluation of Takayasu arteritis: an experience from the tropics. *J Nucl Cardiol* 2014 -10;21(5):993–1000.
- (125) Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):23.
- (126) Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2017 -01;29(1):51–56.
- (127) Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Bottazzi B, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther* 2014 -11-14;16(6):479.
- (128) Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013 -09-20;168(1):3–10.
- (129) Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006 -05;45(5):545–548.
- (130) Wen X, Hou R, Xu K, Han Y, Hu J, Zhang Y, et al. Pentraxin 3 is more accurate than C-reactive protein for Takayasu arteritis activity assessment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(2):e0245612.
- (131) As C, Danda D. Current Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Int Heart J* 2023;64(4):519–534.
- (132) Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004 -01;31(1):102–106.

- (133) Sanden S, Tripmacher R, Weltrich R, Rohde W, Hiepe F, Burmester GR, et al. Glucocorticoid dose dependent downregulation of glucocorticoid receptors in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2000 -05;27(5):1265–1270.
- (134) Schottelius A, Wedel S, Weltrich R, Rohde W, Buttgereit F, Schreiber S, et al. Higher expression of glucocorticoid receptor in peripheral mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000 -08;95(8):1994–1999.
- (135) Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018 -03;77(3):348–354.
- (136) Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017 -04;69(4):846–853.
- (137) Hellmich B. Therapie der Takayasu-Arteriitis. *Z Rheumatol* 2020 Aug 01;79(6):532–544.
- (138) Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994 -04;37(4):578–582.
- (139) de Souza AWS, de Almeida Agustinelli R, de Cinque Almeida H, Oliveira PB, Pinheiro FAG, Oliveira ACD, et al. Leflunomide in Takayasu arteritis - A long term observational study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016;56(4):371–375.
- (140) Shinjo SK, Pereira RMR, Tizziani VAP, Radu AS, Levy-Neto M. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007 -11;26(11):1871–1875.
- (141) Li J, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian X, Zeng X. The efficacy of Mycophenolate mofetil for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Sci Rep* 2016 -12-07;6:38687.
- (142) Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2010 -03;29(3):329–332.
- (143) Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003 -08;30(8):1793–1798.
- (144) Torres RP, Santos FP, Branco JC. Methotrexate: Implications of pharmacogenetics in the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis. *ARP Rheumatol* 2022 -10-01;1(3):225–229.
- (145) Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci* 2019 -10-10;20(20):5023.

- (146) Villarroel MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update. *Drugs Today (Barc)* 2009 -07;45(7):521–532.
- (147) Dai D, Wang Y, Jin H, Mao Y, Sun H. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017 -07;37(7):1083–1088.
- (148) Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 2003 -04;111(8):1122–1124.
- (149) Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2006;31(3):215–224.
- (150) Lorenz C, Jaehde U. [Cyclophosphamide]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001 -07-13;126(28-29):815–818.
- (151) Sun Y, Ma L, Ma L, Kong X, Chen H, Lv P, et al. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int* 2017 -12;37(12):2019–2026.
- (152) Henes JC, Mueller M, Pfannenbergl C, Kanz L, Kötter I. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):43.
- (153) Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017 -11;77(17):1865–1879.
- (154) Willrich MAV, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015 -02;165(2):270–282.
- (155) Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004 -07;50(7):2296–2304.
- (156) Águeda AF, Monti S, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dasgupta B, et al. Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open* 2019;5(2):e001020.
- (157) Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation* 2015 -11-03;132(18):1693–1700.
- (158) Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol* 2017 -05;69(5):774–778.

- (159) de Souza AWS, Machado NP, Pereira VM, Arraes AED, Reis Neto ET, Mariz HA, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J* 2010 -06;74(6):1236–1241.
- (160) Rosa Neto NS, Shinjo SK, Levy-Neto M, Pereira RMR. Vascular surgery: the main risk factor for mortality in 146 Takayasu arteritis patients. *Rheumatol Int* 2017 -07;37(7):1065–1073.
- (161) Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012 -02-14;125(6):813–819.
- (162) Labarca C, Makol A, Crowson CS, Kermani TA, Matteson EL, Warrington KJ. Retrospective Comparison of Open versus Endovascular Procedures for Takayasu Arteritis. *J Rheumatol* 2016 -02;43(2):427–432.
- (163) Fields CE, Bower TC, Cooper LT, Hoskin T, Noel AA, Panneton JM, et al. Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J Vasc Surg* 2006 -01;43(1):64–71.
- (164) Li G, Liu F, Wang Y, Zhao M, Song Y, Zhang L. Effects of resistance exercise on treatment outcome and laboratory parameters of Takayasu arteritis with magnetic resonance imaging diagnosis: A randomized parallel controlled clinical trial. *Clinical cardiology (Mahwah, N.J.)* 2020 No;43(11):1273–1278.
- (165) Vautier M, Dupont A, de Boysson H, Comarmond C, Mirault T, Mekinian A, et al. Prognosis of large vessel involvement in large vessel vasculitis. *J Autoimmun* 2020 -03;108:102419.
- (166) Wei Y, Zhao C, Liang J, Jin Z, Hua B, Wang H, et al. Factors associated with event-free survival in Chinese patients with Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2021 -05;40(5):1941–1948.
- (167) Misra DP, Rathore U, Mishra P, Singh K, Thakare DR, Behera MR, et al. Comparison of Presentation and Prognosis of Takayasu Arteritis with or without Stroke or Transient Ischemic Attack-A Retrospective Cohort Study. *Life (Basel)* 2022 -11-16;12(11):1904.
- (168) Wang X, Dang A, Lv N, Liu Q, Chen B. High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse cardiovascular events in patients with Takayasu arteritis with coronary artery involvement. *Clin Rheumatol* 2016 -03;35(3):679–684.
- (169) Bosch P, Bond M, Dejaco C, Ponte C, Mackie SL, Falzon L, et al. Imaging in diagnosis, monitoring and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *RMD Open* 2023 -08;9(3):e003379.

- (170) Fan L, Zhang H, Cai J, Yang L, Liu B, Wei D, et al. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu's arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients. *Arthritis Res Ther* 2019 -01-22;21(1):31.
- (171) Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):59.
- (172) Quinn KA, Rosenblum JS, Rimland CA, Gribbons KB, Ahlman MA, Grayson PC. Imaging acquisition technique influences interpretation of positron emission tomography vascular activity in large-vessel vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2020 -02;50(1):71–76.
- (173) Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018 -05;77(5):636–643.
- (174) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 -03;68(3):318–323.
- (175) Egebjerg K, Baslund B, Obel N, Faurschou M. Mortality and cardiovascular morbidity among patients diagnosed with Takayasu's arteritis: a Danish nationwide cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 124(2):91–94.
- (176) Lee GY, Jeon P, Do Y-, Sung K, Kim D-, Kim Y-, et al. Comparison of outcomes between endovascular treatment and bypass surgery in Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol* 2014;43(2):153–161.
- (177) Jung JH, Lee YH, Song GG, Jeong HS, Kim J, Choi SJ. Endovascular Versus Open Surgical Intervention in Patients with Takayasu's Arteritis: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018 -06;55(6):888–899.
- (178) He S, Li R, Jin S, Wang Y, Li H, Duan X, et al. Predictors of relapse in Takayasu arteritis. *Eur J Intern Med* 2023 -05;111:105–112.
- (179) Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012 -07;27(7):1059–1066.
- (180) Wermelt JA, Schunkert H. [Management of arterial hypertension]. *Herz* 2017 -08;42(5):515–526.
- (181) Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017 -03-25;389(10075):1238–1252.
- (182) Raghavan S, Vassy JL, Ho Y, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc* 2019 -02-19;8(4):e011295.

(183) De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:2.

(184) Faurschou M, Ahlström MG, Lindhardsen J, Obel N, Baslund B. Risk of Diabetes Mellitus among Patients Diagnosed with Giant Cell Arteritis or Granulomatosis with Polyangiitis: Comparison with the General Population. *J Rheumatol* 2017 -01;44(1):78–83.