

Diplomarbeit

**Retrospektive Analyse von Outcome-Parametern bei
chronischer Periaortitis**

eingereicht von

Laura Lillie Moser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. Günther Silbernagel und

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

Graz, 13.01.2026

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, 13.01.2026

Laura Lillie Moser eh.

Danksagung

Zunächst möchte ich meinen Betreuern, Univ. Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Günther Silbernagel und Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Philipp Jud meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ihre fachliche Expertise, die gewissenhafte Betreuung und ihre große Geduld haben entscheidend zur erfolgreichen Umsetzung dieser Diplomarbeit beigetragen. Die hilfreichen Anmerkungen sowie die konstruktive Kritik haben nicht nur die Qualität der Arbeit wesentlich verbessert, sondern mir auch persönlich wertvolle neue Erkenntnisse vermittelt.

Mein Dank richtet sich ebenso an meine Familie und meine Freunde, welche mich über meine gesamte Studienzeit hinweg unterstützt und mir in besonders anspruchsvollen Phasen beigestanden haben. Der dadurch entstandene Rückhalt sowie die fortwährende Motivation gaben mir die notwendige Stärke, meine Ziele nicht aus den Augen zu verlieren.

Abschließend möchte ich allen danken, die in unterschiedlicher Form zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, etwa durch ermutigende Worte oder tatkräftiger Unterstützung.

Zusammenfassung

Einleitung

Die chronische Periaortitis (CP) ist eine seltene, fibroinflammatorische Erkrankung der abdominellen und teils thorakalen Aorta mit Ausbreitung in den retroperitonealen Raum. Besonders bedeutsam sind die häufig auftretenden urologischen und vaskulären Komplikationen sowie die hohe Rezidivrate. Die CP lässt sich ätiologisch in eine primäre, idiopathische Form und eine sekundäre Form unterteilen. Zu den primären Formen zählen die idiopathische retroperitoneale Fibrose (RPF), auch Morbus Ormond genannt, sowie das inflammatorische abdominelle Aortenaneurysma (IAAA), welche autoimmun bedingt sind. Im Gegensatz dazu entsteht die sekundäre Form der CP infolge externer Einflussfaktoren, wie zugrundeliegenden Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Medikamenten oder Neoplasien. Aufgrund dieser Heterogenität und der begrenzten Evidenz bleibt die Therapie und Prognoseabschätzung herausfordernd. Ziel dieser Arbeit war es Outcome-Parameter von CP-Patient:innen zu analysieren und deren Relevanz für Diagnostik, Prognose und Therapie zu evaluieren.

Methoden

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 54 Patient:innen, die zwischen 2001-2020 an der Universitätsklinik für Angiologie des LKH-Graz behandelt wurden, ausgewertet. Über das Dokumentationssystem MEDOCS wurden demografische Angaben, kardiovaskuläre Risikofaktoren, klinische Symptome, bildgebende und laborchemische Befunde sowie Verlaufsparemeter wie kardiovaskuläre Ereignisse, Rezidive, therapeutische Interventionen und Mortalität erfasst. Zusätzlich wurden klinische und laborchemische Unterschiede zwischen CP-Patient:innen mit und ohne RPF untersucht. Die vorliegenden Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert und die Resultate im Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet und diskutiert.

Ergebnisse

Das Patient:innenkollektiv zeigte ein mittleres Alter von etwa 60 Jahren mit einer erhöhten Prävalenz männlicher Probanden, was sich in einem Geschlechterverhältnis von 2,8:1 (Männer zu Frauen) widerspiegelte. Häufig berichtete Symptome waren Bauch- und Rückenschmerzen, begleitet von unspezifischen Allgemeinsymptomen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten sich erhöhte Entzündungsparemeter mit einem medianen C-

reaktiven Protein von 34,3 mg/dL und einer medianen Blutsenkungsgeschwindigkeit von 36 mm/h. Diese Parameter erwiesen sich jedoch als nicht zuverlässige Prädiktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen oder Mortalität. Während der Nachbeobachtung traten insgesamt 31 vaskuläre Komplikationen und Rezidive in 11,1 % auf, letztere trotz Standardtherapie mit Glukokortikoiden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Subtypen konnte nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich zur bestehenden Literatur zeigte sich in der vorliegenden Kohorte eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate von 7,4 %.

Konklusion

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass die CP eine seltene, klinisch heterogene Erkrankung mit variabler Verlaufsdynamik darstellt, deren Prognose anhand laborchemischer Entzündungsparameter nicht zuverlässig abgeschätzt werden kann. Trotz des Auftretens vaskulärer Komplikationen und Rezidive war die Mortalität in der untersuchten Kohorte vergleichsweise niedrig, ohne relevante Unterschiede zwischen den untersuchten Subtypen. Die Aussagekraft ist durch das retrospektive Studiendesign und das Fehlen einer Kontrollgruppe limitiert. Prospektive Vergleichsstudien sind erforderlich, um Prognose und Mortalität valide zu beurteilen. Zukünftige Studien mit adäquaten Vergleichskollektiven sind erforderlich um das Mortalitätsrisiko bei CP valide beurteilen zu können.

Abstract

Introduction

Chronic periaortitis (CP) is a rare fibroinflammatory disorder affecting the abdominal and occasionally thoracic aorta with extension into the retroperitoneal space. Urological and vascular complications as well as a high recurrence rate are of clinical relevance. CP can be classified etiologically into primary or idiopathic and secondary forms. Primary forms include idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF), also known as Ormond's disease, and inflammatory abdominal aortic aneurysm (IAAA), which are caused by autoimmune processes. In contrast, the secondary form of CP arises due to external factors, including other underlying autoimmune disorders, infections, medications or neoplasms. Due to this heterogeneity and the limited evidence, management and estimated outcome of CP remain challenging. The aim of this study was to analyze outcome parameters in patients with CP and to evaluate their relevance for diagnosis, prognosis and therapeutic decision-making.

Methods

In this retrospective analysis, data from 54 patients, who had been treated between 2001-2020 at the Division of Angiology, University Hospital of Graz, were evaluated. Demographic data, cardiovascular risk factors, clinical symptoms, imaging and laboratory findings, as well as follow-up parameters including cardiovascular events, relapses, therapeutic interventions, and mortality were collected by MEDOCS documentation system. Clinical and laboratory differences of CP patients with and without RPF were additionally investigated. Data were analyzed descriptively and the results were interpreted and discussed in the context of the existing literature.

Results

The patient cohort had a mean age of approximately 60 years and was characterized by a marked predominance of male participants, reflected by male-to-female ratio of 2,8:1. The most frequently reported clinical manifestations included abdominal and back pain, often accompanied by nonspecific systemic symptoms. The mean C-reactive protein level was 34,3 mg/dL, while the median erythrocyte sedimentation rate was 36 mm/h. However, these laboratory parameters did not prove to be reliable predictors of cardiovascular events or overall mortality. During follow up a total of 31 vascular complications were observed, with a relapse rate of 11,1 % despite standard glucocorticoid therapy. No statistically

significant differences were identified between disease subtypes. Compared with existing literature, the cohort demonstrated a substantially reduced mortality rate of 7,4 %.

Conclusion

The present findings indicate that CP is a rare and clinically heterogeneous condition with variable disease course, for which prognosis cannot be reliably assessed by laboratory inflammatory markers alone. Although vascular complications and disease relapses were observed, overall mortality in the analyzed cohort was comparatively low and did not differ substantially between the evaluated subtypes.. Interpretation is limited by the retrospective study design and the absence of a control group. Future prospective studies with appropriate comparison cohorts are warranted to allow a more robust assessment of prognosis and mortality. Future studies incorporating well-defined control populations are necessary to assess more accurately mortality risk in CP.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Tabellenverzeichnis	3
1 Chronische Periaortitis	4
1.1 Definition.....	4
1.2 Klassifikation.....	4
1.3 Geschichte	5
1.4 Epidemiologie.....	6
1.4.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede und Altersdurchschnitt	6
1.5 Ätiologie und Pathogenese	7
1.5.1 Atherosklerose	7
1.5.2 Umweltfaktoren	8
1.5.3 Epigenetik.....	8
1.5.3.1 HLA-DRB1*03-Allel.....	8
1.5.3.2 D32-Single-Nukleotid-Polymorphismus	8
1.5.4 Autoimmune Vorgänge	9
1.5.4.1 Autoimmunologische Mechanismen.....	9
1.5.4.2 Sonstige zelluläre bzw. humorale Vorgänge und IgG4-Assoziation.....	9
1.5.5 Sekundäre Formen der CP	12
1.6 Klinische Manifestation.....	13
1.6.1 Systemische Symptome.....	14
1.6.2 Urologische Symptome	14
1.6.3 Renale und uretherale Komplikationen	14
1.6.4 Vaskuläre Komplikationen	15
1.7 Diagnostik.....	15
1.7.1 Bildgebung.....	17
1.7.1.1 Ultraschall.....	17
1.7.1.2 CT	18
1.7.1.3 MRT.....	18
1.7.1.4 PET	19
1.7.1.5 Labor.....	19
1.7.1.6 Histologie.....	20
1.7.2 Differentialdiagnosen	21
1.8 Therapie	21
1.8.1 Operation	22
1.8.2 Glukokortikoide.....	23
1.8.3 DMARD	23
1.8.3.1 Methotrexat.....	23
1.8.3.2 Cyclophosphamid	23
1.8.3.3 Mycophenolat mofetil.....	24
1.8.3.4 Azathioprin	24
1.8.3.5 Leflunomid	25
1.8.3.6 Tocilizumab	25
1.8.3.7 Rituximab	26
1.8.4 JAK-Inhibitoren.....	26
1.8.5 Tamoxifen.....	26
1.8.6 Supportive Maßnahmen während der Therapie.....	26
2 Material und Methoden	28
2.1 Datenerhebung und Suchauftrag	28

2.2	Parameter	28
2.2.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	28
2.2.2	Krankengeschichte.....	29
2.2.3	Medikamentenanamnese	30
2.2.4	Symptomatik und physikalischer Status.....	30
2.2.5	Bildgebende Diagnostik	30
2.2.6	Laborwerte.....	30
2.2.7	Kardiovaskuläre Komplikationen und Tod	31
2.2.8	Analyse	31
2.2.9	Literaturrecherche.....	31
3	Resultate	32
3.1	Patient:innencharakteristika.....	32
3.1.1	Vormedikation	34
3.2	Klinik bei Diagnosestellung	35
3.3	Apparative Diagnostik bei Diagnosestellung	36
3.4	Laborparameter bei Diagnosestellung	37
3.4.1	Blutbild und Entzündungsparameter	37
3.4.2	Sonstige Laborparameter	38
3.5	Kardiovaskuläre Komplikationen während der Nachbeobachtung	38
3.5.1	Kardiovaskuläre Ereignisse	38
3.5.2	Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen	39
3.5.3	Durchführung therapeutischer Interventionen	40
3.5.4	Relapse der CP und Mortalität.....	40
3.6	Unterschiede von kardiovaskulären Komplikationen zwischen CP-Subtypen	40
3.7	Relapse- und Mortalitätsrisiko zwischen den CP-Subtypen.....	41
3.8	Assoziation von klinischen und laborchemischen Parametern hinsichtlich der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen und Tod.....	41
4	Diskussion	43
	Literaturverzeichnis	53

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
APS	Antiphospholipid-Syndrom
AT	Angiotensin
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body-Maß-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CP	Chronische Periaortitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
FCDS	Farbduplexsonographie
FDG-PET	Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IAAA	Inflammatorisches abdominelles Aortenaneurysma
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LKH	Landeskrankenhaus

LDL	Low-Density-Lipoprotein
Mb.	Morbus
MCI	Myokardinfarkt
MEDOCS	Medizinisches Dokumentationssystem
MMA	Müdigkeit-Mattheit-Abgeschlagenheit
MMF	Mycophenolat mofetil
MPV	Mean Platelet Volume
MRT	Magnetresonanztomographie
NAST	Nierenarterienstenose
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RPF	Retroperitonealfibrose
RZA	Riesenzellerteriitis
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismus
TA	Takayasu-Arteriitis
TGF- β	Transforming-Growth-Factor-Beta
Th2	T-Helferzellen Typ 2
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TSH	Thyreotropin
TVT	tiefe Venenthrombose
UE	untere Extremität
vAVK	viszerale arterielle Verschlusskrankheit
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VTE	venöse Thromboembolie
zAVK	zentrale arterielle Verschlusskrankheit

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Auslöser einer sekundären CP (14)</i>	12
<i>Tabelle 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren in der untersuchten Kohorte</i>	29
<i>Tabelle 3: Grunderkrankungen der Patient:innen</i>	30
<i>Tabelle 4: erhobene Laborparameter bei Diagnose</i>	31
<i>Tabelle 5: Patientencharakteristika bei Diagnose</i>	33
<i>Tabelle 6: Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patient:innen zum Diagnosezeitpunkt</i>	34
<i>Tabelle 7: Häufigkeit der Begleitmedikation bei Diagnosestellung</i>	35
<i>Tabelle 8: Häufigkeit der Symptome bei Diagnosestellung</i>	36
<i>Tabelle 9: Blutbild, Entzündungsparameter und Antikörnernachweis zum</i> <i>Diagnosezeitpunkt</i>	38
<i>Tabelle 10: Restliche Laborparameter und ihre Häufigkeiten zum Diagnosezeitpunkt</i>	38
<i>Tabelle 11: Kardiovaskuläre Ereignisse während der Nachbeobachtung</i>	39
<i>Tabelle 12 Unterschiede der kardiovaskulären Ereignisse und Begleiterkrankungen</i> <i>zwischen den Subtypen</i>	41
<i>Tabelle 13: Assoziationen klinischer sowie laborchemisch relevanter Parameter hinsichtlich</i> <i>Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse und Auftreten des Todes.</i>	42
<i>Tabelle 14: Logistische Regressionsanalyse von laborchemischen Parametern hinsichtlich</i> <i>der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen oder Tod</i>	42

1 Chronische Periaortitis

1.1 Definition

Als Aortitis und Periaortitis werden entzündliche Erkrankungen der Aorta bezeichnet, deren Ursachen vielfältig sind, wobei sie bevorzugt durch autoimmune Prozesse entstehen. Die Aortitis beschränkt sich auf die Wand der Aorta und kann jeden Bestandteil betreffen, demnach kann es zur Entzündung der Intima, Media und Adventitia kommen. Im Vergleich zur Aortitis breitet sich die Entzündung bei der Periaortitis von der Adventitia auf den umgebenden periaortalen Raum aus, sodass weitere benachbarte Gefäßabschnitte oder auch andere anatomische Strukturen betroffen sein können. (1)

Die chronische Periaortitis (CP) ist gekennzeichnet durch die Bildung von fibroinflammatorischem Gewebe, das sich von der Adventitia der Aorta auf das perioaortale Gewebe ausbreiten kann. Diese fibröse Verdichtung kann in weiterer Folge andere Strukturen befallen und so zur Kompression der Ureter und der Vena cava inferior mit entsprechenden Komplikationen führen. (2–4) Zusätzlich zu ihrer typischen Manifestation in den abdominellen Gefäßbezirken, wurde bei einem Teil der CP-Patient:innen auch ein fibroinflammatorisches Muster in der Aorta thoracica und den proximalen aortalen Abgängen festgestellt. (5)

1.2 Klassifikation

Die Klassifikation der Aortitis und CP kann anhand der Ätiologie oder der Histologie erfolgen, wobei die Ätiologie häufiger herangezogen wird. Ätiologisch können primäre oder idiopathische und sekundäre Formen unterteilt werden. Die primäre oder idiopathische Form der Aortitis ist autoimmun bedingt, ohne dass eine weitere zugrundeliegende Autoimmunerkrankung gefunden werden kann. (1) Sie kann IgG4-assoziiert, als retroperitoneale Fibrose (RPF) bzw. Morbus Ormond, als entzündliches abdominelles Aortenaneurysma (IAAA) oder isoliert idiopathisch auftreten. (1,6,7) Die sekundäre Form der CP ist wiederum durch zugrundeliegende Ursachen bedingt, wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Medikamente, Neoplasien, Erdheim-Chester-Krankheit und Strahlentherapien. (7) Bei der sekundär-autoimmunen Form der Aortitis liegt beispielsweise eine Riesenzellerarteriitis (RZA) oder Takayasu-Arteriitis (TA) zugrunde. Auch weitere rheumatologische Erkrankungen, darunter ein systemischer Lupus erythematoses, eine rheumatoide Arthritis oder der Morbus Behcet, können eine sekundär-

autoimmune Aortitis auslösen. Eine sekundäre, nicht-autoimmune Ursache der Aortitis stellt die infektiöse Aortitis dar, die als Komplikation einer Bakteriämie oder Sepsis auftreten kann. (1) Zu den häufigsten bakteriellen Erregern zählen *Staphylococcus aureus*, Streptococcus-Spezien, Salmonellen und Enterobakterien. Historisch betrachtet war die syphilitische Aortitis, verursacht durch *Treponema pallidum*, im 19. Jahrhundert häufig und stellt derzeit eine Rarität dar. Weitere Erreger, die eine Aortitis verursachen können, sind *Mycobacterium tuberculosis*, Candida- oder Aspergillus-Spezies, *Coxiella burnetii* sowie Hepatitis-Viren. (1,8–12) Zu den weiteren sekundären, nicht-autoimmunen Ursachen zählen unter anderem tumor- oder strahlenassoziierte Aortitis. (7) Da sich die Prognose und Therapiestrategien von der idiopathischen Form wesentlich unterscheiden, ist hier besondere diagnostische Sorgfalt geboten. (7) In dieser Arbeit wird Fokus auf die primären Formen der CP gelegt.

1.3 Geschichte

In der Fachliteratur wurde die RPF das erste Mal 1905 beschrieben. Der französische Urologe und Chirurg Joaquin Albarran beschrieb das Auftreten einer idiopathischen, inflammatorischen Fibrose im Retroperitonealraum, welche zu einer externen Obstruktion der Ureter führte. (6,13,14) Anfänglich wurde dieser Entdeckung aber wenig Aufmerksamkeit geschenkt, bis J.K. Ormond 1948 zwei Fälle ausführlich beschrieb und veröffentlichte. Diese Veröffentlichung sowie seine spätere wissenschaftliche Arbeit und die Beschreibung weiterer 82 Fälle legten den Grundstein für die Klassifikation der RPF. Demnach wird der Morbus Ormond als Synonym für die RPF verwendet. (6,14,15) Seltener tritt auch die Bezeichnung Albarran-Ormond-Syndrom auf. (13) 1956 wurde erstmals die Vermutung aufgestellt, dass entzündliche Zellen in der Adventitia von Koronararterien die Todesursache der jeweiligen Patient:innen darstellen könnten. (16,17) 1962 wurde eine Hypothese publiziert, dass die Entzündungsvorgänge in der Adventitia und Media der jeweiligen Arterien nicht durch die Ätiologie der Atherosklerose an sich, sondern sekundär durch die Bestandteile der Plaques ausgelöst werden. (16,18) Mitchinson et al. (19) brachte 1970 ein, dass entzündliche Prozesse, welche bei der RPF auftreten durch Bestandteile der Atherosklerose verursacht sein könnten. Um dies zu untersuchen, veranlasste Mitchinson Serum von Patient:innen auf im Blut befindliche Antikörper gegen Bestandteile der Plaques zu untersuchen. Brown & Mitchinson et al. (20) beschrieben 1990, dass im Blut von Patient:innen mit klinisch manifester CP Immunglobuline gegen

oxidiertes low-density lipoprotein (LDL) und Ceroid gefunden wurden. Im Serum gesunder Patient:innen wurde dies nicht gefunden. (16,19,20)

1948 prägte Ormond et al. (20) und 1970 Mitchinson et. al. 1970 (19,21) den Begriff der RPF. Später jedoch setzte sich Mitchinson maßgeblich mit dem oben genannten Begriff auseinander. Er bemängelte, dass der Begriff fehlleitend wäre, da neben der Entzündung der Aortenwand auch viele andere Ursachen wie Metastasen, Neoplasien oder Divertikulitis zu einer RPF führen können. Somit schlug Mitchinson et al. (22) 1984 vor, den Begriff der CP zu implementieren, um eine Verbindung zwischen adventitieller Entzündung und anschließender Fibrose des periaortalen Raumes zu beschreiben. (16,19,21,22) In der nachkommenden Literatur wird der Begriff „CP“ häufig verwendet, um die gesamte Bandbreite der chronischen Entzündung der Aorta und des periaortalen Raumes abzudecken. Dabei muss nicht immer ein Zusammenhang mit Atherosklerose bestehen. (16)

1.4 Epidemiologie

1.4.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede und Altersdurchschnitt

Die CP ist eine seltene Erkrankung, sodass bisher nur begrenzte epidemiologische Daten zur CP existieren. Stattdessen wurden vorrangig Krankheitshäufigkeiten für die verschiedenen Formen beschrieben, insbesondere für die idiopathische Form der CP und der IAAA. (2,14) Van Bommel et al. (23) untersuchte in einem Zeitraum von 1998 bis 2008 ein Patient:innenkollektiv von 53 Patient:innen. Diese prospektive Studie ergab ein Geschlechterverhältnis Mann zu Frau von 3.3:1. Zusätzlich konnte ein Altersdurchschnitt von 64 ± 11 Jahren evaluiert werden. Aus den Daten ergab sich eine errechnete jährliche Inzidenz von 1.3/100.000 Einwohnern. (23) Zudem ergab eine Studie von Kermani et al. (24) im Jahr 2011, welche Patient:innen mit RPF untersuchte, dass mehr als die Hälfte (61%) der Patient:innen männlich waren. (24) Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Männer mit einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1 häufiger betroffen sind. (23,24) Erwähnenswert ist hier auch eine Studie von Palmisano et al. (5) aus dem Jahr 2015. In dieser Untersuchung wurde erstmals eine Patient:innenkollektiv mit thorakaler bzw. epiaortaler Manifestation der CP analysiert. Diese Subgruppe betrifft in der Regel etwa ein Drittel aller Patient:innen mit CP. (5) Interessanterweise wurde beobachtet, dass das Durchschnittsalter in der Gruppe mit thorakaler Gefäßbeteiligung im Schnitt bei 64,5 Jahren deutlich höher lag als bei der Subgruppe ohne thorakale Manifestation (56 Jahre).

Auch der Prozentsatz weiblicher Patient:innen war in der Gruppe ohne thorakaler Manifestation höher. (5)

In einer Studie von Koster et al. (25) aus dem Jahr 2022 wurden erstmals epidemiologische Daten zur CP in den USA erhoben. Die Kohorte umfasste 11 Patient:innen, darunter 9 Männer und 2 Frauen. Die 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate lagen bei 91% (95%-Konfidenzintervall [KI] 75-100), 73% (95% KI 51-100) und 62% (95% KI 39-100). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 10,1 Jahre. Das standardisierte Mortalitätsverhältnis wurde mit 2,07 angegeben, womit keine statistisch signifikante Erhöhung der Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgestellt werden konnte. (25)

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2023 beschreibt, dass es sich bei 70-80% der CP-Fälle um RPF handelt. Laut Gianfreda et al. (7) herrscht bei der RPF eine Inzidenz von 0,1-1,3/100.000 Einwohner. Eine Schätzung der Prävalenz ergibt etwa 1,4/100.000 Einwohner. Der Altersgipfel wird hier zwischen 50-60 Jahren angegeben mit einem gehäuften Auftreten bei Männern von 2:1 und 3:1 vergleichen zu Frauen. (7)

Im Kindesalter tritt die CP sehr selten auf. Bis zum Jahr 2003 wurden lediglich 23 Fälle beschrieben. Es wird vermutet, dass bei pädiatrischen Patient:innen eine autoimmunologische Ursache zu Grunde liegt. (26)

1.5 Ätiologie und Pathogenese

Neben atherosklerotischen Mechanismen und möglichen auslösenden Umweltfaktoren scheinen auch autoimmune Prozesse mit Assoziation zu IgG4 und epigenetische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung einer idiopathischen CP zu spielen.

1.5.1 Atherosklerose

Die exakte Pathogenese der RPF ist bislang nicht vollständig geklärt. Eine der am häufigsten erwähnten Theorien ist von Mitchinson et al. (22) und Parums et al. (16) lässt vermuten, dass es zu einer Entzündungsreaktion auf Antigene in den atherosklerotischen Plaques der abdominalen Aorta kommt. In den Plaques enthaltenes, oxidiertes LDL und Ceroid werden durch Makrophagen an immunkompetente T- und B-Lymphozyten präsentiert, wodurch eine Entzündungsreaktion in der Adventitia ausgelöst wird. Eine Voraussetzung für solch einen entzündlichen Prozess stellt die Schädigung der Aortenmedia dar, welche wiederum durch den fortgeschrittenen Plaque-Prozess begünstigt wird. (16,27–29) Diese Theorie erwies sich jedoch als unzureichend, um die

vielfältigen klinischen Erscheinungsformen der RPF zu erklären. Vor allem die Assoziation mit anderen autoimmun- sowie fibroinflammatorischen Erkrankungen ließ sich nicht ausreichend durch diese Hypothese beschreiben. Zusätzlich kann die Erkrankung auch bei Patient:innen auftreten, welche keine atherosklerotischen Läsionen in den betroffenen Gefäßgebieten aufweisen. (29) Vielmehr handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. (14,29)

1.5.2 Umweltfaktoren

In einer Fall-Kontrollstudie von Goldoni et al. (30) wurde festgestellt, dass Asbestexposition und Tabakrauchen signifikante Risikofaktoren darstellen. Es wurde auch beobachtet, dass die gemeinsame Exposition von Asbest und Rauchen einen synergistischen Effekt auf das Krankheitsrisiko hat. (30) Eine finnische Fall-Kontroll-Studie von Uibu et al. (31) konnte belegen, dass eine Asbestexposition von mehr als 10 Jahren das RPF-Risiko um das 9-fach erhöht. (27) Strahlentherapie stellt einen weiteren Risikofaktor für fibrotische Veränderungen in verschiedenen anatomischen Regionen dar. Durch die Bestrahlung kommt es zu einer vorzeitigen Differenzierung von Fibroblasten und somit einer Kollagenproduktion. (32,33)

1.5.3 Epigenetik

1.5.3.1 HLA-DRB1*03-Allel

Eine Studie von Martorana et al. (34) aus dem Jahr 2006 analysierte eine Kohorte von 35 Patient:innen und stellte Zusammenhänge zwischen dem HLA-System und dem Auftreten einer CP fest. Es wurde festgestellt, dass eine Verbindung zwischen dem Auftreten von CP und dem HLA-DRB1*03-Allel besteht. (34) Das HLA-DRB1*03-Allel ist jedoch auch mit verschiedenen weiteren Autoimmunerkrankungen, wie Typ-1-Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematodes, Hashimoto-Thyreoiditis oder auch Myasthenia gravis assoziiert. (14,35) Möglicherweise ist jenes Allel auch für die Entstehung der CP mitverantwortlich. (34)

1.5.3.2 D32-Single-Nukleotid-Polymorphismus

Eine alternative Hypothese zur Entstehung der CP ist der D32-Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP) im Chemokinrezeptor-CCR5-Gen. (35) Laut Boiardi et al. (36) könnte eine Assoziation zwischen der Entwicklung der IAAA und dem D32-Single-Nukleotid-Polymorphismus bestehen. (36) Bemerkenswert ist, dass die Allelfrequenz bei

IAAA-Patient:innen ohne nachgewiesene Atherosklerose im Vergleich zu Kontrollen höher war. Diese Verknüpfung war jedoch nicht bei IAAA-Patient:innen mit Atherosklerose sowie bei Patient:innen mit idiopathischer CP, unabhängig von ihrem Atherosklerose-Status, zu beobachten. (36)

1.5.4 Autoimmune Vorgänge

1.5.4.1 Autoimmunologische Mechanismen

Der RPF kann eine autoimmunologische Ursache zu Grunde liegen. (29) Man konnte einen Zusammenhang zwischen der IgG4-assoziierten Erkrankung und dem Auftreten einer CP feststellen. Hierbei handelt es sich um eine systemische Autoimmunerkrankung, bei der es zu unterschiedlichen Organmanifestation kommen kann. (37) Inoue et al. (37) untersuchte 235 Patient:innen bei denen eine IgG4-assoziierte Erkrankung diagnostiziert wurde und stellte einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer RPF fest. Da diese Erkenntnis noch nicht lange besteht, ist die genaue Prävalenz ungewiss. Allerdings kann dies auch eine Erklärung für das Auftreten von CP bei pädiatrischen Patient:innen darstellen, da schon einige Fälle hinsichtlich dessen beobachtet wurden. Es wird angenommen, dass die RPF zum Feld der Autoimmunerkrankungen gehört. (38)

1.5.4.2 Sonstige zelluläre bzw. humorale Vorgänge und IgG4-Assoziation

Das entzündliche Infiltrat, welches bei der RPF auftritt, besteht vorwiegend aus Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Diese Entzündungszellen sind vor allem in kleinen Aggregaten organisiert, die aus einem B-Zellkern bestehen, welcher von T-Lymphozyten umgeben ist, die hauptsächlich vom CD4+-Typ sind. Neben den T-Lymphozyten tragen auch Plasmazellen zum entzündlichen Infiltrat bei. Wenn der Anteil der IgG4+/IgG+-Zellen mehr als 40% beträgt, spricht man von einer IgG4 assoziierten RPF. (29) Eine positive IgG4-Plasmazellinfiltration wurde bei der aneurysmatischen sowie bei der nicht aneurysmatischen Form nachgewiesen. (35) Eine IgG4-Plasmazellinfiltration ist neben der RPF auch mit anderen Erkrankungen, wie der sklerosierenden Pankreatitis, Riedl-Thyreoiditis, sklerosierender Cholangitis, dem retro-orbitalen Tumor und der Pannikulitis assoziiert. Neben der Plasmazellinfiltration kann es auch zu einer Erhöhung des Serum-IgG4-Spiegels kommen. (39) Klinisch unterscheidet sich die IgG4-assoziierte Form von der nicht IgG4-assoziierten Form der RPF nicht. Der einzige Unterschied besteht darin, dass es bei der IgG4-assoziierten Form der RPF zu zahlreicheren extra-

retroperitonealen Manifestationen kommen kann. Auch demografische Merkmale wie Geschlecht und Alter sowie Laborparameter und Beteiligung der Ureter sind zwischen den beiden Subformen ähnlich. (29)

Das zelluläre Immunsystem stellt ebenfalls einen wichtigen Faktor in der Pathogenese von IgG4-assoziierten Erkrankungen dar. Es kommt zur Aktivierung und Proliferation von CD20+ B-Zellen und Plasmablasten. (38,40–42) Bei Patient:innen mit IgG4-assoziierten Erkrankungen konnte dementsprechend auch ein hoher Gehalt an Gammaglobulinen im Blut nachgewiesen werden. IgG4-assoziierte Erkrankungen können, wie oben bereits erwähnt, in unterschiedlichen Organen manifest werden. Die Infiltration mit Lymphozyten in den jeweiligen Organen besteht neben B-Lymphozyten auch zu einem Großteil aus zytotoxischen CD4+ T-Lymphozyten. Hier konnte eine Verknüpfung zwischen Krankheitsaktivität und klonaler Expansion der CD4+-T-Lymphozyten hergestellt werden. (38,43,44) Eine Studie aus 2016 von Mattoo et al. (44) zeigte weiters, dass bei Patient:innen mit IgG4-assoziierten Erkrankungen zytotoxische CD41-Effektor/Gedächtniszellen-T-Zellen vermehrt als lymphozytäres Infiltrat in den jeweiligen Geweben als auch im peripheren Blut auftreten. Diese CD41-Effektor/Gedächtnis-T-Zellen sezernieren das Interleukin (IL) 1 β und das Zytokin transforming growth factor (TGF) β 1. (44) Die Sekretion von IL-1 β durch CD41 Effektor/Gedächtniszellen deutet daraufhin, dass in aktivierten CD4+ zytotoxischen T-Zellen eine Inflammation-Aktivierung stattfindet. Die Beobachtungen der Studie von Mattoo et al. (44) zeigt, dass klonal expandierende CD4+zytotoxische T-Zellen Granzym B, Perforin, Interferon (IFN) γ , IL-1 β und TGF- β 1 exprimieren. Eine Reihe vorheriger Beobachtungen könnte wiederum nahelegen, dass diese einen fibrotischen Prozess induzieren können. (44,45) Eine transgene Überexpression von IL-1 β kann in murinen Bauchspeicheldrüsen eine fibrotische Pankreatitis erzeugen. (44,46) Etwa ein Drittel der Patient:innen zeigen eine Anhäufung von CD4+-T-Gedächtniszellen vom T-Helfer-2 (Th2) Typ. Diese Zellen produzieren Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13, was auf eine potenzielle Verbindung zu allergischen Reaktionen hindeutet. Ebenso sind CD4+-zytotoxische T-Zellen vermehrt vorhanden und produzieren IL-1 β , TGF- β 1 und IFN- γ . Regulatorische T-Zellen produzieren IL-4, IL-10 und IL-13. Diese Interleukine aktivieren Makrophagen, welche wiederum fibrogene Faktoren produzieren. Nebenbei werden weiter Immunzellen wie z.B. neutrophile Granulozyten aktiviert, die gemeinsam mit den Makrophagen das fibrotische Gewebsinfiltrat bilden. (47)

Die Funktion des IgG4-Antikörpers ist noch nicht zur Gänze geklärt. (38) Der IgG4-Antikörper hat besondere strukturelle und funktionelle Eigenschaften. Sie können in vivo einen sogenannten „half-antibody-exchange“ durchlaufen, wodurch neue, rekombinierte Antikörper mit zwei unterschiedliche Bindungsspezifitäten entstehen. Die Induktion von IgG4-Antikörpern erscheint teilweise durch Zytokine von Th2-Zellen gesteuert zu werden, welche ebenfalls an allergischen Reaktionen und der Produktion von IgE beteiligt sind. IgG4-Antikörper aktivieren keine Komplementwege und haben im Vergleich mit anderen IgG-Subtypen eine reduzierte Effektor Funktion. Ein besseres Verständnis der genauen Rolle des IgG4-Antikörpers wird Voraussetzung sein, um die zugrundeliegende Pathophysiologie der IgG4-assoziierten Erkrankungen zu ermitteln. (48) Eine Untersuchung von Shiokawa et al. (49) hat gezeigt, dass menschliches IgG1 und IgG4 von Patient:innen mit einer IgG4-assoziierten Erkrankung im Mausmodell zu Schäden des Pankreasgewebe führt. Anzumerken ist, dass die gewebsschädigende Funktion des IgG4-Antikörpers nur bedingt auf den Menschen übertragbar ist. Viel eher belegen Studien, dass der IgG4-Antikörper auch anti-entzündliche Funktionen übernimmt und eine wichtige Rolle in der Regulation immunassoziierter Reaktionen hat. Die genaue Pathophysiologie der IgG4-vermittelten RPF ist daher weiterhin unklar. (38)

Neben der IgG4-Assoziation könnten auch Fibrozyten eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen. (50) Histologische Untersuchungen von retroperitonealen Biopsien von CP-Patient:innen zeigten zum einen entzündliches Infiltrat und zum anderen fibröses Gewebe. Die fibröse Komponente ist reich an Typ-I-Kollagen (Col1) sowie an Fibroblasten und Myofibroblasten. (50–52) Verschiedene Faktoren, darunter IL-4, IL-13 und TGF- β 1 führen zur Differenzierung der Fibrozyten und tragen somit zur Entstehung von fibrösem Gewebe bei. Demgegenüber hemmen IFN- γ und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) die Differenzierung. Differenzierte Fibrozyten exprimieren Chemokinrezeptoren an der Zelloberfläche, darunter CXCR4, CSCR7 und CXCR3. Studien haben gezeigt, dass Chemokinrezeptoren essenziell für die Rekrutierung von zirkulierenden Fibrozyten an Zielgewebe sind. Speziell wird stroma-cell-derived-factor 1 (SDF1; CXCL12), ein Ligand von CXCR4 als sehr wichtig für die Rekrutierung von Fibrozyten gesehen. (50,53–55) Eine Studie von Nicastro et al. (50) aus dem Jahr 2019 untersuchte 44 Personen mit idiopathischer CP sowie eine Kontrollgruppe mit 30 gesunden Patient:innen. Die Studie ergab, dass die Anzahl der zirkulierenden Fibrozyten bei den CP-Patient:innen im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht war. Zudem wurde der

Serumspiegel von CXCL 12 bestimmt, der bei CP-Patient:innen ebenfalls erhöht war. Weiters zeigten infiltrierende Zellen des entzündlichen Gewebes eine erhöhte CXCL12-Produktion. Darüber hinaus wurden auch erhöhte Serumspiegel von Th2-Zytokinen nachgewiesen, die für die Förderung der Fibrozytendifferenzierung bekannt sind. Die Studie legt somit nahe, dass Fibrozyten im peripheren Blut von CP-Patient:innen angereichert sind, ihre Akkumulation im Gewebe durch CXCL12 vermittelt werden könnte und die Differenzierung durch Th2-Zytokine begünstigt werden könnte. (50)

Die Tatsache, dass es sich bei der CP bzw. der RPF um chronische Erkrankungen handelt, die auf eine Immunsuppression ansprechen, legt nahe, dass eine immunassoziierte Pathophysiologie bei den idiopathischen Formen zugrunde liegen dürfte. Wie der genaue autoimmune Pathomechanismus aussieht, welche genauen immunologischen Mechanismen zum Krankheitsausbruch bzw. zur Krankheitsausbreitung führen, sind immer noch ungeklärt. (38)

1.5.5 Sekundäre Formen der CP

In etwa 70% der Fälle zeigt sich die CP mit unbekannter Ursache, die restlichen 30% entstehen als Folge anderer Erkrankungen. (39) Die nachfolgende Tabelle fasst die häufigsten Auslöser einer sekundären CP zusammen. (14)

Auslöser einer sekundären CP	
Medikamente	Methysergid, Pergolide, Bromocrotine, Ergotamine, Methyldopa, Hydralazine, Analgetika, Beta-Blocker
Maligne Erkrankungen	Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom, Colon-, Prostata-, Brust-, Magenkarzinom
Infektionen	Tuberkulose, Histoplasmose, Actinomykose
Radiotherapie	Seminom des Hodens, Colonkarzinom, Pankreaskarzinom
Operationen	Lymphadenektomie, Kolektomie, Hysterektomie, Aortenaneurysma-Exzision
Andere	Histiozytose, Erdheim-Chester-Krankheit, Amyloidose, Trauma,

Tabelle 1 Auslöser einer sekundären CP (14)

Zu den häufigsten Ursachen zählt die Anwendung spezifischer Medikamente wie Ergotalkaloide (z.B. Methysergid oder Ergotamine) sowie Dopaminagonisten (z.B. Pergolid oder Methyldopa). Derivate von Ergotalkaloiden werden nicht nur mit der

Entstehung von fibrotischen Material im Retroperitonealraum in Verbindung gebracht, sie können auch fibrotische Reaktionen im Perikard, der Pleura und der Lunge hervorrufen. (14)

Neben Medikamenten spielen auch maligne Erkrankungen eine große Rolle. Üblicherweise kommt es zu einer reaktiven, übermäßigen Bildung von faserreichem Gewebe auf retroperitonealen Metastasen unterschiedlicher Primärtumore wie dem Prostata-, Brust- oder Kolonkarzinom. Darüber hinaus kann aber auch ein retroperitoneal liegender Primärtumor wie ein Hodgkin- oder ein Non-Hodgkin-Lymphom ursächlich für eine CP sein. (14)

CP kann auch als Folge von Infektionen auftreten, beispielsweise im Rahmen von Tuberkulose oder spinalen beziehungsweise paraspinalen Abszessen, die sich in den Retroperitonealraum ausbreiten. Auch Pilzinfektionen durch Candida- oder Aspergillus-Spezies, Pneumokokken, Escherichia Coli sowie virale Infektionen durch beispielsweise HIV- oder Hepatitis B- und C-Viren können eine sekundäre CP auslösen. Bei Strahlentherapie-induzierter CP limitiert sich das fibrotische Areal typischerweise auf das Bestrahlungsgebiet. Nicht häufig auftretende Ursachen stellen beispielsweise große abdominelle Operationen oder auch die Erdheim-Chester-Krankheit dar. (8–12,14)

In einem aktuellen Fallbericht aus dem Jahr 2023 von Ogawa et al. (56) wird der Fall einer 80-jährigen Patientin mit rheumatischer Arthritis geschildert. Die Patientin wurde mit Etanercept, einem TNF- α -Inhibitor, behandelt. Im Rahmen der Behandlung wurde ihr eine CP diagnostiziert, welche als IgG4-assoziierte Erkrankung eingestuft wurde. (56)

1.6 Klinische Manifestation

Die frühe Diagnose der CP ist oft schwierig zu stellen, da sich die Symptomatik allmählich und schleichend entwickelt. (2) Die idiopathischen Formen der CP manifestieren sich häufig durch dumpfe Bauch- und Rückenschmerzen. Diese Beschwerden resultieren aus der Ausdehnung des fibroinflammatorischen Gewebes im Bereich der infrarenalen Aorta sowie der Iliakalgefäße. Begleitend treten häufig unspezifische Allgemeinsymptome auf. Häufig sind zudem urologische Manifestationen, darunter Dysurie, Anurie sowie durch eine Ureterkompression bedingte Komplikationen wie Hydronephrose oder Niereninsuffizienz. Ursache dafür sind die fibrotischen Prozesse, die zu einer Einengung der Harnleiter führen können. Darüber hinaus können venöse Abflussstörungen zu

Thrombosen und Ödemen der unteren Extremitäten sowie zu einer Skrotalschwellung führen. (57,58)

Bei den IgG4-assoziierten Formen der CP zeigt sich eine vergleichbare klinische Symptomatik mit abdominalen und lumbalen Schmerzen sowie einer Ureterobstruktion. Charakteristisch ist jedoch häufig eine ausgeprägte Multiorganbeteiligung, die insbesondere das Pankreas, die Speicheldrüsen, Lymphknoten und Nieren betrifft und entsprechend zu Beschwerden jener Organe führen kann. (59–63)

Bei den sekundären Formen, die durch eine zugrundeliegende andere Erkrankung wie beispielsweise einer RZA, TA oder einem systemischen Lupus erythematodes bedingt sind, ist vor allem auf krankheitsspezifische Symptome der jeweiligen Erkrankung zu achten. (64–67)

1.6.1 Systemische Symptome

Zu den initialen Symptomen zählen häufig unspezifische Entzündungszeichen, welche sich beispielsweise als Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust sowie Fieber manifestieren. Diese Allgemeinsymptome treten häufig in Kombination mit Rücken- oder Flankenschmerzen auf. Am häufigsten treten Rücken- und Bauchschmerzen auf, die typischerweise als dumpf beschrieben werden und nur bedingt auf nichtsteroidale Antirheumatika ansprechen. Zudem kann Obstipation ein Begleitsymptom sein, welches in der Regel allerdings mild und ohne schwerwiegende Komplikationen verläuft. (2,29)

1.6.2 Urologische Symptome

Es können Hodenschmerzen auftreten, die häufig mit Hydrozelen oder Varikozelen assoziiert sind. In einigen Fällen kann dies zudem zu Übelkeit und Erbrechen führen. Die Schmerzen lassen sich durch die fibrotische Einbettung der Samenvene erklären. In seltenen Fällen kann dies bis zur erektilen Dysfunktion infolge retrograder Ejakulation führen. Weitere, seltener beobachtete Symptome umfassen Pollakisurie, Hämaturie oder Dysurie. (2,29)

1.6.3 Renale und uretherale Komplikationen

Die häufigste Komplikation ist die Beteiligung der Ureter. Bei 60-90% der Patient:innen kommt es zu einer medialen Abweichung der Harnleiter mit anschließender Obstruktion des Beckenanteils des Harnleiters. Eine CP, die auf den periaortalen Raum begrenzt ist, führt nur selten zu einer Obstruktion der Ureter. Im Gegensatz dazu führt eine CP, die sich

in den periiliakalen Bereich ausdehnt, häufiger zu einer Obstruktion. Die Umscheidung der Harnleiter kann unilateral, aber auch bilateral auftreten. Bei unilateraler Harnleiterobstruktion entwickelt sich häufig eine Hydronephrose, die meist asymptomatisch und chronisch verläuft. Im weiteren Verlauf kann dies jedoch zur Nierenatrophie führen, welche bei 30% der Patient:innen zum Diagnosezeitpunkt festgestellt wird. Bilaterale Harnleiterobstruktionen führen bei 40-50% der Patient:innen zu einem Nierenversagen. (1,2,14,24,29)

1.6.4 Vaskuläre Komplikationen

Die aneurysmatische Form der CP erfordert eine engmaschige Überwachung, um rechtzeitig therapeutisch zu intervenieren, gegebenenfalls chirurgisch oder endovaskulär, um eine adäquate Versorgung des Aneurysmas zu gewährleisten. (29) Ein Befall der renalen Gefäße ist möglich mit Kompression der Nierenvenen und Stenosen der Nierenarterien, die zu einer renovaskulären Hypertonie führen kann. Eine neu diagnostizierte oder bereits bestehende, aber verschlechterte Hypertonie kann bei bis zu einem Drittel der Patient:innen auftreten. Ischämien und Stenosen im Bereich der Mesenterialarterien kann durch die Ausbreitung des paraaortalen Gewebes begründet werden. Bei Auftreten solch genannter Symptomatik kann gehäuft die Beteiligung des thorakalen Aortenabschnittes beobachtet werden. Hierbei kommt es meist zu einem thorakalen Aortenaneurysma. (29) Eine Stenose der Beckenarterien tritt nur selten auf und kann dann zu einer Claudicatio oder Ruheschmerzen der unteren Extremität führen. Häufiger hingegen kommt es zur venösen Kompression der Vena cava inferior, die in Folge zu Ödemen der unteren Extremität führt. Aufgrund der langsamen Entwicklung der venösen Kompression bildet sich häufig ein venöser Kollateralkreislauf, wodurch das Auftreten einer tiefen Venenthrombose (TVT) oder einer Lungenembolie selten ist. (2,23,29) Eine Studie von Palmisano et al. (2) aus dem Jahr 2018 ergab zudem, dass 15% der untersuchten Periaortitis-Patient:innen epiaortale Manifestationen und entsprechende Symptome, wie Heiserkeit aufgrund einer Lähmung des Kehlkopfnerfs oder eine Claudicatio der oberen Extremität aufwiesen.

1.7 Diagnostik

Die diagnostischen Standardmaßnahmen bei CP, unabhängig von ihrer Ätiologie, beinhalten bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese dienen der Beurteilung des Ausmaßes einer

möglichen fibrotischen Veränderung sowie der Erfassung einer eventuellen Organbeteiligung. Ergänzend werden laborchemische Analysen durchgeführt, einschließlich der Bestimmung von Entzündungsparametern, wie C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Nierenfunktionswerten und weiteren serologischen Markern wie dem IgG4-Spiegel. Bei untypischer klinischer Präsentation oder bei Verdacht auf eine IgG4-assoziierte Erkrankung ist eine histopathologische Sicherung mittels Biopsie von entscheidender Bedeutung. Die definitive Diagnose stützt sich dabei auf den Nachweis einer lymphoplasmazellulären Infiltration, einer storiformen Fibrose sowie einer erhöhten Dichte IgG4-positiver Plasmazellen. (60,68,69)

Spezielle diagnostische Abklärungen richten sich nach der jeweils vermuteten Form der CP. Bei klinischem Verdacht auf eine IgG4-Assoziation ist neben der Bestimmung des Serum-IgG4-Spiegels eine gezielte Biopsie des retroperitonealen Gewebes von zentraler diagnostischer Bedeutung. Darüber hinaus sollte eine systematische Untersuchung auf extraperitoneale Manifestationen, wie im Bereich der Schilddrüse oder der Speicheldrüsen erfolgen, da IgG4-assoziierte Erkrankungen häufig multiorganisch auftreten. (59,60,68) Bei sekundären Formen, insbesondere der sekundär-infektiösen Form der CP, sind Blutkulturen und spezielle Erregerdiagnostik essenziell. Neben der Anamnese spielt auch der klinische Status eine wichtige Rolle, da die Symptomatik häufig unspezifisch ist. Im klinischen Status ist insbesondere auf Begleiterscheinungen, die durch die CP verursacht werden, zu achten. Dabei sollte neben der Inspektion auf etwaige Hydrozelen und Ödeme der unteren Extremität auch eine Palpation der Pulse stattfinden. (70) Eine laborchemische Abklärung sowie eine Bildgebung sollten anschließend erfolgen. Als Bildgebung kommen neben dem Ultraschall auch Schnittbildgebungen, wie die CT oder MRT sowie eine Positronenemissionstomographie (PET) zur Anwendung. Wenn die bildgebende Diagnostik nicht ausreicht, kann eine Biopsie mit histologischer Analyse erfolgen. Bildgebende diagnostische Verfahren spielen eine wichtige Rolle in der Differenzierung zwischen idiopathischen und sekundären Formen der Periaortitis sowie auch zur Unterscheidung etwaiger anderer Ursachen. Periaortale/retroperitoneale Tumore stellen sich typischerweise inhomogen und gelappt dar, während die Periaortitis sich als homogenes, plattenartiges Gewebe darstellt. (1) Bei der IgG4-assoziierten Form und bei der nicht IgG4-assoziierten Form der RPF bleibt die Histologie der Eckpfeiler der Diagnostik. (71) Dieses Verfahren gilt als diagnostischer Goldstandard, insbesondere zur sicheren Abgrenzung und Bestätigung einer IgG4-assoziierten CP. Die Durchführung einer

Biopsie gestaltet sich jedoch häufiger technisch anspruchsvoll und ist mit potenziellen Komplikationen verbunden. (60,68,71,72) Typischerweise erfolgt die Biopsie des retroperitonealen sowie des periaortalen Gewebes, was als diagnostischer Goldstandard gilt. Darüber hinaus können auch die Speicheldrüsen, insbesondere die Glandula submandibularis, für eine Gewebeentnahme herangezogen werden, da sie häufig von der Erkrankung betroffen sind. Bei klinischen oder bildgebenden Hinweisen auf eine Beteiligung der Schilddrüse ist ebenfalls eine Biopsie des Organs indiziert. Weitere potenziell betroffene Organe, bei denen eine Biopsie in Betracht gezogen werden kann, umfassen die Nieren, Lymphknoten und das Pankreas. (63,68,73,74) Die mit einer Biopsie verbundenen Risiken variieren in Abhängigkeit vom betroffenen Gewebe. Bei einer Biopsie des Retroperitoneums besteht die Gefahr einer Blutung, Infektionen sowie Verletzungen benachbarter Strukturen wie Harnleiter oder Gefäße. Im Rahmen einer Biopsie der Speicheldrüsen ist das Risiko schwerwiegender Blutungen geringer, jedoch kann insbesondere bei der Biopsie der Glandula parotis der Nervus facialis verletzt werden. Bei Biopsie der Schilddrüse kann es zu Verletzungen des Nervus recurrens kommen. (63,73,75)

1.7.1 Bildgebung

1.7.1.1 Ultraschall

Die Sonografie spielt eine bedeutende Rolle bei der Erstabklärung. Sie ist schnell, kostengünstig und universell einsetzbar und neben der abdominellen Aorta können auch die Nieren beurteilt werden. Allerdings kann die thorakale Aorta mittels Ultraschall nicht adäquat beurteilt werden. Mögliche Veränderungen der Aorta umfassen einen periaortalen Randsaum, der typischerweise hypoechogen imponiert, sowie Aortenektasien und Aneurysmen. Auch kann der Zustand der Nieren und eine mögliche Hydronephrose dargestellt werden. (1,70) Bei der RPF kann das fibrotische retroperitoneale Gewebe nicht adäquat beurteilt werden, weshalb die definitive Diagnose der RPF nur mit kontrastmittelverstärkten CT oder MRT gestellt werden kann. (70) Die Ultraschalluntersuchung nimmt wiederum bei den Nachsorgeuntersuchungen der abdominellen Aorta eine zentrale Rolle ein, da auf Röntgenstrahlung und Kontrastmittelgabe verzichtet werden kann. (1)

1.7.1.2 CT

Ist ein Ultraschall nicht verfügbar oder inkonklusiv, kann eine Abklärung mittels kontrastmittelverstärkter CT erfolgen. Auch bei der notfallmäßigen Abklärung ist eine CT schneller und einfacher durchführbar als eine MRT und eine etwaige thorakale Beteiligung kann mitabgeklärt werden. (70) Die Periaortitis präsentiert sich in der kontrastmittelverstärkten CT als homogener, isodenser Randsaum. Sie bildet sich typischerweise um die antero- und laterale Seite der Bauchaorta und umschließt diese. Zudem kann sie auch benachbarten Arterienabgänge wie die Nieren- oder Iliakalarterien miteinschließen. Bei der RPF tritt häufig auch eine Obstruktion der Ureter auf, und auch eine fibrotische Umhüllung mit Kompression der Vena cava inferior ist möglich. Die Struktur des Gewebes zeigt sich als muskelisodens und der Grad der Kontrastmittelanreicherung kann variieren. (1,29,70)

Die CT ermöglicht eine präzise Beurteilung sowohl der Ausdehnung als auch der Morphologie der periaortalen Fibrose und erfasst zudem Veränderungen im Therapieverlauf, insbesondere hinsichtlich Regression, Stabilität und Progression. Damit stellt sie ein geeignetes Verfahren zur Verlaufskontrolle der CP dar. (76,77) Die European Association for Cardio-Thoracic Surgery sowie die Society of Thoracic Surgeons indizieren die CT als Methode der 1. Wahl zur Verlaufskontrolle aortaler Erkrankungen, einschließlich der CP. (10)

1.7.1.3 MRT

Der periaortale Randsaum bei der CP zeigt sich in T1-gewichteten Bildern hypointens. In T2-gewichteten Bildern ist die Intensität variabel. In aktiven Stadien manifestiert sie sich in T2-gewichteten Bildern durch Hyperzellularität und damit verbundene Gewebsödeme hyperintens. (1,29,70) Mithilfe des Grades der Kontrastmittelanreicherung sowie Diffusionskoeffizienten können aktive von inaktiven Läsionen unterschieden werden, weshalb die MRT auch zur Verlaufskontrolle geeignet ist. (29) Zudem wird keine Röntgenstrahlung eingesetzt und ein etwaiger thorakaler Befall kann mitabgeklärt werden. Etwaige maligne Läsionen haben eher ein voluminöses Erscheinungsbild und sind inhomogen, während die Veränderungen bei der CP in T1-Gewichtung eher hypointens und in T2-Gewichtung in aktiven Stadien der Erkrankung eher hyperintens scheinen. Eine maligne Form der CP führt seltener zu einer medialen Ureterbeteiligung als die idiopathische Form, hat ihren Ursprung oberhalb der Nierenarterie und kann zu einer Verdrängung der Aorta nach ventral führen. (2,29,70)

1.7.1.4 PET

Die 18F-Fluorodesoxy (18F-FDG)-PET spielt eine entscheidende Rolle in der Beurteilung der Aktivität der CP. Mithilfe der PET-Untersuchung kann die metabolische Aktivität der Krankheit nach Therapie beurteilt werden, was die Optimierung der anschließenden Therapie ermöglicht. (29,70) Obwohl der 18F-FDG-PET zunehmend in der Diagnostik der verschiedenen Formen der CP Anwendung findet, hat sie wenig Spezifität. Das liegt daran, dass auch sekundäre Formen der CP, etwa durch Entzündungen oder Neoplasien, und andere Erkrankungen, wie eine Atherosklerose zu einer erhöhten Aufnahme von FDG führen können. (1) Da die 18F-FDG-PET eine ganzkörperdarstellende Bildgebung ist, können auch extraperitoneale Läsionen identifiziert werden, wie beispielsweise thorakale Periaortitis oder IgG4-assoziierte Läsionen. (29,70)

1.7.1.5 Labor

Die laborchemische Untersuchung zur diagnostischen Abklärung ist eher unspezifisch zu betrachten und in den meisten Fällen liegen erhöhte Entzündungswerte vor, die auf einen allgemeinen Entzündungsprozess hinweisen. Gemäß einem Review von Rivas et al. (78) aus dem Jahr 2020 stellen die am häufigsten erhöhten Blutparameter die BSG und das CRP dar. Der BSG- und CRP-Spiegel sind bei 50-100 % der Patient:innen erhöht. Zum Zeitpunkt der Diagnostik lässt sich bei 25-50 % der Patient:innen eine normochrome Anämie beobachten. Laut einer Studie von Pelkmans et al. (79) zeigten Patient:innen, die bei Erstvorstellung erhöhte BSG- sowie CRP-Werte aufwiesen, auch eine ausgeprägtere Symptomatik. Weder die Höhe noch deren initiale Veränderung der BSG- bzw. CRP-Werte erwiesen sich als verlässlicher Parameter für den Behandlungserfolg. Auch Nierenparameter können verändert sein. Bei 40-50 % der Patient:innen liegen bei Diagnose erhöhte Kreatininwerte vor, die abhängig vom Schweregrad des postrenalen Nierenversagens unterschiedlich stark ansteigen. Eine Nierenschädigung kann allerdings auch durch andere Faktoren, wie beispielsweise durch eine Nierenatrophie oder Beteiligung der Nierenarterien verursacht werden. Eine Glomerulonephritis sollte auch ausgeschlossen werden. (2,29,78,79)

Im Rahmen der routinemäßigen Laboruntersuchung sollten auch immunologische Parameter untersucht werden. Basierend auf dem Review von Rivas et al. (78) liegt die Prävalenz von Antinukleären Antikörpern bei 25-60 % der Patient:innen. In 14 % der Fälle konnten anti-smooth-muscle Antikörper nachgewiesen werden und 10 % der Patient:innen sind positiv auf anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA). 31 % wiesen

erhöhte Spiegel des Anti-Thyreoglobulin-Antikörpers auf und auch Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen konnten festgestellt werden. Die beiden letzten Antikörper sind charakteristisch für eine Hashimoto-Thyreoiditis und in 25 % der Fälle ist eine Hashimoto-Thyreoiditis auch mit CP assoziiert. Das Vorhandensein dieser Antikörper tritt häufig im Rahmen von verschiedenen Autoimmunerkrankungen auf, sodass keine strikte Assoziation nur zu einer spezifischen Autoimmunerkrankungen gestellt werden kann. Auch deren Konzentration ist nicht immer in Korrelation mit der Krankheitsaktivität. Zudem kann auch der IgG4-Spiegel erhöht sein. (78) Rivas et al. (78) zeigte, dass bei 70 % der Patient:innen mit bioptisch gesicherter IgG4-Erkrankung erhöhte IgG4-Spiegel nachweisbar sind. Allerdings kann der IgG4-Spiegel auch bei einer Vielzahl von weiteren Erkrankungen erhöht sein, wie zum Beispiel der Erdheim-Chester-Krankheit oder der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. In der Konsequenz ist der IgG4-Spiegel differentialdiagnostisch nicht ausschlaggebend, da das Verständnis des genauen Zusammenhangs zwischen der CP und dem IgG4 noch nicht vollständig geklärt ist. (2,27) Zudem ist von entscheidender Bedeutung, dass das Vorhandensein von Autoantikörpern nicht mit der Krankheitsaktivität der CP in Verbindung steht, weshalb bei den Nachbeobachtungen der Fokus auf die bildgebende Diagnostik zu legen wäre. (2,27)

1.7.1.6 Histologie

Histologisch präsentiert sich das typische Bild einer fibroinflammatorischen Erkrankung. Die chronisch entzündlichen, fibrotischen Läsionen betreffen die Adventitia der Aorta und können sich in den periadventiellen Raum ausbreiten. Media und Intima weisen im Regelfall atherosklerotische Veränderungen auf. Die fibrösen Veränderungen sind vornehmlich durch Typ-I-Kollagenfasern gekennzeichnet, welche in irregulären, dicken Bündeln angeordnet sind. Zusätzlich finden sich Myofibroblasten und Fibroblasten im Gewebe. Das fibrotische Gewebe wird von entzündlichen Infiltraten durchsetzt, die hauptsächlich aus B- und T-Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen bestehen. Seltener sind eosinophile Granulozyten beteiligt. Die Lymphozytenaggregate können entweder diffus innerhalb der Kollagenfasern verteilt oder als knotige, perivaskuläre Struktur um kleinere retroperitoneale Gefäße auftreten. Hierbei können sich Lymphozytenaggregate mit einem B-Zellkern bilden, die von CD4+ positiven T-Zellen umgeben sind. Diese perivaskulären, lymphoiden Infiltrate können einen Hinweis auf eine ektopische Lymphogenese liefern. Dies ist ein Phänomen, welches häufig bei Autoimmunerkrankungen beobachtet wird und auf komplexe autoimmunologische

Prozesse hindeutet. Im fortgeschrittenen Verlauf der chronischen Erkrankung nimmt das Ausmaß des entzündlichen Infiltrats jedoch ab. (2,51) Das histologische Befundbild der thorakalen oder epiaortalen CP ähnelt stark dem der abdominellen Form. Ebenso zeigt die IgG4-assoziierte Form eine große Ähnlichkeit zur nicht-IgG4-assoziierten Form. Charakteristisch für die IgG4-assoziierte CP sind das häufigere Vorkommen von eosinophilen Infiltraten sowie eine storiforme fibröse Architektur. IgG4-positive Plasmazellen treten in beiden Formen häufig auf, wobei eine IgG4+/IgG+-Plasmazell-Ratio von über 40 % als Hinweis auf eine IgG4-assoziierte CP gewertet wird. (2,80)

1.7.2 Differentialdiagnosen

Bei der Diagnosestellung der CP ist stets zu beachten, dass zahlreiche Ursachen zur selben Symptomatik führen können. Unterschiedliche Ätiologien wie Infektionen, medikamentöse Behandlungen, Strahlentherapien sowie maligne Tumore können in der CT-oder MRT-Bildgebung idiopathische Formen der CP imitieren. Daher sind die Einbeziehung der individuellen Krankengeschichte und eine genaue Medikamentenanamnese in die Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung. Ebenfalls ist es erforderlich Infektionserkrankungen auszuschließen. (2) Im Rahmen der Therapieentscheidung ist auch eine Differenzierung zwischen Aortitis und Periaortitis von essenzieller Bedeutung. Daher ist es erforderlich, andere autoimmune oder entzündliche Erkrankungen der Aorta und ihrer Abzweigungen auszuschließen. (2)

1.8 Therapie

Für die Behandlung der autoimmunen CP ist eine frühzeitige und konsequent durchgeführte immunmodulatorische Therapie von zentraler Bedeutung, um das Auftreten schwerwiegender Komplikationen wie einer Ureterobstruktion, Nierenfunktionsstörung oder Aneurysmabildung zu verhindern. (28,58,81) Die Erstlinientherapie basiert in der Regel auf der Gabe von Glukokortikoiden, die häufig in Kombination mit immunsuppressiven Wirkstoffen wie Cyclophosphamid oder Rituximab verabreicht werden. Diese kombinierte Therapieform findet insbesondere bei schweren oder therapieresistenten Verlaufsformen Anwendung. (2,28,76,77)

Die Verlaufskontrolle sollte vorzugsweise bildgebend mittels Sonografie, CT, MRT oder PET erfolgen, da laborchemische Entzündungsparameter keine verlässliche Korrelation mit der Krankheitsaktivität aufweisen. Bei mechanischen Komplikationen, beispielsweise in Form einer ausgeprägten Ureterobstruktion, ist die Durchführung chirurgischer oder

interventioneller Maßnahmen indiziert. (28,58,76,77,81) Da es sich um eine chronisch-rezidivierende Erkrankung handelt, ist ein langfristiges, multidisziplinäres Management mit regelmäßiger Nachsorge sowie einer kontinuierlichen Überwachung auf systemische Manifestationen und Organbeteiligungen von entscheidender Bedeutung. Die optimale Dauer der Therapie ist derzeit mangels randomisierter kontrollierter Studien nicht eindeutig definiert. (2,28,76,81,82)

1.8.1 Operation

Bei Befall der Ureter ist das primäre Ziel die Nierenfunktion zu erhalten. Eine früher angewandte Methode, die eine chirurgische Ureterolyse mit Intraperitonealisierung und Omentum-Ummantelung umfasst, wird heute nicht mehr als bevorzugte Variante angewendet. (2,29) Heutzutage werden eher konservativere Methoden wie die Anlagen eines Doppel-J-Katheters oder die direkte Ableitung des Urins via Nephrostomie bevorzugt. In der Regel haben Patient:innen mit einer Stent-Anlage eine höhere Lebensqualität als nach einer Nephrostomie. Im Anschluss folgt eine medikamentöse Therapie, um eine beidseitige Hydronephrose und somit bleibende Nierenschäden zu vermeiden. Je nach Schweregrad der Harnleiterobstruktion wird entschieden, ob direkt ein chirurgischer Eingriff erforderlich ist oder ob zuerst eine medikamentöse Therapie eingeleitet wird. Im Anschluss sind regelmäßige urologische Kontrollen erforderlich. Ebenso wie Laborkontrollen. Hier sollte alle 1-2 Monate der Kreatininwert und die Entzündungsparameter kontrolliert werden. (2,29)

Im Verlauf sind regelmäßige CT- und MRT-Kontrollen von Bedeutung. Übersteigt der Aortendurchmesser 5-5,5 cm, wie es bei aneurysmatischen Formen der Fall sein kann, ist die chirurgische Intervention nötig. Neben der offenen Reparatur, kommen auch endovaskuläre Prothesen zum Einsatz. Studien zeigen, dass sich das Aneurysma nach solchen Eingriffen zurückbilden kann, die chronische Entzündung jedoch häufig bestehen bleibt oder sich sogar vergrößern kann. (2) Neben der Aorta kann auch die Vena cava inferior durch eine Obliteration entzündlicher Prozesse betroffen sein. Zur Wiedereröffnung stehen endovaskuläre Verfahren im Vordergrund. Das Vorgehen umfasst in der Regel eine schrittweise Ballondilatation mit anschließender Stentimplantation. Dieses Verfahren führt zu einer raschen Linderung der Symptomatik und ist bei ausgeprägter Symptomatik sowie fehlender effizienter Kollateralbildung indiziert. Offene chirurgische Eingriffe, wie etwa die Resektion und Rekonstruktion des betroffenen

Gefäßsegments, werden aufgrund ihrer hohen Invasivität und des damit verbundenen perioperativen Risikos selten durchgeführt. (83)

1.8.2 Glukokortikoide

Die medikamentöse Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, um zum einen die Entzündungsreaktion zu unterbrechen und zum anderen die Symptome zu lindern. First-Line-Therapeutika in der akuten Phase stellen Glukokortikoide dar. In der Regel wird mit einer Anfangsdosis von 0,75-1mg/kg Körpergewicht Prednisolon-Äquivalent täglich begonnen. Innerhalb von 6-9 Monaten sollte die Dosis auf 5-7,5mg Prednisolon-Äquivalent reduziert werden. Die Remission der CP ist gekennzeichnet durch einen Rückgang der Entzündungsparameter, Verschwinden der Symptome und radiologische Regredienz. Sie tritt in etwa 75-95 % der Fälle auf. Eine Reduktion der Gewebedicke kann in 50 % der Fälle beobachtet werden. Bis zu 72 % der CP-Patient:innen erleben einen Rückfall der Erkrankung nach Remission. Aufgrund dieser hohen Rückfallsrate kann es zur Einnahme von hohen Dosen an Glukokortikoiden kommen. Zur Einsparung der Kortisondosen sowie zur Remissionserhaltung können auch disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) eingesetzt werden. (2,29)

1.8.3 DMARD

1.8.3.1 Methotrexat

Methotrexat kann als steroidsparende Maßnahme bei einem Relapse der CP oder bei ausgeprägten Nebenwirkungen der Kortisontherapie eingesetzt werden. (2) In einer Studie von Alberici et al. (84) wurde die Behandlung von 16 Patient:innen mit rezidivierendem Verlauf untersucht. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten mit Methotrexat (15-20 mg/Woche) und anfänglich auch mit Prednisolon behandelt. 79 % der Probanden, welche die Studie abschlossen, konnten eine Remission mit sehr guten Nierenergebnissen vorweisen. Patient:innen, welche die Therapie nach 12 Monaten fortführten, wiesen eine längere rückfallsfreie Überlebenszeit auf. (84)

1.8.3.2 Cyclophosphamid

In der Behandlung der CP erfolgt die Gabe von Cyclophosphamid in den meisten Fällen in Kombination mit Glukokortikoiden. Diese Kombination wird als First-Line-Therapie bei schweren oder refraktären Verläufen eingesetzt. (28,58,76,77) Cyclophosphamid kann sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. Die übliche orale Dosierung liegt bei

1-2mg/kg Körpergewicht pro Tag. (85–87) Intravenös erfolgt die Applikation von Cyclophosphamid in der Regel intermittierend im Abstand von 2-3 Wochen in einer Dosierung von etwa 15 mg/kg Körpergewicht. Dieses Vorgehen zielt darauf ab, die kumulative Gesamtdosis und damit das Risiko toxischer Nebenwirkungen zu minimieren, während gleichzeitig die gewünschte immunsuppressive Wirkung aufrechterhalten wird. (85,88–90) Nach Erreichen einer Remission sollte Cyclophosphamid möglichst bald durch weniger toxische DMARDs, wie etwa Azathioprin, im Rahmen einer Erhaltungstherapie ersetzt werden. Somit lässt sich das Risiko für Nebenwirkungen, darunter hämorrhagische Zystitis, Infertilität sowie ein erhöhtes Malignomrisiko, deutlich reduzieren. (86) Auch hier sollte die Therapie in kurzen Abständen mittels Labor und Bildgebung überwacht werden, um das therapeutische Ansprechen adäquat zu erfassen. (76,77)

1.8.3.3 Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil (MMF) wird in der Behandlung der CP nicht primär als First-Line-Therapie, sondern sekundär als Ersatz bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen andere Immunsuppressiva oder im Rahmen einer Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Remissionsinduktion eingesetzt. (91,92) Die Wirkung von MMF beruht auf seiner antiinflammatorischen und antifibrotischen Wirkung mit selektiver Hemmung der Lymphozytenproliferation sowie Verminderung proinflammatorischer Zytokine. (93,94) Die Dosierung von MMF beträgt in der Regel 2g/Tag. Insgesamt gilt MMF als gut verträglich, wenngleich gastrointestinale Nebenwirkungen sowie eine Knochenmarkssuppression auftreten können. Zur Überwachung der Therapie werden sowohl bildgebende Verfahren als auch Laborkontrollen eingesetzt. (77,91,92)

1.8.3.4 Azathioprin

Azathioprin findet vor allem Anwendung bei Patient:innen, bei denen eine Kontraindikation gegenüber Cyclophosphamid vorliegt oder bei denen eine längerfristige Behandlung erforderlich ist. In diesen Fällen dient es als steroid-sparende Option zur Erhaltung der Remission. Die empfohlene Dosierung liegt in einem Bereich von 2-2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag und sollte schrittweise gesteigert werden. Um potenzielle Nebenwirkungen, insbesondere Myelosuppression, frühzeitig zu erkennen, sind regelmäßige Laborkontrollen einschließlich der Leberfunktionswerte notwendig. Häufig wird Azathioprin in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht, die nach klinischer Besserung und Rückgang der Entzündungsparameter allmählich ausgeschlichen werden.

(28,58,77,86,95–97) Vor Beginn der Therapie ist die Durchführung einer Laborkontrolle inklusive Leberfunktionsparameter, Entzündungs- und Nierenparameter erforderlich. Zusätzlich sollte die Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase-Aktivität bestimmt werden, um das individuelle Risiko für eine Myelotoxizität einschätzen zu können. Im ersten Behandlungsmonat werden Laborkontrollen im Abstand von zwei Wochen empfohlen, anschließend sollten diese in monatlichen Intervallen erfolgen. (92,96,98) Die Dauer der Therapie ist individuell auf die jeweiligen Patient:innen abzustimmen, wobei eine sorgfältige Abwägung zwischen dem Risiko potenzieller Nebenwirkungen und dem Risiko eines Rezidivs erforderlich ist. Nach den Empfehlungen der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines von 2024 kann eine längere Behandlungsdauer von bis zu vier Jahren das Rückfallrisiko reduzieren, ohne gleichzeitig die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen zu erhöhen. (85,99) Zu den klinisch bedeutsamsten Nebenwirkungen zählen Myelosuppression, Hepatotoxizität, Infektion, Pankreatitis sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen und nicht-melanozytären Hautkrebs. Daher ist neben den regelmäßigen Laborkontrollen essenziell, auch den klinischen Status der Patient:innen konsequent in die Verlaufskontrollen einzubeziehen. (100,101)

1.8.3.5 Leflunomid

Leflunomid stellt in der Behandlung der CP kein Standardtherapeutikum dar. Die Evidenzlage für seinen Einsatz ist eingeschränkt und stützt sich überwiegend auf Analogien zu anderen Großgefäßvaskulitiden, insbesondere zur TA und RZA, bei denen Leflunomid als steroid-sparende Behandlungsoption eingesetzt wird. (28,57,76,81,102–105) Für die CP liegen bislang weder klinische Studien noch Empfehlungen der Leitlinie zum Einsatz von Leflunomid vor. (28,57,81) Leflunomid kann bei CP als Off-Label-Therapie in Erwägung gezogen werden, vor allem bei steroidabhängigen oder therapieresistenten Verläufen. Da bislang weder Evidenz noch Leitlinienempfehlungen vorliegen, ist eine fallbezogene individuelle Entscheidung erforderlich. (102,104–106)

1.8.3.6 Tocilizumab

Eine Pilot-Studie von Wang et al. (107) aus dem Jahr 2023 widmete sich der Evaluation der Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Tocilizumab als Anwendung als Monotherapie bei Patient:innen, welche an CP leiden. Im Rahmen der Studie wurde bei 12 Patient:innen über einen Zeitraum von 3 Monaten, eine intravenöse Injektion von 8mg pro

kg Körpergewicht Tocilizumab durchgeführt. Diese Injektion erfolgte in Intervallen von 4 Wochen. Die Auswertung der Daten ergab eine Gesamtremissionsrate von 90,9 % nach 3-monatiger Therapie mit Tocilizumab, 27,3 % wiesen eine Teilremission und 63,6 % eine vollständige Remission auf. Zudem konnte bei 81,8 % der Patient:innen eine signifikante Schrumpfung der perivaskulären Gewebsmasse um 50 % festgestellt werden. Auch der CRP sowie der BSG-Wert stellten sich nach 3 Monaten in den Normbereich ein. (107)

1.8.3.7 Rituximab

Rituximab hat sich bei CP, besonders bei der IgG4-assoziierten Form der CP, als wirksame Therapieoption dargestellt. Zum einen kann Rituximab zur Remissionsinduktion als auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Von besonderem Vorteil ist der Einsatz bei Patient:innen mit Kontraindikation gegenüber konventionellen Immunsuppressiva sowie bei Patient:innen, die unter einer Glukokortikoid-Therapie Rezidive entwickelten. (108–110) Laut American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation beträgt die Standarddosierung für Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche einmal pro Woche über 4 Wochen oder 1.000 mg intravenös an Tag 1 und Tag 15. (106)

1.8.4 JAK-Inhibitoren

Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren haben bislang keinen festen Stellenwert in der Behandlung der CP. Obwohl in der Pathogenese immunvermittelte Mechanismen eine Rolle spielen, ist der Einsatz von JAK-Inhibitoren weiterhin überwiegend experimentell. Die etablierte Standardtherapie umfasst nach wie vor Glukokortikoiden in Kombination mit klassischen Immunsuppressiva wie Azathioprin, MMF oder Cyclophosphamid. (58,77)

1.8.5 Tamoxifen

Aufgrund der hohen Dosen an Kortison, welche durch die hohe Rückfallsrate begründet sind, wurde die Alternative Tamoxifen eingesetzt, welche als Antiöstrogen eine möglich antifibrotische Wirkung aufweist. Es wurde allerdings nachgewiesen, dass die Wirkung von Tamoxifen signifikant weniger wirksam ist als die Wirkung von Kortison. (2)

1.8.6 Supportive Maßnahmen während der Therapie

Zu den zentralen Nebenwirkungen, welche im Verlauf einer Kortisontherapie auftreten können, zählen unter anderem eine Verminderung der Knochendichte, Hypertonie, Hyperglykämie, Infektanfälligkeit und gastrointestinale Beschwerden. (111,112) Zur

Vorbeugung potenzieller Nebenwirkungen bietet sich zum einen ein osteoprotektives Vorgehen an. Neben der Substituierung mit Vitamin D und Calcium sollte auch eine Risikostratifizierung mittels FRAX-Score erfolgen, um die Indikation für spezifische Osteoporosetherapien zu beurteilen. Hierbei wird unter anderem das Frakturrisiko, Alter, Geschlecht sowie die Nierenfunktion des Patienten berücksichtigt. Als Behandlungsstrategie der ersten Wahl kommen typischerweise Bisphosphonate wie Alendronat oder Zoledronat zum Einsatz. (112–117)

Bei gleichzeitiger Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder bei anamnestisch bekannten Ulzera, ösophagealem Reflux oder einer langfristigen Antikoagulation kann das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden begünstigt sein. In solchen Fällen wird die zusätzliche Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) empfohlen. Es sollte ebenso eine individuelle Risikoeinschätzung erfolgen, um eine unnötig lange PPI-Therapie zu vermeiden. (112,118,119)

Bei Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie ist ein vermehrtes Auftreten von opportunistischen Infektionen zu beobachten. (120–122) Aus diesem Grund sind regelmäßige Auffrischungsimpfungen von zentraler Bedeutung. Empfohlen werden insbesondere eine Influenza-, Pneumokokken-, COVID-19- und Herpes-Zoster-Impfung. (123–125) Darüber hinaus sind regelmäßige Blutzucker- und Blutdruckkontrollen wichtig, um das frühzeitige Erkennen eines möglichen Diabetes mellitus oder eines Hypertonus zu erkennen und zu behandeln. (111,126)

2 Material und Methoden

Die Diplomarbeit erfasste und analysierte epidemiologische, klinische sowie therapeutische Daten von Patient:innen mit einer CP. Die Ergebnisse der Analyse werden anschließend mit der aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur zu dieser Erkrankung diskutiert.

2.1 Datenerhebung und Suchauftrag

Nach positivem Urteil der Ethikkommission (EK 32-469 ex 19/20) der Medizinischen Universität Graz wurde die Erstellung einer Patient:innenliste in Auftrag gegeben. Der Zeitraum, in welchen die Patient:innendaten gesammelt wurden, erstreckte sich von Jänner 2001 bis Dezember 2020. Voraussetzung war, dass die Patient:innen innerhalb dieses Zeitraumes die Diagnose einer idiopathischen CP oder einer RPF mit aortaler Beteiligung erhielten sowie an der Universitätsklinik für Angiologie Graz in Behandlung waren. Es konnten insgesamt 54 Patient:innen in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden.

Darauf erfolgte die retrospektive Erhebung der Patient:innendaten aus dem MEDOCS System der KAGES. Hierbei wurden biometrische Daten, vorbekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Symptome, Laborparameter, das Auftreten eines Rezidivs, sowie die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und des Todes der Patient:innen erhoben. Der größte Anteil der gesammelten Daten konnte aus Arztbriefen, anderen ärztlichen Berichten, Untersuchungsdokumentationen, Pflegedokumentationen sowie radiologischen Befunden ausgewertet werden. Vereinzelt konnten auch aus den interdisziplinären Dekursen einige Daten erhoben werden.

2.2 Parameter

Neben quantitativen Parametern wurden auch qualitative Parameter erhoben. Der Zeitpunkt der Erhebung variierte zwischen dem Diagnosezeitpunkt sowie unterschiedlichen Intervallen nach Diagnosezeitpunkt bzw. Parameter bei Auftreten eines Rezidivs. Die Parameter wurden nach klinisch relevanten Faktoren bezogen auf Diagnose, Therapie sowie Verlauf der Erkrankung ausgewählt.

2.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zur Analyse des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Entstehung der CP wurden verschiedene Parameter erhoben, darunter Alter, Geschlecht, Alkohol- und

Nikotinkonsum, familiär erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie der Body-Mass-Index (BMI). Darüber hinaus wurden kardiovaskulär relevante Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonus, Adipositas, Hyperlipidämie, Vorhofflimmerarrhythmie und Diabetes mellitus erfasst. Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die relevantesten kardiovaskulären Risikofaktoren in der untersuchten Kohorte.

Alter	Vorhofflimmerarrhythmie
Geschlecht	Alkoholabusus
BMI	Nikotinabusus
Arterielle Hypertonie	Adipositas
Diabetes mellitus	Familiäres kardiovaskuläres Risiko vorbekannt
Hyperlipidämie	

Tabelle 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren in der untersuchten Kohorte

2.2.2 Krankengeschichte

Bei den Vorerkrankungen wurde zunächst der Fokus auf die häufigsten und potenziell relevanten Grunderkrankungen gelegt, darunter maligne Tumorerkrankungen sowie kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der oberen und unteren Extremitäten, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK), Gefäßaneurysmen und -dissektionen. Darüber hinaus wurden weitere relevante Vorerkrankungen erfasst wie beispielsweise eine vorbestehende Niereninsuffizienz, Osteoporose sowie Steatosis hepatis. Auch dokumentierte Blutungskomplikationen, sowohl Major- als auch Minorblutungen, wurden berücksichtigt.

Vorbekannte Herzinsuffizienz	Vorbekannte Tumorereignisse
Vorbekannte KHK	Vorbekannte Niereninsuffizienz
Vorbekannte Blutungsereignisse	Osteoporose
Vorbekannt pAVK	Steatosis hepatis
Vorbekannte zAVK	Vorbekannte rheumatologische/autoimmune Erkrankungen
Vorbekannte vAVK	
Vorbekannte Nierenarterienstenose (NAST)	
Gefäßaneurysma vorbekannt	

Gefäßdissektion vorbekannt	
----------------------------	--

Tabelle 3: Grunderkrankungen der Patient:innen

2.2.3 Medikamentenanamnese

In der Medikamentenanamnese wurden insgesamt 25 Medikamente erfasst, wobei der Fokus auf der Dauermedikation der Patient:innen lag. Hierbei wurden insbesondere Medikamente wie Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE)-Hemmer, Diuretika, Metformin und Statine berücksichtigt. Auch blutverdünnende Medikamente wie direkte orale Antikoagulantien (DOAK), Vitamin-K-Antagonisten sowie andere blutverdünnende Medikamente wurden in der Anamnese erhoben. Zudem flossen immunsuppressive Therapien sowie antidepressive Medikamente in die Erhebung mit ein.

2.2.4 Symptomatik und physikalischer Status

Die Erhebung der Symptome bei Diagnosestellung erfolgte unter Bezugnahme auf die charakteristischen Manifestationen der Subtypen der CP. Dabei wurde Flanken- und Rückenschmerzen, Bauchschmerzen und Allgemeinsymptome, wie Fieber, Müdigkeit-Mattheit-Abgeschlagenheit (MMA), Nachtschweiß und Gewichtsverlust, erhoben. Zudem wurden auch kardiovaskuläre Symptome berücksichtigt wie z.B. das Subclavian-Steal-Syndrom, Claudicatio der oberen und unteren Extremitäten, Angina pectoris oder ein akutes Koronarsyndrom (ACS) sowie eine TVT oder ein Aortenaneurysma. Weitere Symptome, wie Diarrhoe, Dysurie, Hämaturie und Beinödeme wurden ebenfalls erhoben.

2.2.5 Bildgebende Diagnostik

Als bildgebende diagnostische Verfahren bei Diagnosestellung wurden der Ultraschall, die CT-Angiographie und MRT-Angiographie, das PET-CT oder auch eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erhoben.

2.2.6 Laborwerte

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden Differentialblutbild, Nierenwerte, Blutfette und Entzündungsparameter dokumentiert. Zudem wurden auch die Daten eines Harnstreifentests sowie ANA-, ANCA- und IgG4-Antikörper erhoben. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die erhobenen Laborparameter.

Leukozyten	Harnsäure
Hämoglobin	Fibrinogen

Thrombozyten	Gesamtcholesterin
MPV	HDL
Neutrophile Granulozyten	LDL
Monozyten	Triglyceride
Lymphozyten	ANA
BSG	ANCA
CRP	IgG4
GFR	Harn (Leukozyturie, Hämaturie, Proteinurie)

Tabelle 4: erhobene Laborparameter bei Diagnose

2.2.7 Kardiovaskuläre Komplikationen und Tod

Im MEDOCS-System wurde das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen und des Todes nach Diagnose einer CP recherchiert. Der Todeszeitpunkt, die Todesursache sowie die Dauer von Diagnosestellung bis zum Versterben wurden ebenfalls berücksichtigt.

2.2.8 Analyse

Die erhobenen Daten wurden einer statistischen Auswertung unterzogen. Zusätzlich erfolgte eine deskriptive statistische Analyse der Daten unter Verwendung von Lage- und Streumaßen. Zur Untersuchung von Assoziationen der klinischen und laborchemischen Parameter in Bezug auf Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse und Tod wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Eta-Koeffizient und anschließend eine logistische Regressionanalyse durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Alle Rechnungen wurden mittels SPSS-Version 28.0 durchgeführt.

2.2.9 Literaturrecherche

Eine umfangreiche, strukturierte Literaturrecherche wurde in Verwendung von „PubMed“ sowie via Google Scholar durchgeführt. Zusätzlich wurde auch die Onlineplattform „Amboss“ sowie Pschyrembel zum Nachschlagen verwendet. Zur Quellenverwaltung wurde das Programm Zotero herangezogen.

3 Resultate

3.1 Patient:innencharakteristika

Bei der Diagnosestellung wurde zwischen Subtypen der CP unterschieden, wobei 20 der Patient:innen (37,0 %) die isolierte, idiopathische CP und 34 Patient:innen (63,0 %) eine RPF aufwiesen. Die Studie umfasst insgesamt 54 Patient:innen, darunter 37 Männer (68,5 %) und 17 Frauen (31,5 %), was ein Geschlechterverhältnis von 2,8:1 (Männer zu Frauen) ergibt. Der Altersmedian bei Diagnosestellung war 60 Jahre (25.-75. Perzentile 51-70 Jahre). Der mediane BMI lag bei 25,9 kg/m² (25.-75. Perzentile 23,5-30,3 kg/m²) und entsprechend eines im Median übergewichtigen Kollektivs. Von den 54 Patient:innen waren 20 (37,0 %) aktive Raucher:innen, 5 (9,3 %) Nichtraucher:innen und 11 Patient:innen (20,4 %) waren Ex-Raucher:innen. Bei 18 Patient:innen (33,3 %) lag keine Angabe zur Raucheranamnese vor. Die Packyears lagen im Median bei 38 (25.-75. Perzentile 15-90). Fünf Patient:innen (9,3 %) gaben auch einen Alkoholabusus an. Zum Zeitpunkt der Diagnose erhielten 8 Patient:innen (14,8 %) eine Hochdosis-Kortisontherapie. Blutungsereignisse waren in der Vorgeschichte nur bei einer (1,9 %) Patient:in dokumentiert, und zwar im Sinne einer Major-Blutung. Auch stattgehabte Operationen im urologischen Bereich konnten bei 15 Patient:innen (27,8 %) und bei 10 Patient:innen (18,5 %) im abdominellen Bereich in der Voranamnese erhoben werden. Zudem ergab sich, dass 3 Patient:innen (5,6 %) vorher eine Radiotherapie erhielten (Tabelle 5).

	Patient:innen (n=54)
Isolierte, idiopathische CP, n (%)	20 (37,0)
RPF, n (%)	34 (63)
Hochdosis-Kortisontherapie, n (%)	8 (14,8)
Alter (Jahre), Median (25.-75. Perzentile)	60 (51-70)
BMI (kg/m²), Median (25.-75. Perzentile)	25,9 (23,5-30,3)
Aktive Raucher:innen, n (%)	20 (37,0)
Ex-Raucher:innen, n (%)	11 (20,4)
Nichtraucher:innen, n (%)	5 (9,3)
Keine Angabe zum Nikotinabusus, n (%)	18 (33,3)
Packyears, Median (25.-75. Perzentile)	38 (15-90)

Abdominelle OP, n (%)	10 (18,5)
Urologische OP, n (%)	15 (27,8)

Tabelle 5: Patientencharakteristika bei Diagnose

Von den 54 Patient:innen wiesen 29 (53,7 %) eine arterielle Hypertonie auf, während bei 3 Patient:innen (5,6 %) ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert worden war. Bei 9 Personen (16,7 %) konnte eine Adipositas festgestellt werden. Eine Hyperlipidämie fand sich in der Voranamnese bei 7 Patient:innen (13,0 %), wovon alle eine Hypercholesterinämie und eine Person (1,9 %) eine Hypertriglyzeridämie aufwiesen. Bei einer Person (1,9 %) konnte ein vorbekanntes Vorhofflimmern erhoben werden. Eine KHK war bei 7 Patient:innen (13,0 %) bekannt, wovon 3 (5,6 %) dieser Patient:innen bereits ein ACS oder einen MCI erlitten haben. Zudem wiesen 3 Patient:innen (3,5 %) eine vorbekannte Herzinsuffizienz auf. 8 Patient:innen (14,8 %) wiesen eine vorbekannte pAVK der unteren Extremitäten auf, eine Patient:in (1,9 %) hatte eine vorbekannte zAVK und 4 Patient:innen (7,4 %) hatten einen Insult in der Vorgeschichte. Drei Patient:innen (5,6%) wiesen eine vAVK auf, wovon eine Patient:in (1,9 %) auch eine Mesenterialischämie hatte, und eine Patient:in (1,9 %) hatte eine Nierenarterienstenose (NAST) in der Vorgeschichte. Außerdem zeigten 8 Patient:innen (14,8 %) vor der Diagnose ein Aortenaneurysma und eine Patient:in (1,9 %) erlitt eine Aortendissektion in der Vorgeschichte. Bei 7 Patient:innen (13,0 %) wurde ein kardiovaskuläres Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese festgestellt.

Weitere relevante internistische Vorerkrankungen umfassen frühere Tumorerkrankungen, die bei 11 Patient:innen (20,4 %) bekannt waren, sowie eine Niereninsuffizienz, die bei 12 Patient:innen (22,2 %) diagnostiziert war. Eine venöse Thromboembolie (VTE) sowie eine Steatosis hepatis konnten jeweils bei 3 Patient:innen (5,6 %) vor Diagnosezeitpunkt erhoben werden. Des Weiteren traten eine Gastritis bei 4 Patient:innen (7,4 %), ein Magengeschwür bei einer Patient:in (1,9 %), eine schwere Infektion bei 2 Patient:innen (3,7 %) und eine Osteoporose bei einer Patient:in (1,9 %) in der Vorgeschichte auf. Zudem wiesen 4 Patient:innen (7,4 %) eine Autoimmunerkrankung in ihrer Voranamnese auf (Tabelle 6).

	Patient:innen (n=54)
Hypertonie, n (%)	29 (53,7)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (5,6)
Adipositas, n (%)	9 (16,7)
Hyperlipidämie, n (%)	7 (13,0)
VHFA, n (%)	1 (1,9)

Vorbekanntes kardiovaskuläres Risiko, n (%)	7 (13,0)
KHK, n (%)	7 (13,0)
ACS/MCI, n (%)	3 (5,6)
pAVK UE, n (%)	8 (14,8)
zAVK, n (%)	1 (1,9)
Insult, n (%)	4 (7,4)
vAVK, n (%)	3 (5,6)
Mesenterialischämie, n (%)	1 (1,9)
NAST, n (%)	1 (1,9)
Aortenaneurysma, n (%)	8 (14,8)
Aortendissektion, n (%)	1 (1,9)
Tumor, n (%)	11 (20,4)
Niereninsuffizienz, n (%)	12 (22,2)
VTE, n (%)	3 (5,6)
Steatosis hepatis, n (%)	3 (5,6)
Gastritis, n (%)	4 (7,4)
Magenulcus, n (%)	1 (1,9)
Schwere Infektion, n (%)	2 (3,7)
Osteoporose, n (%)	1 (1,9)
Autoimmunerkrankungen, n (%)	4 (7,4)

Tabelle 6: Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patient:innen zum Diagnosezeitpunkt

3.1.1 Vormedikation

Die am häufigsten vertretene Medikamentengruppe waren PPI, welche bei 17 Patient:innen (31,5 %) vorbestehend waren, gefolgt von Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmern, die jeweils bei 9 Patient:innen (16,7 %) vorbestehend waren (Tabelle 7).

	Patient:innen (n=54)
Beta-Blocker, n (%)	9 (16,7)
ACE-Hemmer, n (%)	6 (11,1)
AT-II-Blocker, n (%)	2 (3,7%)
Calcium-Antagonisten, n (%)	9 (16,7)

Diuretikum, n (%)	4 (7,4)
Anderes Antihypertensivum, n (%)	4 (7,4)
Metformin, n (%)	2 (3,7)
Anderes orales Antidiabetikum, n (%)	1 (1,9)
Statine, n (%)	7 (13,0)
Vitamin-D-Präparate, n (%)	3 (5,6)
PPI, n (%)	17 (31,5)
Thrombozytenaggregationshemmung, n (%)	9 (16,7)
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	1 (1,9)
DOAK, n (%)	1 (1,9)
Anderere blutverdünnende Medikamente, n (%)	2 (3,7)
Immunsuppressive Medikamente, n (%)	1 (1,9)
NSAR, n (%)	4 (7,4)
Opiat, n (%)	2 (3,7)

Tabelle 7: Häufigkeit der Begleitmedikation bei Diagnosestellung

3.2 Klinik bei Diagnosestellung

Bei der initialen Vorstellung wiesen 22 Patient:innen (40,7 %) Flanken- oder Rückenschmerzen auf. Das zweithäufigste Symptom bei Diagnosestellung war Bauchschmerzen, die bei 21 Patient:innen (38,9 %) festgestellt wurden. 9 Patient:innen (16,7 %) hatten einen Gewichtsverlust bei Diagnosestellung bemerkt, 8 Patient:innen (14,8 %) präsentierten sich jeweils mit akutem Nierenversagen und MMA, und bei 5 Patient:innen (9,3 %) bestand auch Nachtschweiß. Fieber trat bei 4 Patient:innen (7,4 %) auf. Zwei Patient:innen (3,7 %) hatten eine Hämaturie, Kopfschmerzen und Myalgien wurden jeweils bei einer Patient:in (1,9 %) festgestellt. Die Symptomatik eines Subclavian-Steal-Syndroms zeigte eine Patient:in (1,9 %). Drei Patient:innen (5,6 %) hatten Beinödeme. Die typische Symptomatik einer pAVK zeigt sich in Form einer Claudicatio intermittens der unteren Extremität bei 2 Patient:innen (3,7 %) und eine Patient:in (1,9 %) wies Ruheschmerz der unteren Extremität auf. Weiters zeigte eine Patient:in (1,9 %) Nekrose an der unteren Extremität. 2 Patient:innen (3,7 %) hatten Symptome eines ACS/MCI. Eine weitere Patient:in (1,9 %) hatte eine Angina abdominalis. Diarrhoe trat bei 2 Patient:innen (3,7 %) auf. Zudem zeigte eine Patient:in (1,9 %) eine 4-Etagen-TVT der unteren Extremität auf. Ein Aortenaneurysma der Aorta ascendens mit 53

mm wurde bei einer weiteren Patient:in (1,9 %) erhoben. Ein Patient (1,9 %) wies eine Hydrozele auf. Weiters zeigte eine Patient:in (1,9 %) eine Sinusitis. Lediglich 3 von 54 Patient:innen (5,6 %) präsentierten sich bei Diagnosestellung asymptomatisch (Tabelle 8).

	Patient:innen (n=54)
Fieber, n (%)	4 (7,4)
MMA, n (%)	8 (14,8)
Nachtschweiß, n (%)	5 (9,3)
Gewichtsverlust, n (%)	9 (16,7)
Myalgien, n (%)	1 (1,9)
Kopfschmerzen, n (%)	1 (1,9)
Subclavian-Steal-Syndrom, n (%)	1 (1,9)
Claudicatio UE	2 (3,7)
Ruheschmerzen UE, n (%)	1 (1,9)
Nekrose UE, n (%)	3 (5,6)
ACS/MCI, n (%)	2 (3,7)
Angina abdominalis, n (%)	1 (1,9)
Diarrhoe, n (%)	2 (3,7)
Bauchschmerzen, n (%)	22 (38,9)
Flanken-/Rückenschmerzen, n (%)	22 (40,7)
Akutes Nierenversagen, n (%)	8 (14,8)
Hämaturie, n (%)	2 (3,7)
Hydrozele, n (%)	1 (1,9)
Sinusitis, n (%)	1 (1,9)
Beinödem, n (%)	3 (5,6)
TVT, n (%)	1 (1,9)
Aortenaneurysma, n (%)	1 (1,9)
Asymptomatisch, n (%)	3 (5,6)

Tabelle 8: Häufigkeit der Symptome bei Diagnosestellung

3.3 Apparative Diagnostik bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde bei allen Patient:innen eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. Bei 22 der Patient:innen (40,7 %) kam eine farbcodierte Dopplersonografie zum Einsatz, bei 12 Patient:innen (22,2 %) wurde ein Thorax-Röntgen

angefertigt. Zur weiterführenden Diagnostik wurde bei 18 Patient:innen (33,3 %) eine CT-Angiographie und bei 13 Patient:innen (24,1 %) eine MRT-Angiographie durchgeführt. 20 Patient:innen (37 %) wurden auch einer PET-CT Untersuchung unterzogen.

3.4 Laborparameter bei Diagnosestellung

3.4.1 Blutbild und Entzündungsparameter

Die Entzündungsparameter sowie das Blutbild konnten am Diagnosezeitpunkt von allen Patient:innen erhoben werden. Die Anzahl an Leukozyten betrug bei den 54 Patient:innen im Median 9,29 (25.-75. Perzentile 6,85-11,46) G/L. Der CRP-Wert lag im Median bei 34,3 (25.-75. Perzentile 14,7-69,9) mg/dL. Die BSG lag im Median bei 36 (25.-75. Perzentile 14,7-69,9) mm/h. Die Thrombozytenzahl lag im Median bei 322 (25.-75. Perzentile 272-387) K/ μ L. Der Hämoglobin-Wert entsprach im Median 12,6 g/dL (25.-75. Perzentile 11,6-14,4 g/dL).

Die ANA-Antikörper wurden initial bei 14 Patient:innen (25,9 %) untersucht, wobei bei 8 Patient:innen (14,8 %) ein Nachweis erbracht werden konnte. Die ANCA-Antikörper wurden bei 8 Patient:innen (14,8 %) initial gemessen, jedoch wurden in keinem Fall ANCA-Antikörper nachgewiesen (Tabelle 9). Der IgG4-Wert wurde zu selten bestimmt, um eine aussagekräftige Auswertung vorzunehmen.

	Patient:innen (n=54)
Leukozyten, Median (25.-75. Perzentile)	9,29 (6,85-11,46)
Thrombozyten, Median (25.-75. Perzentile)	322 (272-387)
MPV, Median (25.-75. Perzentile)	9,9 (9,0-10,9)
Neutrophile, Median (25.-75. Perzentile)	6,0 (4,4-8,7)
Monozyten, Median (25.-75. Perzentile)	0,7 (0,4-0,8)
Lymphozyten, Median (25.-75. Perzentile)	1,7 (1,3-2,2)
CRP, Median (25.-75. Perzentile)	34,3 (14,7-69,9)
BSG, Median (25.-75. Perzentile)	36 (14,7-69,9)
Hämoglobin, Median (25.-75. Perzentile)	12,6 (11,6-14,4)
ANA durchgeführt, n (%)	14 (25,9)
ANA nachweisbar, n (%)	8 (14,8)
ANCA durchgeführt, n (%)	8 (14,8)
ANCA nachweisbar, n (%)	0 (0)

Tabelle 9: Blutbild, Entzündungsparameter und Antikörpernachweis zum Diagnosezeitpunkt

3.4.2 Sonstige Laborparameter

Die mediane glomeruläre Filtrationsrate (GFR) betrug 71,72 mL/min (25.-75. Perzentile bei 51,82-87,81 mL/min) und die Harnsäurekonzentration lag bei 6,1 mg/dL (25.-75. Perzentile 5,1-6,7 mg/dL). Im Harnlabor zeigten 4 Patient:innen (7,4 %) eine Leukozyturie und 6 Patient:innen (11,1 %) eine Hämaturie. Bei 13 Patient:innen (24,1 %) war der Proteingehalt im Urin erhöht, während bei 35 Patient:innen (64,8 %) keine Harnchemie durchgeführt wurde. Das Gesamtcholesterin hatte einen Medianwert von 173 mg/dL und variierte zwischen der 25.-75. Perzentile bei 155-192 mg/dL. Das LDL-Cholesterin wies einen Median von 105 mg/dL auf, während das HDL-Cholesterin im Median bei 39 mg/dL lag. Die Triglyceridkonzentration lagen im Median bei 108 mg/dL, die 25.-75. Perzentile betrug zwischen 88-156 mg/dL. Das Fibrinogen war mit einem Medianwert von 581 mg/dL erhöht (Tabelle 10).

	Patient:innen (n=54)
GFR, Median (25.-75. Perzentile)	71,72 (51,8-87,81)
Harnsäure, Median (25.-75. Perzentile)	6,1 (5,1-6,7)
Gesamtcholesterin, Median (25.-75. Perzentile)	173 (155-192)
LDL, Median (25.-75. Perzentile)	105 (93-129)
HDL, Median (25.-75. Perzentile)	39 (35-52)
Triglyzeride, Median (25.-75. Perzentile)	108 (88-146)
Fibrinogen, Median (25.-75. Perzentile)	581 (458-665)
Harnchemie durchgeführt, n (%)	19 (35,2)
Leukozyturie, n (%)	4 (7,4)
Hämaturie, n (%)	6 (11,1)
Proteinurie, n (%)	13 (24,1)

Tabelle 10: Restliche Laborparameter und ihre Häufigkeiten zum Diagnosezeitpunkt

3.5 Kardiovaskuläre Komplikationen während der Nachbeobachtung

3.5.1 Kardiovaskuläre Ereignisse

Die mediane Dauer von der Diagnosestellung bis zum Ende der Beobachtung betrug 87 Monate (25.-75. Perzentile 43-121 Monate). Eine KHK trat bei 5 Patient:innen (9,3 %)

während der Nachbeobachtung auf, 3 Patient:innen (3,5 %) entwickelten eine Herzinsuffizienz und 3 Patient:innen (5,6 %) erlitten einen MCI. Während der Nachbeobachtungsphase entwickelten 4 Patient:innen (7,4 %) eine zAVK, wobei 2 Patient:innen (5,6 %) auch einen Schlaganfall erlitten. Des Weiteren traten bei 6 Patient:innen (11,1 %) eine pAVK der unteren Extremität auf, wovon 2 Patient:innen (3,7 %) eine akute Extremitätenischämie aufwiesen. Eine pAVK der oberen Extremität wurde nicht beschrieben. Das Auftreten einer NAST wurde bei einer Person (1,9 %) und eine neu diagnostizierte vAVK bei 3 Patient:innen (5,6 %) festgestellt. Es trat kein Niereninfarkt und kein Darminfarkt auf. Bei einer weiteren Person (1,9 %) wurde ein Gefäßaneurysma neu diagnostiziert, während es zu keiner Gefäßdissektion kam (Tabelle 11).

	Patient:innen (n=54)
KHK, n (%)	5 (9,3)
ACS/MCI, n (%)	3 (5,6)
Herzinsuffizienz, n (%)	3 (5,6)
zAVK, n (%)	4 (7,4)
Insult, n (%)	3 (5,6)
pAVK OE, n (%)	0 (0)
pAVK UE, n (%)	6 (11,1)
Akute Ischämie UE, n (%)	2 (3,7)
NAST, n (%)	1 (1,9)
vAVK, n (%)	3 (5,6)
Gefäßaneurysma, n (%)	1 (1,9)

Tabelle 11: Kardiovaskuläre Ereignisse während der Nachbeobachtung

3.5.2 Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

Es wurden ebenfalls das Neuaufreten kardiovaskulärer Begleiterkrankungen während der Nachbeobachtungszeit untersucht. Dabei zeigt sich, dass eine arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie bei jeweils 12 Patient:innen (22,2 %) am häufigsten neu aufgetreten sind. Unter den Patient:innen mit Hyperlipidämie wiesen 9 (16,7 %) erhöhte Cholesterinwerte auf, während 3 Patient:innen (5,6 %) eine Hypertriglyzeridämie entwickelten. Diabetes mellitus wurde bei 6 Patient:innen (11,1 %) als die dritthäufigste neu auftretende Begleiterkrankung erhoben. Zudem entwickelten 3 Patient:innen (5,6 %) im Verlauf eine

Adipositas. Eine Vorhofflimmerarrhythmie wurde bei 2 Patient:innen (3,7 %) neu diagnostiziert.

3.5.3 Durchführung therapeutischer Interventionen

Während der Nachbeobachtungsperiode wurde bei 2 Patient:innen (3,7 %) eine endovaskuläre Rekanalisation mittels Stentimplantation durchgeführt. In beiden Fällen wurde jeweils ein Stent im Bereich des Beckens sowie ein weiterer Stent in der Niere gesetzt. Eine operative Sanierung der Gefäße wurde bei keinem der Patient:innen (0 %) durchgeführt.

3.5.4 Relapse der CP und Mortalität

Bei 6 Patient:innen (11,1 %) kam es während der Nachbeobachtungsperiode zu einem Relapse der CP. Während der Nachbeobachtungszeit verstarben insgesamt 4 Patient:innen (7,4 %). Davon erlag 1 Patient:innen (1,9 %) einem kardiovaskulären Ereignis, während 3 Patient:innen (5,6 %) an nicht-kardiovaskulären Ursachen verstarben.

3.6 Unterschiede von kardiovaskulären Komplikationen zwischen CP-Subtypen

Die Untersuchung der kardiovaskulären Ereignisse und der kardiovaskulären Begleiterkrankungen zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der isoliert, idiopathischen CP und der RPF hinsichtlich des Auftretens der jeweiligen Ereignisse oder Erkrankungen gab (Tabelle 12).

	Idiopathische CP (n=20)	RPF (n=34)	p-Wert
KHK	2	3	0,619
ACS/MCI	2	1	0,306
Herzinsuffizienz	2	1	0,306
zAVK	1	3	0,525
Insult	1	2	0,694
pAVK UE	2	4	0,609
Akute Ischämie UE	2	0	0,133
NAST	0	1	0,630
vAVK	0	3	0,241
Gefäßaneurysma	0	1	0,630

Art. Hypertonus	3	9	0,265
Diabetes mellitus	2	4	0,609
Adipositas	2	1	0,306
Hyperlipidämie	3	9	0,265
Hypercholesterinämie	2	7	0,270
Hypertriglyzeridämie	1	2	0,694
VHFA	1	1	0,608

Tabelle 12 Unterschiede der kardiovaskulären Ereignisse und Begleiterkrankungen zwischen den Subtypen

3.7 Relapse- und Mortalitätsrisiko zwischen den CP-Subtypen

Das Auftreten eines Relapse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subtypen der CP ($p = 0,658$). In der Gruppe der Patient:innen mit der idiopathischen Form trat eine Relapse zweimal auf, während bei den Patient:innen mit Morbus Ormond insgesamt vier Fälle eines erneuten Aufflammens der Symptomatik beobachtet wurden.

Der Tod trat bei 3 Patient:innen mit idiopathischer CP und bei einem Patient:innen mit RPF auf. Auch in diesem Fall wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subtypen der Periaortitis festgestellt ($p = 0,231$).

3.8 Assoziation von klinischen und laborchemischen Parametern hinsichtlich der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen und Tod

Keiner der CP-Subtypen zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses oder dem Eintritt des Todes. Auch das Auftreten eines Relapse oder einer Hochdosis-Kortisontherapie bei Diagnosezeitpunkt erzielte keine statistische Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen oder der Mortalität. Die Thrombozyten ($p = 0,007$), Monozyten ($p = 0,036$), Lymphozyten ($p = 0,048$) und das CRP ($p = 0,047$) waren signifikant mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Zudem war die BSG ($p < 0,001$) und das HDL ($p = 0,010$) signifikant mit der Mortalität assoziiert (Tabelle 13).

	Kardiovaskuläre Ereignisse (p-Wert)	Tod (p-Wert)
CP-Subtyp	0,216	0,491

Hochdosis-Kortisontherapie	0,246	0,278
Relapse	>0,999	>0,999
Leukozyten	0,128	0,376
Hämoglobin	0,163	0,107
Thrombozyten	0,007	0,251
MPV	0,117	0,259
Neutrophile	0,141	0,474
Monozyten	0,036	0,106
Lymphozyten	0,048	0,658
BSG	0,067	<0,001
CRP	0,047	0,316
Fibrinogen	0,338	0,249
Cholesterin	0,148	0,059
HDL	0,102	0,010
LDL	0,357	0,387
Triglyzeride	0,216	0,316

Tabelle 13: Assoziationen klinischer sowie laborchemisch relevanter Parameter hinsichtlich Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse und Auftreten des Todes.

In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass keiner der oben genannten laborchemischen Werte eine statistische Assoziation zu den entwickelten, kardiovaskulären Ereignissen oder dem Auftreten des Todes aufwies.

	Kardiovaskuläre Ereignisse			Tod		
	OR	95% CI	p-Wert	OR	95% CI	p-Wert
Thrombozyten	0,68	0,08-5,72	0,720	-	-	-
Monozyten	1,26	0,33-4,80	0,735	-	-	-
Lymphozyten	1,88	0,31-11,50	0,497	-	-	-
BSG	-	-	-	0,98	0,14-7,09	0,983
CRP	0,71	0,42-1,21	0,209	-	-	-
HDL	-	-	-	1,78	0,00-1209,67	0,863

Tabelle 14: Logistische Regressionsanalyse von laborchemischen Parametern hinsichtlich der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen oder Tod

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte epidemiologische und klinische Aspekte, sowie Laborparameter und Outcome-Parameter bei Patient:innen mit CP. Mit insgesamt 54 eingeschlossenen Patient:innen zählt die vorliegende Studie zu den größeren Kohorten, die bislang eine CP untersucht haben. Im direkten Vergleich zeigte sich, dass viele Studien kleinere Fallzahlen von 23-53 Patient:innen aufwiesen. (5,24,25) Eine Ausnahme stellt die Arbeit von Brandt et al. (127) dar, welche mit einer Fallzahl von 204 Patient:innen die umfassendste Untersuchung darstellt.

In der Literatur wird die CP häufig mit einer Reihe von Faktoren assoziiert. Dazu zählen insbesondere bestehende atherosklerotische Veränderungen, Aneurysmen sowie ein erhöhter Nikotinkonsum, aber auch thromboembolische Ereignisse werden regelmäßig als begleitende oder vorausgehende vaskuläre Pathologien beschrieben. (127,128) Zudem wiesen mehrere Arbeiten darauf hin, dass sowohl das männliche Geschlecht als auch ein mittleres bis höheres Lebensalter, meist zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzent, typische Risikofaktoren für Patient:innen mit RPF sind. (31,127) Diese Tendenzen spiegeln sich auch in der untersuchten Kohorte wider. Ein Überwiegen männlicher Patienten konnte deutlich beobachtet werden, wobei sich ein Verhältnis von etwa 2,8:1 ergibt. Dieses Ergebnis fügt sich in die bestehende Evidenz ein, in der ein Geschlechtsverhältnis von 2:1 bis 3:1 zu Gunsten des männlichen Geschlechts beschrieben wird. (23,24) Auch der Altersmedian der Patient:innen liegt mit 60 Jahren nahe an den Altersangaben der publizierten Kohorten, welche einen Altersmedian zwischen 58 und 64 Jahren angeben. (5,23,24) In der Zusammenschau der erhobenen Daten zeigt sich, dass ein erheblicher Anteil der untersuchten Patient:innen aktiv rauchte (37 %), während weitere 20,4 % angaben, ehemalige Raucher:innen zu sein. Diese Verteilung entspricht weitgehend den Angaben der Literatur, in der zwischen 32-38 % der CP-Patient:innen als Raucher:innen angegeben werden. (5,23,24) Die Studie von Brandt et al. (127) hat in ihrer Kohorte von 204 Patient:innen sogar einen Raucheranteil von 73,9 % festgestellt, was die Bedeutung von Nikotinkonsum als potentiellen Risikofaktor für die Entstehung der CP unterstreicht.

Da sekundäre Formen der CP unter anderem durch chirurgische Traumata ausgelöst werden können, spielt die Operationsanamnese eine wichtige Rolle bei der Differenzierung zwischen idiopathischer und sekundärer CP. Palmisano et al. (5) berichten, dass etwa 19 % ihrer untersuchten Patient:innen eine urologische oder abdominelle Operation in der

Vorgeschichte aufwiesen. In unserer Kohorte zeigte sich ein ähnliches Bild mit 18,5 % der Patient:innen, welche im abdominellen Bereich in der Vorgeschichte operiert wurden. Interessanterweise lag der Anteil der Patient:innen mit urologischer Voroperation bei 27,8 % deutlich höher. Vergleichbare Hinweise auf eine mögliche ätiologische Bedeutung von früheren operativen Eingriffen in der Pathogenese der CP finden sich auch bei anderen Studien. (31,35,75,127,129).

Im Rahmen der Erstdiagnose der RPF zeigt sich eine Niereninsuffizienz als häufige Komplikation, die überwiegend auf die ureterale Obstruktion durch das fibrotische Gewebe zurückzuführen ist. Die Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion liegt in aktuellen Kohorten-Studien typischerweise im Bereich von etwa 54-75 %. Die Ausprägung reicht von einer reversiblen akuten Funktionsstörung bis hin zu einer chronischen Nierenschädigung. (14,24,29,51,130,131) Auch bei unserer Untersuchung konnte eine Niereninsuffizienz bei 22,2 % der Patient:innen bei Diagnosezeitpunkt festgestellt werden. Darüber hinaus fanden sich weitere kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Am häufigsten trat arterieller Hypertonus (53,7 %), gefolgt von Diabetes mellitus (5,6 %) auf. Diese Verteilung ähnelt Ergebnissen anderer Arbeiten wie jene von van Bommel et al. (23) Ergänzend dazu zeigten sich Vorerkrankungen wie eine KHK (13 %) oder eine pAVK der unteren Extremitäten (14,8 %). Auch zerebrovaskuläre Ereignisse, darunter Insulte oder zAVK wurden in der Vorgeschichte dokumentiert.

Zusammenfassend zeigt sich, dass bei der Erstdiagnose einer CP vor allem der möglichen ureteralen Abflussstörung und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Nierenfunktion besondere Aufmerksamkeit zukommen sollte. Während kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen ebenfalls eine wichtige Rolle spielen, steht die unmittelbare Gefährdung der Nierenfunktion häufig im Vordergrund des klinischen Managements. (132)

Laut Literatur treten bei etwa 10 % der Patient:innen Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte auf. (14,29,127) Bei unserer Studie trat bei 7,4 % der Patienten eine Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte auf. Zudem waren bei 14,8 % der Patient:innen der Antikörpernachweis der ANA-Antikörper positiv. Auch zu erwähnen ist, dass bei 74,1 % der ANA-Antikörpernachweis und bei 85,2 % der ANCA-Antikörpernachweis nicht durchgeführt wurde. Die Assoziation mit Autoimmunerkrankungen und die Häufung von Autoantikörpern stützen die Annahme, dass es sich bei der idiopathischen CP nicht nur um eine lokale Entzündungsreaktion auf

atherosklerotische Veränderungen handelt, sondern um einen Teil einer systemischen, immunvermittelten Erkrankung. Aus diesem Grund ist die Erhebung der autoimmunologischen Vorgeschichte wichtig, da sie nicht nur Hinweis auf mögliche pathogenetische Mechanismen liefert, sondern auch prognostisch und therapeutisch relevant sein kann, etwa mit dem Einsatz immunmodulierender Therapie. (29,57,127,131,133) Gleichzeitig ist festzuhalten, dass bisher nur wenige größerer prospektive Studien existieren, die den tatsächlichen Einfluss spezifischer Autoimmunerkrankungen auf den Verlauf der CP untersuchen. Für die Entwicklung von Behandlungsstrategien und zur Einschätzung des individuellen Risikos wäre dies sinnvoll. Die klinische Präsentation bei Diagnosestellung war überwiegend unspezifisch, was die frühzeitige Diagnose erschwert und dazu beiträgt, dass ein Teil der Patient:innen erst bei bereits fortgeschrittener Organbeteiligung diagnostiziert wurden. 40,7 % hatten Flanken-/Rückenschmerzen, 38,9 % berichteten über Bauchschmerzen. Einige weitere Patient:innen berichteten über B-Symptomatik in Form von Fieber (7,4 %), MMA (14,8 %), Nachtschweiß (9,3 %) und Gewichtsverlust (16,7 %). Seltener wurden thrombotische oder ischämische Ereignisse wie eine TVT (1,9 %) oder eine Angina abdominalis (1,9 %) beobachtet. Die Häufigkeit dieser klinischen Manifestationen steht im Einklang mit den Angaben der Literatur. (3,134,135) Darüber hinaus wird in mehreren Quellen darauf hingewiesen, dass bei Diagnosestellung häufig bereits Zeichen einer Organbeteiligung vorliegen können, wie Zeichen einer Harnabflussstörung durch Kompression der Ureter und daraus resultierender Hydronephrose sowie Niereninsuffizienz. (58,71,76) Auch bei unserer Kohorte fanden sich zu Beginn 8 Patient:innen (14,8 %) mit einem akuten Nierenversagen. Interessanterweise präsentierten sich zudem 3 Patient:innen (5,6 %) asymptomatisch, ein Befund welcher in der Literatur als äußerst selten beschrieben wird. (25,76)

In mehreren Studien wird darauf hingewiesen, dass insbesondere CRP und BSG als Marker für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der CP herangezogen werden. Erhöhte Werte gehen häufig mit einer aktiven fibroinflammatorischen Reaktion sowie mit dem Schweregrad der Erkrankung einher. Die Literatur beschreibt, dass eine deutliche Anhebung dieser Marker mit einem ausgeprägten Entzündungsgeschehen korrelieren kann und daher für die Einschätzung und Verlaufsbeurteilung relevant ist. (136–138) Bemerkenswert war allerdings, dass in der logistischen Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungsparametern und dem

Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen oder Mortalität gefunden wurde. Dieser Befund zeigt, dass klassische Entzündungsmarker wie der CRP-Wert und die BSG eine begrenzte prognostische Wertigkeit besitzen, wie auch von Pelkmans et al. (79) sowie Rivas et al. (78) beschrieben. Kollert et al. (139) beschreiben den CCL18 als einen Laborparameter mit sowohl diagnostischer als auch prognostischer Aussagekraft bei CP. Der Biomarker ist bei betroffenen Patient:innen typischerweise erhöht und steht in Zusammenhang mit der fibroinflammatorischen Aktivität der Erkrankung. Veränderungen des CCL18-Laborwertes scheinen nicht nur den aktuellen Entzündungsstand, sondern auch die Dynamik des Krankheitsverlaufs zu liefern. (139) Darüber hinaus berichten Kollert et al. (139) über eine Assoziation zwischen morphologischen Veränderungen in der Bildgebung und Veränderungen des CCL18-Wertes. (139) Interessant war, dass niedrigere HDL-Werte sowie erhöhte Thrombozytenzahlen bei einzelnen Patient:innen auffällig waren. Auch hier konnte jedoch in der logistischen Regressionsanalyse keine Assoziation zu kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden.

Bei Diagnosestellung zeigte sich, dass bereits ein beträchtlicher Teil der Patient:innen bereits unterschiedliche Dauermedikation einnahm. Am häufigsten waren PPI (31,5 %) gefolgt von Beta-Blockern (16,7 %) und Calciumantagonisten (16,7 %) sowie ACE-Hemmer (11,1 %) vertreten. Dieser Befund ist insofern bemerkenswert, dass bestimmte Medikamente laut Literatur eine sekundäre Form der CP auslösen können. (2,28) Palmisano et al. (2,28) nennen unter anderem Beta-Blocker, Hydralazin, Methyldopa, Phenytoin sowie Ergotaminpräparate als potentiell auslösende Substanzen. Martina et al. (128) beschreibt Methysergid als relevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer sekundären CP. Auf Basis der aktuellen Literatur werden PPI nicht als Auslöser einer sekundären CP angesehen. (2,81,82) Eine Kohortenstudie weist daraufhin, dass die Einnahme von PPI mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen verknüpft sein kann. (140) Es fehlen jedoch bislang belastbare Evidenzen, insbesondere spezifische klinische Daten oder Fallberichte, die einen Zusammenhang zwischen der PPI-Einnahme und der Entwicklung einer sekundären CP belegen. (2,28,57,81,82) Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse kann kein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen Einnahme von PPI und einer sekundären CP abgeleitet werden. Ein möglicher Einfluss kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es wären weitere systematische Studien erforderlich, um eine potenzielle Assoziation und deren klinische Relevanz abschließend zu klären.

Zum Zeitpunkt der Diagnostik erhielten alle Patient:innen eine weiterführende bildgebende Abklärung. Am häufigsten kam dabei die farbkodierte Duplexsonografie zum Einsatz. Obwohl dieses Verfahren in der klinischen Routine häufig genutzt wird, wird in der Literatur das kontrastmittelgestützte CT als bevorzugte Methode für die Erstdiagnose und die Verlaufsbeurteilung der CP beschrieben, da es sowohl das Erkrankungsmaß als auch mögliche Komplikationen erfassen kann. (28,57,58) Die Duplexsonografie wird demgegenüber überwiegend als ergänzendes bildgebendes Verfahren eingeordnet, da sie vor allem oberflächennahe Strukturen gut einsieht und eine eingeschränkte Sensitivität hinsichtlich periaortaler Strukturen aufweist. (141) Aus den erhobenen Daten lässt sich ableiten, dass die Bildgebungsstrategien in der untersuchten Kohorte teilweise von den in der Literatur beschriebenen diagnostischen Standards abweichen. Entsprechend erhielten in der vorliegenden Kohorte 33,3 % der Patient:innen eine CT-Angiografie, während bei 24,1 % eine MRT-Angiografie durchgeführt wurde. Frühere Untersuchungen berichten, dass das kontrastmittelgestützte CT bei etwa 70-80 % der Patient:innen als primär diagnostische Methode genutzt wird und somit den diagnostischen Standard darstellt. (28,58,81) Für spezielle diagnostische Fragestellungen werden zudem nuklearmedizinische Verfahren wie ein PET-CT oder PET-MRT eingesetzt. (81,138,142) Dementsprechend erfolgte in der vorliegenden Patient:innenkohorte bei 37 % eine ergänzende Abklärung mittels PET-CT.

Die mediane Beobachtungsdauer der untersuchten Kohorte betrug 87 Monate (7,25 Jahre) und lag damit über den in vergleichbaren Studien berichteten Beobachtungszeiträumen. Yardimci et al. (76) gaben für ihre Kohorten eine mediane Beobachtungsdauer von 40 Monaten (3,33 Jahre) an. In einer Studie von Vaglio et al. (14) betrug die mediane Beobachtungsdauer 3,2 Jahre, bei Kamper et al. (138) betrug die mediane Beobachtungsdauer 24 Monate (2 Jahre). Bei den Analysen von Palmisano et al. (2) wurde eine deutlich längere mediane Beobachtungsdauer von 10,1 Jahren dokumentiert. Diese Unterschiede verdeutlichen, dass die Nachbeobachtungsdauer zwischen den Studien erheblich variiert. Die im Rahmen dieser Untersuchung erzielte längere Beobachtungsdauer ermöglicht zwar eine umfassendere Einschätzung des Krankheitsverlaufs, erschwert jedoch zugleich die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Studien, welche deutlich kürzerer Beobachtungszeiträume aufweisen.

In der vorhandenen Literatur liegt der Schwerpunkt der Komplikationen während der Nachbeobachtung überwiegend auf vaskulären Komplikationen im Bereich der Aorta wie

Aneurysmen oder Dissektionen sowie auf dem Auftreten venöser Thrombosen. (25,76,143) Im Vergleich dazu zeigte die untersuchte Kohorte ein deutlich abweichendes Komplikationsprofil. Lediglich eine Person (1,9 %) entwickelte im Verlauf ein Gefäßaneurysma. Zudem wurde in keinem Fall eine Dissektion dokumentiert. Darüber hinaus trat bei 3,7 % der Patient:innen eine akute Ischämie der unteren Extremität auf. Im Gegensatz dazu berichten Ahmad et al. (143) über das Auftreten von Aneurysmen bei etwa 29 % der Patient:innen, Dissektionen wurden bei 4 % der Patient:innen beobachtet. Yardimci et al. (76) berichten über das Auftreten von Thrombosen bei 31,6 % der Patient:innen. Mögliche Erklärungen für das deutlich geringere Auftreten vaskulärer Komplikationen liegen in der begrenzten Fallzahl sowie im retrospektive Studiendesign, wodurch eine Untererfassung späterer Komplikationen nicht ausgeschlossen werden kann. Entsprechend sind die Ereignisse vorsichtig zu interpretieren und spiegeln nicht zwingend einen grundlegenden Unterschied im Krankheitsverlauf wider.

Jois et al. (58) und Yardimci et al. (76) berichten, dass in ihren Kohorten bei 20-40 % der Patient:innen eine Niereninsuffizienz auftrat. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Auftreten einer Niereninsuffizienz nicht dokumentiert, dafür wurde das Auftreten einer vAVK bei 5,6 % der Patient:innen dokumentiert, das wiederum in den bisher veröffentlichten Studien nicht beschrieben wurde. Kardiale Komplikationen wurden in der Literatur, während der Nachbeobachtungszeit, kaum systematisch erfasst und scheinen dort nicht vermehrt aufzutreten. (25) In der untersuchten Kohorte entwickelten einzelne Patient:innen jedoch entsprechende kardiale Ereignisse. Darüber hinaus wurden auch periphere und zerebrovaskuläre Komplikationen analysiert. Eine pAVK der unteren Extremität trat bei 11,1 % der Patient:innen vor. Zudem wurden eine zAVK bei 7,4 % sowie ein Insult bei 5,6 % der Patient:innen festgestellt. Aufgrund der begrenzten und heterogenen Datenlage in der bestehenden Literatur ist ein direkter Vergleich dieser Komplikationen nur eingeschränkt möglich, jedoch können die Ergebnisse Hinweise auf ein möglich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von CP-Patient:innen geben. Begründet wird dies auch aufgrund der erhöhten Rate an kardiovaskulären Begleiterkrankungen während der Nachbeobachtung. Bisherige Untersuchungen zeigten, dass das Lipidprofil von Patient:innen mit CP im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine signifikante Zunahme der Hyperlipidämie im Verlauf aufwies, und auch für die arterielle Hypertonie finden sich in den vorhandenen Kohortenstudien bislang keine Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz als neu aufgetretene Begleiterkrankung im zeitlichen Verlauf. (25,76) Darüber hinaus wurde

in der vorliegenden Kohorte bei 11,1 % der Patient:innen erstmals ein Diabetes mellitus diagnostiziert, während in der Studie von Koster et al. (25) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 10,1 Jahren ein Diabetes mellitus hingegen nicht als häufige oder relevante Begleiterkrankung im Verlauf beschrieben wurde. Das Auftreten der beobachteten Begleiterkrankungen könnte durch individuelle Risikofaktoren der Patient:innen sowie auch durch Glukokortikoidtherapie beeinflusst sein. Es ist bekannt, dass eine Glukokortikoidtherapie dosis- und zeitabhängig mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Begleiterkrankungen einhergehen kann, darunter arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Infektionen. Diese unerwünschten Nebenwirkungen können auch bei niedriger Dosierung auftreten und über den Behandlungszeitraum hinaus persistieren und stellen somit einen klinisch relevanten Aspekt in der Langzeitbetreuung von Patient:innen mit CP dar. Hier bedarf es einer kontinuierlichen Überwachung der möglichen Komorbiditäten sowie präventiver Maßnahmen wie beispielsweise einer Infektionsprophylaxe durch Impfungen, Osteoporoseprophylaxe und Lifestyleregulation. Auch wenn spezifische Langzeitdaten für diese Erkrankung fehlen, sprechen Erkenntnisse aus verwandten Krankheitsbildern dafür, dass eine Glukokortikoidtherapie wesentlich zur Entstehung der beobachteten Komorbiditäten beitragen kann, wodurch Bedarf an weiterführenden krankheitsspezifischen Untersuchungen und Studien besteht. (111,122,144–148)

Im Verlauf der Nachbeobachtungsphase erforderte lediglich ein kleiner Teil der Patient:innen interventionelle Maßnahmen. Damit zeigt sich ein deutlich geringerer Interventionsbedarf als in zuvor veröffentlichten Studien. Van Bommel et al. (149) berichten beispielsweise, dass bei 31-37 % der Patient:innen Interventionen, wie die Anlage von Ureter-Stents notwendig waren. Auch Interventionen an den Gefäßen aufgrund von vaskulären Komplikationen wie Aneurysmen, Stenosen und Dissektionen wurden in der Literatur wiederholt beschrieben. Jedoch fehlen belastbare Daten zur Häufigkeit daraus resultierender kardiovaskulärer Interventionen. (5,76,77) Der in der untersuchten Kohorte vergleichsweise geringe Anteil an Interventionen könnte durch das retrospektive Studiendesign bedingt sein, da bei retrospektiven Analysen die Datenqualität maßgeblich von der Vollständigkeit und Genauigkeit der verfügbaren Dokumentation abhängt.

Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Relapse-Raten von etwa 20-30 % zeigte sich in der vorliegenden Kohorte ein deutlich geringerer Anteil an Rückfällen mit nur 11,1%. In früheren Arbeiten wird zudem hervorgehoben, dass Rückfälle häufig in

Zusammenhang mit dem Absetzen oder der Reduktion immunsuppressiver Therapien auftreten können. (76,81) Als wesentlicher Faktor für ein Rezidiv wird insbesondere ein zu rasches Ausschleichen der Glukokortikoidtherapie beschrieben. Darüber hinaus können eine unzureichende Kontrolle systemischer Entzündungsaktivität sowie das Fortbestehen potenzieller Triggerfaktoren, wie Nikotinkonsum oder die Exposition gegenüber Umweltfaktoren, einen Relapse begünstigen. Auch infektiöse Ereignisse werden als mögliche Auslöser eines Rezidivs diskutiert. Eine unzureichende Verlaufsüberwachung kann zu dem dazu führen, dass ein erneutes Aufflammen der Krankheitsaktivität verzögert erkannt wird. (2,77,81) Die in dieser Arbeit beobachtete niedrige Rezidivrate ist vor dem Hintergrund des retrospektiven Studiendesigns kritisch zu interpretieren. Da retrospektive Analysen maßgeblich von der Qualität, Vollständigkeit und Genauigkeit der verfügbaren Dokumentation abhängen, kann eine Untererfassung von Rückfällen nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich erschwert das Fehlen detaillierter Informationen zu Glukokortikoid-Dosierungen und zur Dauer der immunsuppressiven Therapie eine differenzierte Beurteilung möglicher therapieassoziiierter Einflüsse auf das Rezidivgeschehen.

In der bestehenden Literatur wird die Mortalität im Verlauf der CP als insgesamt niedrig beschrieben. Koster et al. (25) berichten zudem, dass die Sterblichkeitsrate von Patient:innen mit CP nicht über jener der der Allgemeinbevölkerung liegt. In der vorliegenden Kohorte lag die Mortalität während der Nachbeobachtungszeit bei 7,4 %, was 4 verstorbenen Patient:innen entspricht. Dabei starben 3 Patient:innen an kardiovaskulären Ereignissen und 1 Patient:in an einem nicht-kardiovaskulären Ereignis. Die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse im Kontext bisheriger Studien deutet darauf hin, dass die CP trotz ihres potenziell komplexen Verlaufs nicht grundsätzlich mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist, sondern das individuelle Komorbiditäten, der Schweregrad der Erkrankung sowie therapeutische Entscheidungen Einfluss auf das Überleben der Patient:innen haben könnten.

Die Analyse diverser erhobenen Laborparameter zeigte, dass einzelne Variablen in einem statistischen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie Eintritt des Todes standen, in der Regressionsanalyse aber nicht mehr statistisch signifikant blieben. Dies deutet darauf hin, dass die beobachteten Assoziationen keine relevante prognostische Aussagekraft besitzen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit zukünftiger Untersuchungen mit größeren Stichproben, um mögliche Assoziationen zu erfassen. Zudem lässt es erahnen, dass die pathophysiologischen Mechanismen, welche zu

Komplikationen wie Tod oder zu kardiovaskulären Ereignissen führen, komplexer sind als die isolierte Betrachtung einzelner Entzündungsparameter und weitere immunologische wie auch vaskuläre und metabolische Faktoren eine Rolle spielen könnten. Bemerkenswert ist, dass das Auftreten eines Relapses in der vorliegenden Analyse weder mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko noch mit einer gesteigerten Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse in signifikantem Zusammenhang stand. Ebenso hatte auch eine Hochdosis-Kortisontherapie keinen signifikanten Einfluss auf Mortalität oder ein kardiovaskuläres Ereignis. Jene Ergebnisse sind vergleichbar zu bisherigen Literatur, wo beschrieben wurde, dass eine Hochdosistherapie mit Kortison keinen nachweisbaren Einfluss auf die Mortalität ausübt. (25,150–152) Darüber hinaus berichten Koster et al. (25) und Yardimci et al. (76), dass Rückfälle zwar nicht die Mortalität erhöhen, jedoch mit einem gesteigerten Risiko an vaskulären Komplikationen verbunden sind. Das Ausbleiben eines Zusammenhangs zwischen den Rückfallraten und dem vaskulären Risiko in der vorliegenden Kohorte könnte sich durch mehrere Aspekte erklären lassen. Zum einen könnte ein effektives therapeutisches Management von Rezidiven mit rascher Anpassung der Behandlung eine Progression vaskulärer Komplikationen verhindert haben. Aufgrund der fehlenden detaillierten Informationen zu Dosierung, Dauer und Anpassung der Therapie, kann ein gezieltes therapeutisches Management nicht verlässlich belegt werden. Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sowohl die zeitliche Zuordnung von Rückfällen als auch die vollständige Erfassung vaskulärer Ereignisse limitiert sein könnte, wodurch ein tatsächlicher Zusammenhang nicht sicher abgebildet werden kann.

Bei der Analyse der vorliegenden Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen und Begleiterkrankungen zwischen den CP-Subtypen. Unabhängig von der klinischen Einteilung trat das Spektrum der kardiovaskulären Folgeereignisse in vergleichbarer Häufigkeit auf. Ähnlich zeigten sich die Raten an Rückfällen mit 10% bei Patient:innen mit idiopathischer CP und 11,4% bei Patient:innen mit RPF. Ebenso ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität feststellen. Die fehlenden signifikanten Unterschiede stützen die in der Literatur vorhandenen Daten, welche ebenfalls keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Subtypen der CP feststellten. (2,57,76,81). Daraus lässt sich ableiten, dass prognostische Überlegungen inklusive dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und

therapeutische Entscheidungen weniger vom Subtyp abhängen, sondern stärker durch individuelle patientenbezogene Faktoren beeinflusst werden.

Die wichtigsten Einschränkungen dieser Arbeit ergaben sich aus dem retrospektiven Design und der geringen Anzahl an Patient:innen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Qualität der verfügbaren Dokumentation. Während einzelne Patient:innen umfassend und gut nachvollziehbar im System vorhanden waren, fehlten bei anderen Patient:innen wesentliche Angaben, wie Medikamentendosierungen, Dauer der Therapie oder das Vorhandensein eines Relapse. Somit können die Ergebnisse dieser Arbeit nicht auf alle CP-Patient:innen übertragen werden. Auch die bildgebende Diagnostik zeigte Limitationen. Während CT- und MRT-Befunde in einzelnen Fällen detailliert dokumentiert waren, fehlten bei anderen Patient:innen wesentliche Angaben zur Ausdehnung der periaortalen Veränderungen oder zur Beteiligung benachbarter Gefäße. Dadurch war ein systematischer Vergleich erschwert und mögliche Unterschiede zwischen Subtypen konnten nicht zuverlässig bewertet werden. Auch hier könnte man in zukünftigen Studien die Notwendigkeit standardisierter bildgebender Diagnose- und Verlaufsuntersuchungen hervorheben, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die CP eine komplexe Erkrankung mit einem gewissen Risiko für Rückfälle und kardiovaskulären Komplikationen darstellt, wobei Prädiktoren hierfür weiterhin fehlen. Die Ergebnisse machen deutlich, dass größere prospektive Studien notwendig sind, um die Rolle von Laborparametern zu verstehen und um neue, potenziell geeignetere Biomarker zu untersuchen. Auch sind weitere Untersuchungen nötig, um beurteilen zu können, ob eine Unterscheidung von CP-Subtypen, wie sie in der Literatur häufig angewendet wird, eine klinische oder gar therapeutische Relevanz hat.

Literaturverzeichnis

1. Marvisi C, Accorsi Buttini E, Vaglio A. Aortitis and periaortitis: The puzzling spectrum of inflammatory aortic diseases. *Presse Médicale*. 2020 Apr;49(1):104018.
2. Palmisano A, Maritati F, Vaglio A. Chronic Periaortitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Dec;20(12).
3. Salvarani C, Calamia KT, Matteson EL, Hunder GG, Pipitone N, Miller DV, et al. Vasculitis of the Gastrointestinal Tract in Chronic Periaortitis. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):28–39.
4. Schirmer JH, Both M, Moosig F. Chronische Periaortitis. *Internist*. 2013 Dec;54(12):1419–26.
5. Palmisano A, Urban ML, Corradi D, Cobelli R, Alberici F, Maritati F, et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology*. 2015 Nov;54(11):2004–9.
6. Průcha M, Kolombo I, Štádler P. Ormond's Disease – IgG4-related Disease. *Prague Med Rep*. 2015;116(3):181–92.
7. Gianfreda D, Superchi E, Peyronel F, Mazzariol M, Vaglio A. Chronic periaortitis: A clinical approach. *Rev Médecine Interne*. 2023 Feb;44(2):79–84.
8. Journeau L, De La Chapelle M, Guimard T, Ferfar Y, Saadoun D, Mahé I, et al. A strobe multicenter descriptive study of 55 infectious aortitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 2;99(40):e22422.
9. Carrer M, Vignals C, Berard X, Caradu C, Battut AS, Stenson K, et al. Retrospective Multicenter Study Comparing Infectious and Noninfectious Aortitis. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e1369–78.
10. Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, Aboyans V, Della Corte A, Chen EP, et al. EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2024 Feb 1;65(2):ezad426.
11. WRITING GROUP MEMBERS, Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation [Internet]*. 2010 Apr 6 [cited 2025 Oct 10];121(13). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e>

12. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black Iii J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec;80(24):e223–393.
13. Casey RG, Thornhill JA. Joaquin Maria Albarran Y Dominguez: Microbiologist, histologist, and urologist—a lifetime from orphan in Cuba to Nobel nominee. *Int J Urol*. 2006 Sept;13(9):1159–61.
14. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *The Lancet*. 2006 Jan;367(9506):241–51.
15. Łoń I, Wieliczko M, Lewandowski J, Małyszko J. Retroperitoneal Fibrosis Is Still an Underdiagnosed Entity with Poor Prognosis. *Kidney Blood Press Res*. 2022;47(3):151–62.
16. Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology*. 1990 May;16(5):423–31.
17. Gerlis LM. THE SIGNIFICANCE OF ADVENTITIAL INFILTRATIONS IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS. *Heart*. 1956 Apr 1;18(2):166–72.
18. Schwartz CJ, Mitchell JRA. Cellular Infiltration of the Human Arterial Adventitia Associated with Atheromatous Plaques. *Circulation*. 1962 July;26(1):73–8.
19. Mitchinson MJ. The pathology of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Pathol*. 1970 Nov;23(8):681–9.
20. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1990 Apr;114(4):383–7.
21. Ormond JK. Bilateral Ureteral Obstruction due to Envelopment and Compression by an Inflammatory Retroperitoneal Process. *J Urol*. 1948 June;59(6):1072–9.
22. Mitchinson MJ. Chronic periaortitis and periarteritis. *Histopathology*. 1984 July;8(4):589–600.
23. Van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: Prospective Evaluation of Incidence and Clinicoradiologic Presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009 July;88(4):193–201.
24. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: A Retrospective Review of Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr;86(4):297–303.
25. Koster MJ, Ghaffar U, Duong SQ, Crowson CS, Burke MM, Viers BR, et al. Incidence, prevalence and mortality of chronic periaortitis: a population-based study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 July 12;
26. Miller OF, Smith LJ, Ferrara EX, McAleer IM, Kaplan GW. Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. *J Pediatr Surg*. 2003 Nov;38(11):1685–8.

27. Gómez Rivas J, Quintana LM, Álvarez-Maestro M, Aguilera A, Martínez Piñeiro L, Sarikaya S. Retroperitoneal fibrosis: A literature review. *Arch Esp Urol*. 2020 Jan;73(1):60-67. English, Spanish. PMID: 31950925.
28. Palmisano A, Vaglio A. Chronic periaortitis: a fibro-inflammatory disorder. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 June;23(3):339-53.
29. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 July;27(7):1880-9.
30. Goldoni M, Bonini S, Urban ML, Palmisano A, De Palma G, Galletti E, et al. Asbestos and Smoking as Risk Factors for Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: A Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 5;161(3):181-8.
31. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *The Lancet*. 2004 May;363(9419):1422-6.
32. Scheel PJ, Feeley N. Retroperitoneal Fibrosis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013 May;39(2):365-81.
33. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol*. 1995 May;35(2):83-90.
34. Martorana D, Vaglio A, Greco P, Zanetti A, Moroni G, Salvarani C, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: Another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Care Res*. 2006 Feb 15;55(1):126-30.
35. Pipitone N, Vaglio A, Salvarani C. Retroperitoneal fibrosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Aug;26(4):439-48.
36. Boiardi L, Vaglio A, Nicoli D, Farnetti E, Palmisano A, Pipitone N, et al. CC chemokine receptor 5 polymorphism in chronic periaortitis. *Rheumatology*. 2011 June 1;50(6):1025-32.
37. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(15):e680.
38. Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73(1):545-62.
39. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med*. 2006 Dec;4(1).
40. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):190-5.
41. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sept;134(3):679-87.

42. Lin W, Zhang P, Chen H, Chen Y, Yang H, Zheng W, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec;19(1):25.
43. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sept;25(9):1181–92.
44. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, Deshpande V, Della-Torre E, Wallace ZS, et al. Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sept;138(3):825–38.
45. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1 β induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2001 June 15;107(12):1529–36.
46. Marrache F, Tu SP, Bhagat G, Pendyala S, Österreicher CH, Gordon S, et al. Overexpression of Interleukin-1 β in the Murine Pancreas Results in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1277–87.
47. Morales AT, Cignarella AG, Jabeen IS, Barkin JS, Mirsaeidi M. An update on IgG4-related lung disease. *Eur J Intern Med*. 2019 Aug;66:18–24.
48. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):119–24.
49. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1322–32.
50. Nicastro M, Vescovini R, Maritati F, Palmisano A, Urban ML, Incerti M, et al. Fibrocytes in Chronic Periaortitis: A Novel Mechanism Linking Inflammation and Fibrosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1913–22.
51. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int*. 2007 Sept;72(6):742–53.
52. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: A diagnostic approach. *Rev Médecine Interne*. 2015 Jan;36(1):15–21.
53. Cao T, Rajasingh S, Rajasingh J. Circulating fibrocytes serve as a marker for clinical diagnosis. *Ann Transl Med*. 2016 Oct;4(S1):S38–S38.
54. Sakai N, Wada T, Yokoyama H, Lipp M, Ueha S, Matsushima K, et al. Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2006 Sept 19;103(38):14098–103.
55. Mack M. Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68–69:106–21.

56. Ogawa T, Tsujimoto K, Shimagami H, Fukuda C, Hirano T. The Onset of IgG4-related Retroperitoneal Fibrosis under Administration of a TNF Inhibitor in a Rheumatoid Arthritis Patient. *Intern Med.* 2023 Nov 1;62(21):3251–4.
57. Vaglio A, Greco P, Corradi D, Palmisano A, Martorana D, Ronda N, et al. Autoimmune aspects of chronic periaortitis. *Autoimmun Rev.* 2006 Aug;5(7):458–64.
58. Jois RN. Chronic periaortitis. *Rheumatology.* 2004 Nov 1;43(11):1441–6.
59. Wang K, Wang Z, Zeng Q, Zhu L, Gao J, Wang Z, et al. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis versus idiopathic retroperitoneal fibrosis. Lindeman JHN, editor. *PLOS ONE.* 2021 Feb 18;16(2):e0245601.
60. Hu JQ, Jin ZY, Yu YY, Min DM, Cai Q, Gao J. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis in a cohort of 117 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2025 Feb;44(2):757–66.
61. Peng L, Zhang P, Li J, Liu Z, Lu H, Zhu L, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 2020 Dec;22(1):103.
62. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case–control study. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec;19(1):223.
63. Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Chowdhary VR, Roberts LR, et al. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):990-1003.e1.
64. French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA), Espitia O, Blonz G, Urbanski G, Landron C, Connault J, et al. Symptomatic aortitis at giant cell arteritis diagnosis: a prognostic factor of aortic event. *Arthritis Res Ther.* 2021 Dec;23(1):14.
65. Joseph G, Goel R, Thomson VS, Joseph E, Danda D. Takayasu Arteritis. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jan;81(2):172–86.
66. Danda D, Goel R, Joseph G, Kumar ST, Nair A, Ravindran R, et al. Clinical course of 602 patients with Takayasu’s arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult onset disease. *Rheumatology.* 2021 May 14;60(5):2246–55.
67. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2014 July 3;371(1):50–7.
68. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, et al. Rethinking Ormond’s Disease: “Idiopathic” Retroperitoneal Fibrosis in the Era of IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore).* 2013 Mar;92(2):82–91.
69. Arias-Intriago M, Gomolin T, Jaramillo F, Cruz-Enríquez AC, Lara-Arteaga AL, Tello-De-la-Torre A, et al. IgG4-Related Disease: Current and Future Insights into Pathological Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2025 June 1;26(11):5325.

70. Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into Clinical Practice: Diagnosis and Therapy of Retroperitoneal Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Mar;23(3).
71. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology.* 2020 May 1;59(Supplement_3):iii123–31.
72. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jan;23(1):88–94.
73. Forestier A, Buob D, Mirault T, Puech P, Gnemmi V, Launay D, et al. No specific imaging pattern can help differentiate IgG4-related disease from idiopathic retroperitoneal fibrosis: 18 histologically proven cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(3):371–5.
74. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal Fibrosis: A Clinicopathologic Study With Respect to Immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol.* 2009 Dec;33(12):1833–9.
75. Tanaka T, Masumori N. Current approach to diagnosis and management of retroperitoneal fibrosis. *Int J Urol.* 2020 May;27(5):387–94.
76. Yardimci GK, Ardali Düzgün S, Farisogullari B, Bölek EC, Eldem FG, Erden A, et al. Comprehensive assessment and outcomes of patients with chronic periaortitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Sept 6;
77. Warnatz K, Keskin AG, Uhl M, Scholz C, Katzenwadel A, Vaith P, et al. Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: a retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2005 June;64(6):828–33.
78. Gómez Rivas J, Quintana LM, Álvarez-Maestro M, Aguilera A, Martínez Piñeiro L, Sarikaya S. Retroperitoneal fibrosis: A literature review. *Arch Esp Urol.* 2020 Jan;73(1):60–7.
79. Pelkmans LG, Aarnoudse AJLH, Hendriksz TR, Van Bommel EFH. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 July;27(7):2819–25.
80. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):539–51.
81. Vaglio A, Buzio C. Chronic periaortitis: a spectrum of diseases: *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Jan;17(1):34–40.
82. Vaglio A, Pipitone N, Salvarani C. Chronic periaortitis: a large-vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jan;23(1):1–6.
83. Robbins MR, Assi Z, Comerota AJ. Endovascular stenting to treat chronic long-segment inferior vena cava occlusion. *J Vasc Surg.* 2005 Jan;41(1):136–40.

84. Alberici F, Palmisano A, Urban ML, Maritati F, Oliva E, Manenti L, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sept;72(9):1584–6.
85. Floege J, Jayne DRW, Sanders JSF, Tesar V, Rovin BH. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis. *Kidney Int*. 2024 Mar;105(3):S71–116.
86. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: A Systematic Review. *JAMA*. 2007 Aug 8;298(6):655.
87. Haga HJ, D’Cruz D, Asherson R, Hughes GR. Short term effects of intravenous pulses of cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease crisis. *Ann Rheum Dis*. 1992 July;51(7):885–8.
88. Arunsurat I, Mahakkanukrauh A, Foocharoen C, Suwannaroj S, Nanagara R, the scleroderma research group. Outcome of pulse oral cyclophosphamide therapy in scleroderma interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2021 Jan;40(1):205–11.
89. Groot KD, Adu D, Savage COS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Oct 1;16(10):2018–27.
90. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670–80.
91. Khalil F, Mir MA, Venuto RC. Mycophenolate mofetil in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol*. 2008 May;27(5):679–81.
92. Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, Angel L, Bhorade SM, Chan KM, et al. Monitoring of Nonsteroidal Immunosuppressive Drugs in Patients With Lung Disease and Lung Transplant Recipients. *Chest*. 2012 Nov;142(5):e1S-e111S.
93. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection: Transplantation. 2005 Oct;80(Supplement):S181–90.
94. Allison A. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005 Mar;14(3_suppl):2–8.
95. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010 Dec 1;304(21):2381.
96. Worthington MT, Wolf JL, Crockett SD, Pardi DS. AGA Clinical Practice Update on Sclerosing Mesenteritis: Commentary. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 May;23(6):902-907.e1.

97. Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999 Nov 1;14(5):1117–22.
98. Chocair PR, Neves PDMDM, Mohrbacher S, Neto MP, Sato VAH, Oliveira ÉS, et al. Case Report: Azathioprine: An Old and Wronged Immunosuppressant. *Front Immunol.* 2022 June 10;13:903012.
99. Beck LH, Ayoub I, Caster D, Choi MJ, Cobb J, Geetha D, et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Am J Kidney Dis.* 2023 Aug;82(2):121–75.
100. Gomollón F, López SG. Are we giving azathioprine too much time? *World J Gastroenterol.* 2008;14(36):5519.
101. Lichtenstein GR, Loftus EV, Afzali A, Long MD, Barnes EL, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2025 June;120(6):1225–64.
102. Narváez J, Estrada P, Llop D, Vidal-Montal P, Brugarolas E, Maymó-Paituvi P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the management of large vessel vasculitis: A systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Apr;59:152166.
103. Mustapha N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Efficacy of leflunomide in the treatment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 May 19;39(2):114–8.
104. Cui X, Dai X, Ma L, Yang C, Tan W, Zhang L, et al. Efficacy and safety of leflunomide treatment in Takayasu arteritis: Case series from the East China cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Feb;50(1):59–65.
105. De Souza A, Da Silva M, Machado L, Oliveira A, Pinheiro F, Sato E. Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study. *Scand J Rheumatol.* 2012 May;41(3):227–30.
106. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366–83.
107. Wang A, Peng L, Zhou J, Liu Z, Lu H, Peng Y, et al. Pilot study of tocilizumab monotherapy for active chronic periaortitis. *RMD Open.* 2023 Mar;9(1):e003007.
108. Suzuki K, Akiyama M, Fukui H, Kaneko Y. Successful rituximab treatment in IgG4-related coronary periarthritis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2024 Dec 31;45(1):12.
109. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019 Sept 6;10:1990.

110. Raffray L, Guillevin L. Rituximab treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Aug 2;20(8):899–910.
111. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, Van Hulsteijn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 June 17;109(7):1657–83.
112. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2547–56.
113. Compston JE. Extensive expertise in endocrinology: advances in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2023 Mar 2;188(3):R46–55.
114. Hofbauer LC, Compston JE, Saag KG, Rauner M, Tsourdi E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Nov;13(11):964–79.
115. Matthewman J, Tadrous M, Mansfield KE, Thiruchelvam D, Redelmeier DA, Cheung AM, et al. Association of Different Prescribing Patterns for Oral Corticosteroids With Fracture Preventive Care Among Older Adults in the UK and Ontario. *JAMA Dermatol.* 2023 Sept 1;159(9):961.
116. Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of Osteoporosis Associated With Chronic Glucocorticoid Therapy. *JAMA.* 2006 Mar 15;295(11):1300.
117. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Prevention and Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Yonsei Med J.* 2005;46(4):456.
118. Liu P, Li G, Wu Q, Han M. Current status and influencing factors of prophylactic use of proton pump inhibitors in internal medicine inpatients receiving glucocorticoid therapy. *Front Pharmacol.* 2024 Sept 4;15:1418086.
119. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007 Dec;66(12):1560–7.
120. Kadian-Dodov D, Seo P, Robson PM, Fayad ZA, Olin JW. Inflammatory Diseases of the Aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Aug;80(8):832–44.
121. Malpica L, Moll S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematology.* 2020 Dec 4;2020(1):319–27.
122. Chastain DB, Spradlin M, Ahmad H, Henao-Martínez AF. Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults. *Clin Infect Dis.* 2024 Apr 10;78(4):e37–56.

123. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res.* 2023 Mar;75(3):449–64.
124. Hill JA, Boonyaratanakornkit J, Mikulska M, Teh BW, Hahn WO, Haidar G, et al. Innovation in active and passive immunisation of people who are immunocompromised: a call to action. *Lancet Infect Dis.* 2026 Jan;26(1):e16–29.
125. Windpessl M, Kostopoulou M, Conway R, Berke I, Bruchfeld A, Soler MJ, et al. Preventing infections in immunocompromised patients with kidney diseases: vaccines and antimicrobial prophylaxis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Nov 8;38(Supplement_2):ii40–9.
126. Pofi R, Caratti G, Ray DW, Tomlinson JW. Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the *Good* From the *Bad*? *Endocr Rev.* 2023 Nov 9;44(6):975–1011.
127. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S. Associated Findings and Complications of Retroperitoneal Fibrosis in 204 Patients: Results of a Urological Registry. *J Urol.* 2011 Feb;185(2):526–31.
128. Martina FB, Nüesch R, Gasser TC. Retroperitoneal Fibrosis and Chronic Periaortitis: A New Hypothesis. *Eur Urol.* 1993;23(3):371–4.
129. Katz R, Golijanin D, Pode D, Shapiro A. Primary and postoperative retroperitoneal fibrosis—experience with 18 cases. *Urology.* 2002 Nov;60(5):780–3.
130. Razanamahery J, Boulidoires B, Humbert S, Bielefeld P, Fournier V, Bonnotte B, et al. Characteristics of Adult Patients with Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis and Assessment of Risk of Relapse at Diagnosis. *J Clin Med.* 2021 Mar 30;10(7):1380.
131. Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Sept 27;36(10):1773–81.
132. Bhatt DL. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):180.
133. Raffiotta F, Da Silva Escoli R, Quaglini S, Rognoni C, Sacchi L, Binda V, et al. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: Long-term Risk and Predictors of Relapse. *Am J Kidney Dis.* 2019 Dec;74(6):742–50.
134. Paetzold S, Gary T, Hafner F, Brodmann M. Thrombosis of the inferior vena cava related to Ormond’s disease. *Clin Rheumatol.* 2013 Mar;32(S1):67–70.
135. Atzeni F, Boiardi L, Vaglio A, Nicoli D, Farnetti E, Palmisano A, et al. TLR-4 and VEGF Polymorphisms in Chronic Periaortitis. Stover CM, editor. *PLoS ONE.* 2013 May 14;8(5):e62330.

136. Bier G, Kurucay M, Henes J, Xenitidis T, Preibsch H, Nikolaou K, et al. Monitoring Disease Activity in Patients with Aortitis and Chronic Periaortitis Undergoing Immunosuppressive Therapy by Perfusion CT. *Acad Radiol*. 2017 Apr;24(4):470–7.
137. Bier G, Henes J, Eulenbruch C, Xenitidis T, Nikolaou K, Horger M. Perfusion-based assessment of disease activity in untreated and treated patients with aortitis and chronic periaortitis: correlation with CT morphological, clinical and serological data. *Br J Radiol*. 2015 Dec;88(1056):20150526.
138. Kamper L, Dreger NM, Brandt AS, Pöppel T, Abanador-Kamper N, Roth S, et al. Diffusion-weighted MRI and PET–CT in the follow up of chronic periaortitis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;34(11):1779–85.
139. Kollert F, Binder M, Probst C, Uhl M, Zirlik A, Kayser G, et al. CCL18 — Potential Biomarker of Fibroinflammatory Activity in Chronic Periaortitis. *J Rheumatol*. 2012 July;39(7):1407–12.
140. Lin SH, Chang YS, Lin TM, Hu LF, Hou TY, Hsu HC, et al. Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Autoimmune Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Front Immunol*. 2021 Sept 30;12:736036.
141. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Feb;28(2):119–82.
142. Einspieler I, Henninger M, Mergen V, Wendorff H, Haller B, Beyer LP, et al. 18F-FDG PET/MRI compared with clinical and serological markers for monitoring disease activity in patients with aortitis and chronic periaortitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):99–106.
143. Ahmad N, Andev R, Verdiyeva A, Dubey S. Single centre experience of 120 patients with non-infectious aortitis: Clinical features, treatment and complications. *Autoimmun Rev*. 2023 July;22(7):103354.
144. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. Rahimi K, editor. *PLOS Med*. 2020 Dec 3;17(12):e1003432.
145. J Harper L, Baughman RP, Lower EE, Bonella F, Boyd J, Ennis James W, et al. Incidence of new comorbidities after steroid use in patients with sarcoidosis: an international cross-sectional survey. *CHEST*. 2025 Dec;S001236922505843X.
146. Buttgereit F, Matteson EL, Dejaco C, Dasgupta B. Prevention of glucocorticoid morbidity in giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii11–21.
147. Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, Consensi A, Cazzato M, Bazzichi L, et al. Incident Comorbidity Among Patients with Rheumatoid Arthritis Treated or Not with Low-dose Glucocorticoids: A Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2232–6.

148. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 2020 Mar 23;192(12):E295–301.
149. Van Bommel E, Van Der Veer S, Hendriksz T, Bleumink G. Persistent chronic peri-aortitis (‘inflammatory aneurysm’) after abdominal aortic aneurysm repair: systematic review of the literature. *Vasc Med.* 2008 Nov;13(4):293–303.
150. Prasad A, Helder MRK, Lahr BD, Dearani JA, Greason KL, Pochettino A, et al. Impact of Medical Therapy on Late Morbidity and Mortality After Aortic Aneurysm Repair for Aortitis. *Ann Thorac Surg.* 2018 June;105(6):1731–6.
151. Caterson HC, Li A, March L, Bannon PG, Marshman D, Wolfenden HD, et al. Post-operative outcomes of inflammatory thoracic aortitis: a study of 41 patients from a cohort of 1119 surgical cases. *Clin Rheumatol.* 2022 Apr;41(4):1219–26.
152. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2014 July 23;16(4):R156.