

Persönliche PDF-Datei für
C. Fiehn

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Therapie mit Glukokortikoiden bei Polymyalgia rheumatica und Riesenzellararteriitis

DOI 10.1055/s-0034-1383660
Akt Rheumatol 2014; 39: 252–255

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2014 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0341-051X

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Therapie mit Glukokortikoiden bei Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis

Treatment with Glucocorticoids for Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteriitis

Autor

C. Fiehn

Institut

ACURA-Kliniken, Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden

Schlüsselwörter

- Glukokortikoide
- Polymyalgia rheumatica
- Riesenzellarteriitis

Key words

- glucocorticoids
- polymyalgia rheumatica
- giant-cell arteriitis

Zusammenfassung

Glukokortikoide (GC) sind die unabdingbare Basis der Therapie der Polymyalgia rheumatica (PMR) und Riesenzellarteriitis (RZA). Durch ihren schnellen Wirkeintritt und die effektive Unterdrückung der Entzündung sind sie in der Therapie dieser beiden Erkrankungen unverzichtbar. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass initiale Dosen von 15–25 mg Prednisonäquivalent/d bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit PMR ausreicht um die Erkrankung zu kontrollieren. Bei der RZA wird dagegen eine initiale Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht Prednisonäquivalent empfohlen. Weniger Evidenz gibt es dagegen für die richtige Form der Dosisreduktion der GC-Therapie. Dabei muss ein Dosierungsschema gewählt werden, welches eine andauernde ausreichende Kontrolle der Entzündung gewährleistet, gleichzeitig aber auch Nebenwirkungen vermeidet. Diese treten bei ca. 80% der Patienten mit RZA und 65% der Patienten mit PMR auf und die häufigsten davon sind Katarakt, osteoporotische Frakturen und arterielle Hypertension. Die Gesamtdauer der GC-Therapie muss bei der PMR 1–1,5 Jahre und bei der RZA noch länger, manchmal auch lebenslang sein.

Abstract

Glucocorticoids (GC) are an essential basis of the treatment for polymyalgia rheumatica (PMR) and giant-cell arteriitis (GCA). Due to their fast and effective suppression of inflammation, they are indispensable for this indication. Various investigations have shown that initial doses of 15–25 mg prednisone equivalent per day are sufficient to control disease in the majority of patients with PMR. In GCA, however, doses of 1 mg/kg body weight prednisone equivalent are advised. Less evidence exists for the best method of dose reduction. For this, a schedule has to be chosen which guarantees sufficient control of inflammation but at the same time prevents side effects of GC treatment. These are found in about 80% of patients with RZA and 65% of patients with PMR. The most frequent ones are cataract, osteoporotic fractures and arterial hypertension. The overall duration of therapy has to be 1–1.5 years for PMR and longer time periods for RZA, sometimes even life-long.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383660>
Akt Rheumatol 2014; 39: 252–255 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Christoph Fiehn
ACURA-Kliniken
Rheumazentrum Baden-Baden
Rotenbachtalstraße 5
76530 Baden-Baden
Tel.: +49/7721/352 401
Fax: +49/7721/352 490
c.fiehn@acura-kliniken.com

Einleitung

Glukokortikoide (GC) sind seit vielen Jahrzehnten ein wichtiger Bestandteil der Therapie vieler entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. In der Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) und Riesenzellarteriitis (RZA) spielen sie aber eine zentrale Rolle, deren Bedeutung mit keiner anderen rheumatischen Erkrankung vergleichbar ist [1].

GC greifen an verschiedenen Schlüsselstellen in den Entzündungsprozess der PMR und der RZA ein [2]: GC entfalten ihre Wirkung über spezifische Steroidrezeptoren die von den meisten Kör-

perzellen gebildet werden und intrazellulär liegen. Glukokortikoide passieren rasch die lipophile Zellmembran und binden an diese intrazelluläre Rezeptoren, welche durch die Bindung aktiviert werden, eine Konformationsänderung durchmachen und in den Nukleus wandern. Dort aktivieren sie die Transkription Glukokortikoid-sensitiver Gene, hemmen aber auch Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B oder AP-1, welche für die Aktivierung von einer großen Anzahl von proinflammatorischen Mechanismen verantwortlich sind. GC hemmen durch diesen molekularen Mechanismus nicht nur die Produktion wichtiger inflammatorischer Zytokine wie IL-1, -2, -3, -6,

TNF-alpha, GM-CSF und IFN-gamma, sie induzieren auch Apoptose in aktivierten Lymphozyten. Durch Verminderung der Expression der Adhäsionsmoleküle ELAM-1 und ICAM-1 auf Endothelzellen und die Hemmung der Migration von Zellen des Immunsystems in die Entzündung reduzieren sie darüber hinaus die Bildung von entzündlichem Gewebe, was gerade bei der granulomatösen Entzündung der RZA mit der Gefahr von akuten Gefäßverschlüssen eine entscheidende Rolle spielen dürfte. GC ist also eine Substanzgruppe die eine außerordentlich breite Wirkung auf die Entzündung hat. GC haben aber auch breite und sehr unterschiedliche unerwünschte Wirkungen wie z.B., die Induktion von Osteoporose, Veränderung des Glukosestoffwechsels und Auslösung von Katarakt. Neben der GC-bedingten Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für Infektionen sind dies die wesentlichen Faktoren die auch die Therapie der PMR und RZA mit GC bestimmen und der Grund dafür, dass versucht wird eine möglichst niedrige Dosis der GC zu benutzen und GC-sparende Medikamente einzusetzen.

Therapie der PMR mit GC

Zur Behandlung der PMR wird eine initiale Dosis von 15–25 mg/d Prednisonäquivalent p.o. (Predn.) empfohlen [3,4]. Mit einer solchen Therapie ist bei der überwiegenden Zahl der Patienten nach wenigen Tagen mit einem kompletten Verschwinden der Symptomatik zu rechnen. Nach 7 Tagen sollte das Ansprechen der klinischen Symptome und die Reduktion der laborchemischen Entzündungswerte bei >75% liegen. Dies ist gleichzeitig auch ein wichtiger Hinweis auf die Richtigkeit der Diagnose. Nur manchmal wird es bei einzelnen Patienten mit PMR notwendig sein, bei nicht komplettem Ansprechen die Dosis in einem zweiten Schritt auf ca. 30 mg/d Predn. zu erhöhen [5,6]. Initial höhere Dosen des GC mit einer raschen Dosisreduktion waren in einer Untersuchung von Kremers [7] et al. von 2005 eher mit einer höheren Rückfallrate assoziiert. Auch wurde in einer prospektiven Untersuchung gezeigt, dass Patienten mit einer initialen Prednisondosis > 15 mg/d seltener nach 5 Jahren Therapiedauer GC-frei sind, als Patienten mit niedrigeren Initialdosen, wobei der Bias in dieser nicht-randomisierten Untersuchung groß sein dürfte [8]. Verschiedene Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass hohe initiale Dosen von Predn. mit einer höheren Rate an unerwünschten Wirkungen ohne zusätzlichen Benefit assoziiert sind [10,11]. Ein zusätzliches Problem bei der Gabe von initial höheren Dosen von Prednison, ist auch die erschwerte Abgrenzbarkeit zu moderat steroid-sensitiven Differenzialdiagnosen wie Neoplasien oder dem Crowned-dense-Syndrom. Im Gegensatz dazu hat eine prospektive randomisierte Studie gezeigt, dass initiale Dosen von 10 mg Predn. nicht ausreichend sind, da sie mit häufigeren Rückfällen assoziiert sind [11], während eine Dosis von 20 mg/d eine ausreichende Kontrolle der Erkrankung brachte. Es ist aber zu betonen, dass natürlich individuelle Gegebenheiten wie das Risiko für unerwünschte Wirkungen der GC wie ein bestehender Diabetes mellitus oder eine Osteoporose wie auch das Körpergewicht bei der Wahl der Dosis mitberücksichtigt werden müssen.

Eine prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie von Dasgupta et al. [13] hat die parenterale Gabe von 4x Depot-Methylprednisolon (MP) jeweils 120 mg i.m. alle 3 Wochen mit einer oralen Gabe von MP 15 mg/d verglichen. Nach einer initialen Phase von 12 Wochen schloss sich eine offene Phase an bei der die Dosen nach Maßgabe des Arztes reduziert werden konnten.

Auch wenn die i.m. Gabe von MP in dieser Studie zu einer niedrigeren kumulativen GC-Dosis und einer reduzierten Rate von GC-assoziierten unerwünschten Wirkungen führte, so war die Kontrolle der Erkrankung mit der täglichen oralen Gabe doch rascher und anhaltender möglich und ein Absetzen der GC-Therapie war ebenfalls häufiger möglich.

Zur Dosisreduktion nach erfolgreicher Induktion einer Remission der PMR durch die GC-Therapie existieren nur eine sehr begrenzte Zahl an Daten. Sicher ist, dass eine Therapiedauer von 1–2 Jahren notwendig ist. Gabriel et al. fanden eine mittlere Therapiedauer von 1,8 Jahren [9]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine zu schnelle Reduktion der GC-Dosis vor allem im niedrigen Dosisbereich zu einer vermehrten Rate an Rückfällen führt [11,14]. Ab einer Tagesdosis von 10 mg Pred. sollte die Reduktion nicht schneller als 1 mg im Monat sein, bei manchen Autoren ist sogar eine Reduktion von 1 mg nur alle 2 Monate untersucht worden und resultierte in einer guten Kontrolle der Aktivität der PMR [13,15]. Die Dosisreduktion sollte jedoch stets individuell unter Kontrolle der klinischen Symptomatik sowie der laborchemischen Entzündungsparameter erfolgen und nicht als starres Schema verstanden werden.

• **Tab. 1** zeigt einen Vorschlag eines Dosisreduktionsplans für die PMR nach den vorliegenden Empfehlungen aus der Literatur.

Therapie der RZA mit GC

Die RZA ist eine potentiell gefährliche Erkrankung und muss konsequent und ohne Zeitverzug mit GC behandelt werden. Insbesondere wegen der Gefahr der Erblindung muss die Therapie rasch initiiert werden sobald hinreichende Hinweise für die Diagnose existieren. Dies bedeutet auch, dass der Therapiebeginn noch vor der endgültigen Diagnosesicherung entweder durch eine Arteria temporalis-Biopsie oder den Nachweis der typischen Veränderungen in der Duplex-Sonografie erfolgen kann. Dies ist möglich da die typischen Veränderungen sowohl in der Histologie wie auch in der Duplexsonografie in den ersten ca. 1–2 Wochen noch sicher nachweisbar sind und somit ein hinreichendes Zeitfenster für die Sicherung der Diagnose bieten [7,17]. Die aktuellen, im Jahre 2009 erschienenen EULAR-Empfehlungen sehen eine initiale Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht vor [18] und diese Dosis sollte über einen Monat stabil beibehalten werden. Salvarani et al. schlagen vor diese Dosis für 2–4 Wochen beizubehalten und nach Normalisierung der klinischen und laborchemischen Zeichen eine vorsichtige Dosisreduktion um 10% der initialen Dosis alle 1–2 Wochen zu beginnen [7]. In akuten Fällen mit Symptomen wie einer Amaurosis fugax wird die initiale Applikation einer intravenösen Bolustherapie mit MP von 250–1000 mg i.v./d empfohlen, auch wenn es keine eindeutigen Belege der Wirksamkeit gibt [17,19].

Tab. 1 Vorschlag für GC-Therapieschema bei PMR nach [4,16] und modifiziert von den Empfehlungen der British Society of Rheumatology [5].

Therapieschema mit GC bei PMR

Initialphase für 2–3 Wochen:

15–25 mg Prednisonäquivalent/d

Dosisreduktion I:

alle 2–3 Wochen um 2,5–10 mg/d

Dosisreduktion II: alle 4–6 Wochen um 1 mg

Jeweils Anpassung an klinisches Beschwerdebild und Laboraktivität der PMR, Gesamtdauer der Therapie mind. 1 Jahr

Tab. 2 Vorschlag für GC-Therapieschema bei RZA nach [20].

Therapieschema mit GC bei RZA
Initialphase für 3–4 Wochen: 40–60 mg Prednisonäquivalent/d
Dosisreduktion I: alle 2 Wochen um 10 mg–20 mg/d
Dosisreduktion II: alle 2–4 Wochen um 2,5–10 mg/d
Dosisreduktion III: Alle 4–8 Wochen um 1 mg
Jeweils Anpassung an klinisches Beschwerdebild und Laboraktivität der RZA

Im weiteren Verlauf wird die Therapie graduell unter Berücksichtigung der Symptome und Laborbefunde reduziert, wobei in klinischen Studien meist erst nach 3 Monate eine Dosis von 10–15 mg/d erreicht ist [18]. In **Tab. 2** ist ein Standarddosierungsplan aufgeführt was sich an den sehr konkreten Empfehlungen der *British Society of Rheumatology* orientiert [20].

Die Therapiesteuerung muss sich aber individuell an dem Risiko von ischämischen Komplikationen der Therapie, dem Ansprechen und der potentiellen Komplikationen der Therapie orientieren. Risikofaktoren für Erblindung durch Optikusischämie sind vor allem transiente Ischämiesymptomen wie Amaurosis fugax [17, 19], eine Thrombozytose [21] und –eher überraschend– niedrige laborchemische Entzündungswerte bei Diagnosestellung [22].

Eine alternierende Therapie mit wechselnden Dosen der GC wird nicht empfohlen, da darunter eine vermehrte Rate an Rückfällen gefunden wird [23]. Die Therapiedauer ist ebenfalls individuell unterschiedlich wobei davon ausgegangen wird, dass in der Regel eine jahrelange Therapie notwendig ist und manche Patienten dauerhaft GC benötigen [7]. Selbst bei ausreichender Behandlung werden in ca. 20–30% der Fälle Rezidive der Erkrankung nach Absetzen der GC-Therapie gefunden, meist im ersten Jahr nach Therapieende [24].

Bereits eingetretener Sehverlust ist kaum reversibel. Da sich die entzündliche Aktivität der Vaskulitis über die ersten 2–4 Wochen zurückbildet, kann es meist in der ersten Woche der Behandlung sogar bei ca. einem 1/4 der Patienten noch zu einer weiteren Verschlechterung der Sehkraft kommen oder aber das vorher unbeeinträchtigte Auge ebenfalls betroffen werden [19]. Verbesserungen der Sehkraft nach Eintritt der Vaskulitisbedingten Optikusischämie sind selten möglich [25, 26] aber wahrscheinlich durch Anpassungsvorgänge des Sehens mit Nutzung exzentrischer Retinaareale bedingt und nicht durch eine echte Reversibilität der Schädigung [17, 27].

In einer prospektiven, randomisierten Studie von Chevalet et al. [28] wurde die initiale Gabe einer Pulstherapie mit 240 mg Methylprednisolon i. v. plus entweder 0,7 oder 0,5 mg/kg/d Prednison p. o. initial mit der alleinigen Gabe von 0,7 mg/kg/d Prednison p. o. verglichen. Es wurden Standardpatienten mit RZA ohne speziell höheres Risiko für ischämische Komplikationen eingeschlossen. In dieser Studie wurde kein GC-sparender Effekt einer solchen initial hochdosierten Therapie gefunden. Im Gegensatz haben Mazlumzadeh et al. [29] das Ergebnis einer randomisierten, doppelblinden Studie publiziert, in dem sie die zusätzliche Gabe von 15 mg/kg/d MP i. v. über 3 Tage zu 40 mg Prednison/d ebenfalls bei RZA-Patienten ohne Hochrisikofaktoren für eine Ischämie untersuchten. Das Ergebnis dieser Arbeit war, dass die initiale Bolustherapie mit i. v. MP einen GC-sparenden Effekt hatte und in der Verumgruppe zu einer häufigeren und anhal-

tenderen GC-freien Remission nach Absetzen der Therapie führte. Nach der gängigen Praxis und den Empfehlungen wie z. B. der EULAR [18] oder der *British Society of Rheumatology* [20] ist die i. v. Bolustherapie mit MP jedoch besonders akuten und gefährdeten Patienten vorbehalten.

Die oben beschriebenen Regeln der Therapie gelten auch für Patienten mit Großgefäßmanifestationen wie z. B. Aortitis, wobei sich hier die Empfehlungen ganz auf kleine Fallsammlungen begründen [17].

Aufgrund der Ergebnisse zweier Beobachtungsstudien [30, 31] wird empfohlen bei allen Patienten mit RZA ASS in einer Dosis von 100 mg/d zu ergänzen um das Risiko einer ischämischen Komplikation zu reduzieren [20].

Häufigkeit und Prophylaxe von unerwünschten Wirkungen

Die Rate an unerwünschten Wirkungen unter einer Therapie mit GC ist hoch. Bei der RZA ist eine Rate über 80% mindestens eines unerwünschten Ereignisses gefunden worden [32]. Bei der PMR wurde eine Rate von 65% [9] und in einer anderen Untersuchung 43% [33] gefunden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei der PMR waren Katarakt bei 36%, vertebrale Fraktur bei 18%, arterielle Hypertension bei 15%, Hüft- oder Femurhalsfrakturen bei 12%, Infektionen bei 10%, gastrointestinale Blutung bei 7% und Diabetes mellitus bei 6% [9]. In einer anderen Untersuchung von Kremers et al. [34] wurde – anders als manchmal vermutet – aber keine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen unter einer Therapie mit GC gefunden. Risikofaktoren für unerwünschte Wirkungen von GC sind vor allem die Dauer und kumulative Dosis der GC-Therapie [33] aber auch höheres Alter bei Diagnosestellung, und weibliches Geschlecht [9]. Das relative Risiko für Diabetes mellitus oder osteoporotische Frakturen ist unter Patienten mit PMR gegenüber Nicht-Erkrankten um das 2–5-fache erhöht [9]. Zur Prophylaxe der Osteoporose sollten alle Patienten die eine längere GC-Therapie bekamen von Beginn an 800–2000 Einheiten Vitamin D/Tag erhalten und die Calciumzufuhr sollte mindestens 1000 mg/d betragen (www.dv-osteologie.org). Ggf. kann der Vit-D-Spiegel im Blut kontrolliert und die Dosis individuell angepasst werden. Darüber hinaus soll bei allen Patienten eine Knochendichtemessung nach der DXA-Methode vorgenommen werden. Bei der Gabe von mindestens 7,5 mg/d Predn. über mehr als 3 Monate, d. h. eine GC-Dosis die bei der RZA praktisch immer erreicht wird, wird außerdem ab einem T-Wert von $\leq 1,5$ in der Knochendichtemessung mit der DXA-Methode der Beginn einer spezifischen Osteoporosetherapie z. B. mit Bisphosphonaten empfohlen. GC-Dosen von weniger als 7,5 mg/d über 3 Monate werden ebenfalls als Risiko für eine Osteoporose gewertet und beeinflussen nach einem Algorithmus der das Ergebnis der KDM-Messung zur Grundlage hat, ggf. die Indikation für eine spezifische Osteoporosetherapie (www.dv-osteologie.org). Zur Prophylaxe und ggf. frühen Behandlung der anderen unerwünschten Wirkungen der GC-Therapie sind vor allem regelmäßige Kontrollen von Blutdruck, Blutzucker und ophthalmologische Untersuchung nötig, sodass u. U. rechtzeitig eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann.

Die kumulativen GC-Dosen können wirksam durch den Einsatz von GC-sparenden Substanzen, vor allem MTX, reduziert werden. Dies ist vor allem für die PMR gut belegt.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1839–1850
- 2 Fiehn C, Peter HH. Immunmodulation durch Medikamente. In: Peter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner U.eds. *Klinische Immunologie*. München: Elsevier; 2012; 145–154
- 3 Märker-Hermann E, Schmidt WA. [Polymyalgia rheumatica]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 135–142
- 4 Dasgupta B, Borg FA, Hassan N et al. BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 186–190
- 5 Salvarani C, Cantini F, Boiardi L et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261–271
- 6 Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234–245
- 7 Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS et al. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2005; 32: 65–73
- 8 Mackie SL, Hensor EM, Haugeberg G et al. Can the prognosis of polymyalgia rheumatica be predicted at disease onset? Results from a 5-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 716–722
- 9 Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C et al. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1873–1878
- 10 Delecoeuillierie G, Joly P, Cohen de LA et al. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 733–739
- 11 Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first two months. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 658–661
- 12 Cimmino MA, Parodi M, Caporali R et al. Is the course of steroid-treated polymyalgia rheumatica more severe in women? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 315–321
- 13 Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS et al. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 189–195
- 14 Hutchings A, Hollywood J, Lamping DL et al. Clinical outcomes, quality of life, and diagnostic uncertainty in the first year of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 803–809
- 15 Behn AR, Perera T, Myles AB. Polymyalgia rheumatica and corticosteroids: how much for how long? *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 374–378
- 16 Duftner C, DeJaco C, Schirmer M. [Polymyalgia rheumatica]. *Internist (Berl)* 2009; 50: 51–57
- 17 Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmun Rev*. 2012
- 18 Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318–23
- 19 Hayreh SS, Zimmerman B. Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 2003; 110: 1204–1215
- 20 Dasgupta B, Borg FA, Hassan N et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1594–1597
- 21 Liozon E, Herrmann F, Ly K et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med* 2001; 111: 211–217
- 22 Cid MC, Font C, Oristrell J et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 26–32
- 23 Hunder GG, Sheps SG, Allen GL et al. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med* 1975; 82: 613–618
- 24 Martinez-Lado L, Calvino-Diaz C, Pineiro A et al. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 186–193
- 25 Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ et al. Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology* 1994; 101: 1779–1785
- 26 Kupersmith MJ, Langer R, Mitnick H et al. Visual performance in giant cell arteritis (temporal arteritis) after 1 year of therapy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 796–801
- 27 Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1098–1103
- 28 Chevalet P, Barrier JH, Pottier P et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *J Rheumatol* 2000; 27: 1484–1491
- 29 Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3310–3318
- 30 Lee MS, Smith SD, Galor A et al. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3306–3309
- 31 Neshor G, Berkun Y, Mates M et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1332–1337
- 32 Proven A, Gabriel SE, Orces C et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 703–708
- 33 Mazzantini M, Torre C, Miccoli M et al. Adverse Events During Long-term Low-dose Glucocorticoid Treatment of Polymyalgia Rheumatica: A Retrospective Study. *J Rheumatol* 2012
- 34 Maradit KH, Reinalda MS, Crowson CS et al. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 279–286