

Prävalenz der Riesenzellarteriitis bei Patienten/-innen mit neudiagnostizierter Polymyalgia rheumatica

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Lara Clarissa Wittich, geb. Burg

aus Troisdorf

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. MUDr. Valentin S. Schäfer
2. Gutachter: Prof. Dr. Robert Finger

Tag der Mündlichen Prüfung: 31.07.2025

Aus der Rheumatologie und klinischen Immunologie
Medizinische Klinik und Poliklinik III

Für Fabian und meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Deutsche Zusammenfassung	7
1.1 Einleitung	7
1.2 Material und Methoden	10
1.2.1 Patienten/innen-Kollektiv	10
1.2.2 Klinische Parameter	11
1.2.3 Ultraschalluntersuchungen	12
1.2.4 Statistische Analyse	13
1.3 Ergebnisse	14
1.4 Diskussion	22
1.5 Zusammenfassung	26
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	26
2. Veröffentlichungen	32
3. Erklärung zum Eigenanteil	33
4. Danksagung	34
5. Lebenslauf	35
6. Publikationen (PDF-Version)	38

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP-AK	Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide
CRP	C-reaktives Protein
EULAR	European League Against Rheumatism
GK	Glukokortikoide
IMD	Intima-Media-Dicke
IMBIE	Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE)
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMR	Polymyalgia rheumatica
RF	Rheumafaktor
ROC-Analysen	Receiver Operating Characteristics-Analysen
RZA	Riesenzellarteriitis
SD	Standardabweichung

1. Deutsche Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit und die erhobenen Ergebnisse stellen einen zusammenfassenden Überblick über die bereits publizierte Veröffentlichung, welche dieser Arbeit angehängt ist, dar. Der Schwerpunkt dieser Zusammenfassung wurde auf die im Rahmen der Studie erbrachte Eigenleistung der Doktorandin gelegt. Weitere, aus dem Forschungsprojekt entstandene Veröffentlichungen sind ebenfalls aufgeführt.

1.1 Einleitung

Mit einer Inzidenz zwischen 41 und 113 Fällen auf 100.000 Einwohner/-innen über 50 Jahren stellt die Polymyalgia rheumatica (PMR) eine häufige rheumatologische Erkrankung älterer Menschen dar (Gonzalez-Gay et al., 2009). Häufige klinische Symptome der Erkrankung sind muskuloskelettale Schmerzen und Steifheit des Schulter- und Hüftgürtels, welche insbesondere in den frühen Morgenstunden verstärkt auftreten (González-Gay et al., 2017). Häufig sind die Beschwerden mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit oder Fatigue-Symptomatik, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fieber assoziiert. Laborchemisch zeigt sich eine unspezifische, isolierte Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP). Da die Erkrankung ausschließlich bei Menschen über einem Alter über 50 Jahren auftritt, ist eine korrekte Diagnosestellung aufgrund der unspezifischen Symptome sowie möglicherweise begleitend auftretender, altersbedingter Komorbiditäten häufig erschwert und die diagnostische Spezifität dadurch reduziert.

Im klinischen Alltag wird die Diagnose der PMR anhand eines klinischen Bildes bestehend aus Symptomkomplexen und laborchemischen Parametern gestellt. In Studien zeigte sich eine Erhöhung der diagnostischen Spezifität durch Ultraschall-Untersuchungen der betroffenen muskuloskelettalen Areale (Dasgupta et al., 2012; Lee et al., 2020). In den Ultraschalluntersuchungen der Hüft- und Schultergelenke bei Patienten/-innen mit PMR zeigen sich typischerweise hypoechogene Ergüsse um die Bizepssehne, das

Glenohumeralgelenk sowie innerhalb des Hüftgelenks und um die Bursa des Trochanter major.

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist mit einer Inzidenz von 18 bis 29 Fällen auf 100.000 Einwohner/-innen über 50 Jahren die häufigste systemische Vaskulitisform älterer Menschen (Dejaco et al., 2017). Typische klinische Symptome der RZA sind bilaterale, temporal betonte Kopfschmerzen, Schläfenempfindlichkeit, Kieferschmerzen sowie visuelle Symptome (Warrington und Matteson, 2007). Visuelle Symptome der RZA zeigen sich unter anderem in Form von Verschwommensehen, Doppelbildern oder temporärem bis permanentem Visusverlust. Auch bei der RZA zeigen sich zudem unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust. Laborchemisch zeigt sich ebenfalls eine isolierte CRP-Erhöhung. Auch die RZA wird außerhalb von Studien zumeist anhand der klinischen Symptomatik sowie anhand laborchemischer Parameter diagnostiziert. Bildgebende Verfahren werden in der Diagnosestellung im klinischen Alltag bisher nicht routinemäßig eingesetzt. Die Untersuchung der typischerweise bei RZA betroffenen Gefäße mittels Ultraschall kann die diagnostische Spezifität erhöhen (Camellino und Cimmino, 2012; Dasgupta et al., 2012; Dejaco et al., 2018).

Es ist bekannt, dass PMR und RZA häufig gemeinsam auftreten (Dejaco et al., 2011; Henckaerts et al., 2018). Je nach Studie schwanken die Prävalenzen der RZA bei Patienten/-innen mit PMR zwischen 14 % und 50 % (Camellino et al., 2022; Moosig et al., 2004; Prieto-Peña et al., 2019; Schmidt und Gromnica-Ihle, 2002; Yamashita et al., 2012). Einige Studien zeigten zudem eine hohe Anzahl an klinisch asymptomatischer RZA bei Patienten/-innen mit PMR (Tuckwell et al., 2017). Da kürzlich publizierte Studien nahelegen, dass eine unentdeckte RZA bei Patienten/-innen mit PMR mit ausbleibendem Therapieerfolg oder häufigen Rezidiven assoziiert ist, ist eine ausführliche Untersuchung auf das Vorliegen einer RZA bei bestehender PMR von hoher diagnostischer Relevanz (Liozon et al., 2018). Zudem stellt die korrekte Diagnosestellung einen entscheidenden Faktor für eine adäquate Therapieentscheidung dar, da die RZA und die PMR mit unterschiedlich hohen Dosen an Glukokortikoiden (GK) behandelt werden und sowohl eine Über- als auch Untertherapie sowie eine Verzögerung des Therapiebeginns mit relevanten klinischen Komplikationen einhergehen kann (Mornac et al., 2021).

In den aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der PMR und der RZA der European League Against Rheumatism (EULAR) und der Arbeitsgruppe Großgefäßvaskulitiden der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) wird der Ultraschall aufgrund der hohen diagnostischen Spezifität als die Bildgebung der ersten Wahl bei RZA und PMR empfohlen (Chrysidis et al., 2018; Dasgupta et al., 2012). Ultraschalluntersuchungen sind schmerzlos, komplikationsarm, noninvasiv, schnell verfügbar und leicht anzuwenden, sodass sich hieraus eine ideale Verwendung als Point-of-Care Diagnostik ergibt (Camellino und Cimmino, 2012; Dasgupta et al., 2012; Dejaco et al., 2018). Zudem ist mittels Ultraschall eine fokussierte Untersuchung aller typischerweise bei RZA betroffenen Gefäße möglich (Dejaco et al., 2018). Insbesondere in klinisch uneindeutigen Fällen zeigt sich der Ultraschall dem bisherigen diagnostischen Gold-Standard, der Biopsie der A. temporalis, sowie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren aufgrund dessen überlegen (Dejaco et al., 2018).

Laborchemische Parameter stellen neben der klinischen Symptomatik einen entscheidenden Faktor in der Diagnostik der RZA und der PMR dar. Ein Laborwert, welcher mit ausreichender Spezifität und Sensitivität zwischen der RZA und der PMR unterscheidet, ist bisher nicht identifiziert worden. In einer Studie erwies sich Angiopoeitin-2 als wegweisender Laborparameter, welcher außerhalb von Studien bisher jedoch nicht routinemäßig untersucht wird (van Sleen et al., 2020). Ein relevanter und gängiger Parameter in der laborchemischen Diagnostik ist das CRP. In einer Studie von Kermani et al. zeigte sich die Bestimmung des CRP gegenüber der Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) überlegen, sodass das CRP gegenwärtig den wichtigsten laborchemischen Parameter in der Diagnostik von RZA und PMR darstellt (Kermani et al., 2012). Ein Cut-off Wert für das CRP, um aussagekräftig zwischen Patienten/-innen mit isolierter PMR und Patienten/-innen mit zusätzlich vorliegender RZA zu unterscheiden, ist bisher nicht untersucht worden.

Das Ziel dieser prospektiven Kohortenstudie war die Untersuchung der Prävalenz der RZA bei neu diagnostizierten Patienten/-innen mit PMR. Hierzu wurden Patienten/-innen mit neudiagnostizierter PMR mittels Ultraschall auf das gleichzeitige Vorliegen einer RZA hin untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt wurde in dieser Studie auf die Ultraschalluntersuchungen gelegt. Zudem erfolgte anhand der erhobenen CRP-Werte der

Patienten/-innen eine Definition eines Cut-off Wertes für das CRP, um diagnostisch zwischen der PMR und einem parallelen Vorliegen der RZA zu unterscheiden.

Hieraus ergab sich folgende Fragestellung: Wie hoch ist die Prävalenz der RZA in einer Kohorte neu diagnostizierter Patienten/-innen mit PMR, und welcher Cut-off Wert für das CRP kann durch Kombination mit Ultraschallbefunden und klinischer Symptomatik diagnostisch sinnvoll zwischen Patienten/-innen mit PMR und Patienten/-innen mit einer parallel vorliegenden RZA unterscheiden?

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patienten/-innenkollektiv

In der Zeit zwischen dem 01. Oktober 2018 und dem 31. Januar 2021 wurden alle Patienten/-innen mit der Verdachtsdiagnose einer PMR, welche sich in der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn vorstellten, auf das Erfüllen der Einschlusskriterien für die Studie geprüft. Die Einschlusskriterien umfassten ein Alter von mindestens 50 Jahren, erhöhte CRP-Werte ($>5\text{mg/l}$), sowie eine maximale vorausgegangene medikamentöse Therapie mit GK von weniger als sieben Tagen. Eine Obergrenze für die Gesamtdosis der GK wurde im Rahmen der Studie nicht festgelegt. Wenn diese Einschlusskriterien erfüllt waren, erfolgte nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Patienten/-innen der Einschluss in die Studie. Die Studie wurde vor Beginn durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonns begutachtet und genehmigt (Nummer des Ethikvotums: 097/18).

Die Prüfung der Einschlusskriterien sowie der Studieneinschluss der Patienten/-innen erfolgte hauptsächlich durch die Doktorandin unter Supervision der an der Universitätsklinik Bonn tätigen Rheumatologen Univ.-Prof. Dr. med. MUDr. Valentin Schäfer und Dr. med. Pantelis Karakostas.

Die Diagnosestellung der PMR wurde durch einen der o.g. Rheumatologen mit langjähriger klinischer Erfahrung (V. Schäfer oder P. Karakostas) in Zusammenschau der vorab durch die Doktorandin erhobenen klinischen und laborchemischen Parameter sowie nach ausführlicher Ultraschalluntersuchung der Hüft- und Schultergelenke gestellt.

Die Klassifikation der PMR erfolgte anhand Kriterien der EULAR und des American College of Rheumatology (ACR) von 2012 (Dasgupta et al., 2012).

Alle Patienten/-innen wurden zudem auf das Vorliegen einer RZA hin untersucht. Die Diagnose der RZA wurde ebenfalls anhand klinischer Symptomatik, laborchemischer Parameter sowie anhand ausführlicher Ultraschalluntersuchungen der typischerweise bei der RZA befallenen Gefäßen gestellt, wenn die jeweiligen gemessenen Intima-Media-Dicken (IMD) der Gefäße über den aktuell publizierten Cut-off Werten für RZA lagen und die OMERACT Kriterien für akute RZA erfüllt waren (Ješe et al., 2021; Schäfer et al., 2017; Schäfer et al., 2021).

1.2.2 Klinische Parameter

Bei allen Patienten/-innen wurden die typischen klinischen Symptome der PMR anhand der EULAR/ACR-Kriterien (Dasgupta et al., 2012) sowie die typischen klinischen Symptome der RZA abgefragt. Zudem wurden demographische Daten, Vorbehandlungen (Menge und Dauer) mit GK, sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen erhoben. Es wurden die laborchemischen Parameter CRP, Leukozyten, Hämoglobinwert und Thrombozyten, sowie Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide (CCP-AK) erfasst. Auf eine Bestimmung der BSG wurde aufgrund der reduzierten Aussagekraft im Vergleich zur CRP-Bestimmung verzichtet (Kermani et al., 2012). Die detaillierte Auflistung der erhobenen demographischen Parameter und der klinischen Symptome sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Die Erhebung und Verarbeitung der klinischen Parameter erfolgte durch die Doktorandin.

Anhand der gestellten Diagnosen erfolgte dann eine Aufteilung der Kohorte in zwei Gruppen.

Die erste Gruppe bestand aus Patienten/-innen mit der Diagnose einer PMR (PMR-Gruppe). Die zweite Gruppe wurde aus den Patienten/-innen gebildet, bei denen zusätzlich zu der PMR auch eine RZA diagnostiziert wurde (RZA-Gruppe). Zwischen den beiden Gruppen wurden die demographischen und klinischen Parameter sowie die Ultraschallbefunde verglichen.

Patienten/-innen ohne RZA-typische Symptome, welche in den Ultraschalluntersuchungen erhöhte IMD aufwiesen, wurden in die Gruppe der RZA-Gruppe eingeschlossen.

Sechs Monate nach Studieneinschluss erfolgte eine erneute Reevaluation der Diagnose bei allen Patienten/-innen.

Der Studieneinschluss der Patienten/-innen erfolgte gemäß den Vorgaben der Deklaration von Helsinki und wurde durch das Ethik-Komitee der Universitätsklinik Bonn überprüft und genehmigt.

1.2.3 Ultraschalluntersuchungen

Alle Patienten/-innen erhielten ausführliche muskuloskelettale Ultraschalluntersuchungen sowie eine Ultraschalluntersuchung der typischerweise von der RZA befallenen Gefäße am Tag des Studieneinschlusses (Ješe et al., 2021; Schäfer et al., 2017). Die Ultraschalluntersuchungen wurden größtenteils von der Doktorandin durchgeführt und von den an der Studie beteiligten Rheumatologen supervidiert und validiert.

Bei allen Studienpatienten/-innen erfolgten Ultraschalluntersuchungen der Schulter- und der Hüftgelenke. Die Schultergelenke wurden hierbei auf das Vorliegen eines Ergusses um die Bizepssehne sowie eines Ergusses im Glenohumeralgelenk hin untersucht. Die Hüftgelenke wurden auf einen Erguss um den Trochanter major sowie eines Hüftgelenksergusses hin untersucht.

Die Untersuchung der Bizepssehne wurde in longitudinaler und transversaler Schnittebene durchgeführt, während die Untersuchung des Glenohumeralgelenks aufgrund besserer Darstellbarkeit ausschließlich in transversaler Ausrichtung erfolgte. Die Untersuchung des Hüftgelenksergusses und des Ergusses um den Trochanter major wurde in longitudinaler Ausrichtung durchgeführt.

Bei allen Patienten/-innen erfolgte zudem die jeweils beidseitige Ultraschalluntersuchung der Arteria axillaris, Arteria carotis communis, Arteria vertebralis, Arteria temporalis communis mit ihren Ästen, dem Ramus frontalis und parietalis sowie der Arteria facialis.

Für jedes Gefäß wurde die jeweilige IMD erhoben. Die Bestimmung der IMD erfolgte jeweils im B-Modus des Ultraschallbildes an der jeweils breitesten Stelle und wurde an der distal zur Ultraschallsonde liegenden Gefäßwand durch eine Messung von Beginn der Media bis zur lumennahen Intima in rechtwinkliger Ausrichtung zur Gefäßwand erhoben.

Die Gefäße wurden positiv für RZA klassifiziert, wenn die IMD-Werte die entsprechenden Cut-off Werte für RZA überschritten (Ješe et al., 2021; Schäfer et al., 2017). Ferner wurden die OMERACT-Ultraschall-Kriterien für akute RZA für alle Patienten/-innen geprüft (Schäfer et al., 2021).

Die Ultraschalluntersuchungen der Schulter- und Hüftgelenke sowie die Untersuchungen der großen Gefäße (A. axillaris, A. vertebralis und A. carotis communis) wurden mithilfe einer linearen Ultraschallsonde mit einem Frequenzbereich zwischen 6 und 15 Megahertz (MHz) durchgeführt. Die A. temporalis communis, A. temporalis parietalis und frontalis wurden mit einer Ultraschallsonde mit einem Frequenzbereich zwischen 8 und 18 mHz untersucht. Für alle Ultraschalluntersuchungen dieser Arbeit wurde ein Ultraschallgerät des Typs GE Logiq S8 XDclear mit der Software-Version R3 aus 2018 verwendet. Um eine bestmögliche Darstellbarkeit zu erreichen, erfolgte keine vorab definierte Voreinstellung der Ultraschallparameter, sondern die Einstellung erfolgte individuell ausgerichtet auf jeden Patienten/-in um eine bestmögliche Darstellbarkeit zu erreichen.

1.2.4 Statistische Analyse

Für alle quantitativen Datensätze der vorliegenden Studie wurden jeweils Durchschnittswerte, Standardabweichung und Spannweite berechnet und analysiert. Bei den kategorialen Datensätzen wurde zur Auswertung der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Bei nicht nominalverteilten Daten erfolgte die Testung mittels Mann-Whitney-U Test, bei metrischen Datensätzen wurde mittels t-Test analysiert.

Hinsichtlich der Signifikanztestung wurde das Signifikanzniveau -wie für die meisten wissenschaftlichen Arbeiten gängig- auf $p < 0,05$ festgelegt. Zur Evaluation der Diskriminierungsfähigkeit der jeweiligen Parameter erfolgten Receiver Operating Characteristics-Analysen (ROC-Analysen) Für alle statistischen Auswertungen der

vorliegenden Arbeit wurde die Software SPSS (Version 26 (IBM)) sowie R, Version 4.0.3 verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte durch eine in die Studie involvierte Statistikerin (Charlotte Behning) des Institutes für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn.

Die statistische Auswertung erfolgte nach einem durch die Doktorandin erstellten statistischen Analyseplan und der Erhebung und Aufbereitung der Daten durch die Doktorandin.

1.3 Ergebnisse

Insgesamt 117 für die Studie geeigneten Patienten/-innen stellten sich in o.g. Zeitraum in der Rheumatologischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn vor. Hiervon erfüllten 60 Patienten/-innen die Einschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Abbildung 1 zeigt den Einschlussprozess anhand eines an die CONSORT-Richtlinien angelehnten Flussdiagramms auf (Schulz et al., 2010) Bei 28 Patienten/-innen wurde neben der PMR auch eine RZA diagnostiziert. Hieraus ergab sich demzufolge eine Prävalenz der RZA bei neudiagnostizierten PMR-Patienten/-innen von 46%. Bei einem Patienten aus der PMR-Gruppe trat einen Monat nach Studieneinschluss eine RZA auf. Bei allen anderen Patienten/-innen erfolgte keine Änderung in der Diagnose innerhalb der ersten sechs Monate nach Studieneinschluss.

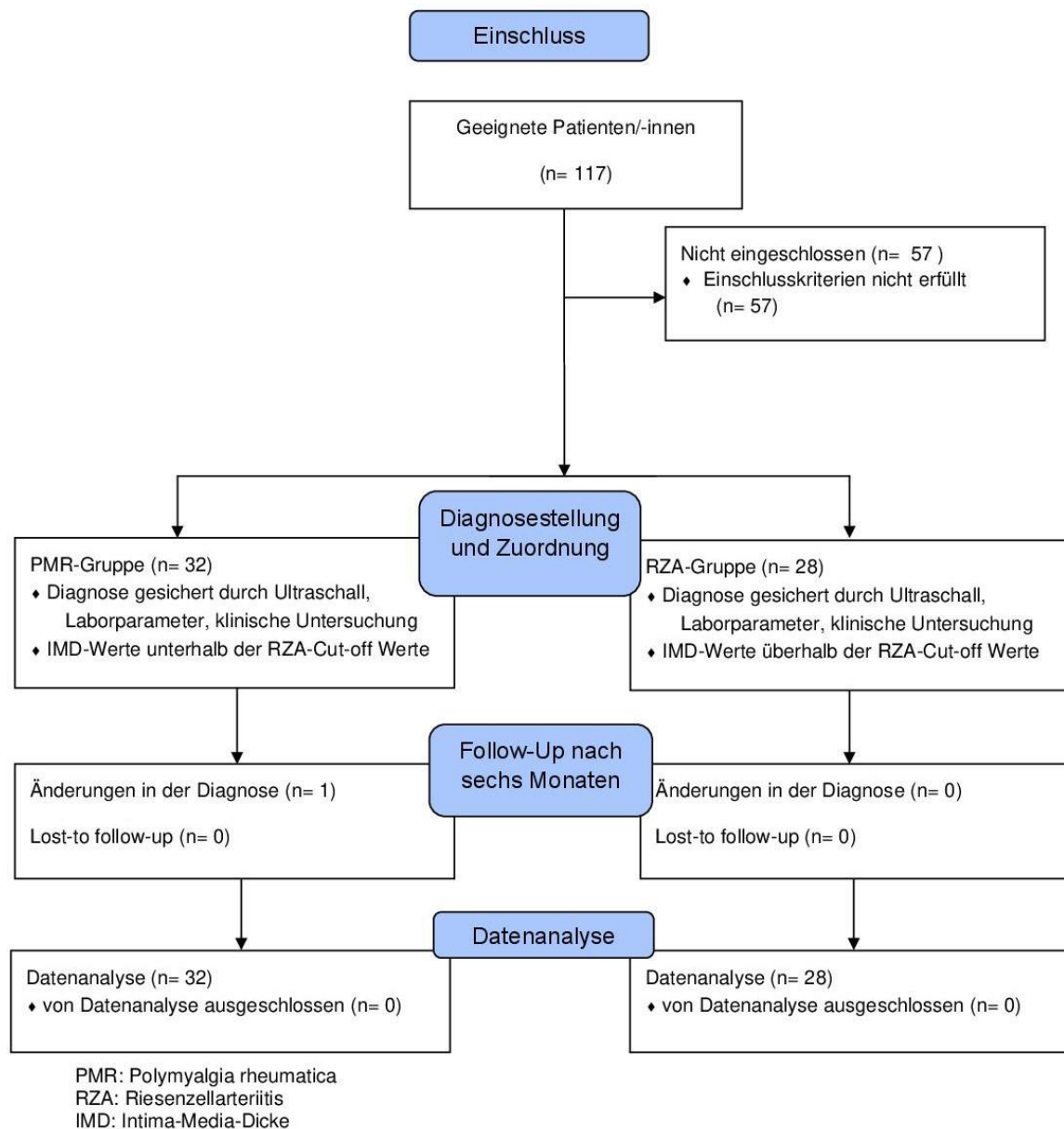


Abb. 1: Flussdiagramm des Einschlussprozesses anhand der CONSORT-Richtlinien (Schulz et al., 2010)

Eine detaillierte Übersicht über die Unterschiede der demographischen und klinischen Parameter und den Vergleich zwischen beiden Gruppen zeigt Tabelle 1. Zusammenfassend zeigten sich die Patienten/-innen in der RZA-Gruppe signifikant älter; ferner zeigte sich eine signifikant höhere Gesamtdosis der GK-Einnahme in der RZA-Gruppe, welche sich auf die in der RZA-Gruppe häufig begonnene GK-Stoßtherapie

zurückführen ließ. Zusätzlich hervorzuheben ist ebenfalls, dass in der RZA-Gruppe 13 Patienten/-innen keine klinischen RZA-Symptome zeigten und die Diagnose der RZA anhand laborchemischer Parameter und der Ultraschalluntersuchungen der Gefäße gesichert wurde.

In der RZA-Gruppe zeigten sich signifikant höhere CRP-Werte ($p=0,02$). Ein Cut-Off Wert von 26,5 mg/l unterschied mit einer Sensitivität von 66 % und einer Spezifität von 73 % zwischen den Patienten/-innen mit isolierter PMR und Patienten/-innen mit PMR und RZA.

Tab. 1: Klinische und demographische Parameter der Studienkohorte, übersetzt, übernommen und angepasst aus Burg et al., 2023

	PMR-Gruppe (n=32)	RZA-Gruppe (n=28)	p-Wert
Demographische Daten			
Alter (Jahre), $\pm$ SD	69 ($\pm$ 9,9)	74 ($\pm$ 8,4)	0,03
Weibliche Patienten/-innen, Anteil in %	20 (62,5 %)	11 (39,3 %)	0,12
Durchschn. Symptombdauer (Wochen), $\pm$ SD	9,5 ($\pm$ 9,3)	16,4 (17,9)	0,08
Durchschn. Dauer GK Einnahme (Tage), $\pm$ SD	1,43 ($\pm$ 2,16)	0,4 (1,06)	0,05
Durchschn. GK Dosis (mg), $\pm$ SD	17,2 ($\pm$ 45,4)	81,8 ($\pm$ 226)	0,14
Laborparameter			
Durschn. Leukozytenzahl, $10^3/\mu\text{l}$, $\pm$ SD	9,89 ($\pm$ 2,5)	9,22 ($\pm$ 3,0)	0,38
Durchschn. Thrombozytenzahl, $10^3/\mu\text{l}$, $\pm$ SD	349 ($\pm$ 123)	321 ($\pm$ 103)	0,37
Durschn. Hämoglobin, mg/dl, $\pm$ SD	12,6 ($\pm$ 1,5)	12,3 ($\pm$ 1,5)	0,55
Durschn. C-reaktives Protein, mg/l, $\pm$ SD	29,5 ($\pm$ 31,6)	53,8 ($\pm$ 42,3)	0,02

PMR: Polymyalgia rheumatica

RZA: Riesenzellarteriitis

SD: Standardabweichung

GK: Glukokortikoide

Tab. 2: Spezifische und allgemeine Symptome der Studienkohorte, übersetzt, übernommen und angepasst aus Burg et al., 2023

	PMR-Gruppe (n=32)	RZA-Gruppe (n=28)	p-Wert
Allgemeinsymptome			
Fieber, Anteil in %	0 (0%)	2 (7%)	0,41
Nachtschweiß, Anteil in %	5 (15,6%)	5 (17,9%)	1
Gewichtsverlust, Anteil in %	6 (18,8%)	5 (17,9%)	1
Fatigue, Anteil in %	1 (3,1 %)	4 (14,3%)	0,17
PMR-spezifische Symptome			
Morgensteifigkeit, Anteil in %	31 (97 %)	23 (82 %)	0,08
Hüftgürtelschmerzen, Anteil in %	32 (100%)	27 (96 %)	0,47
Fehlende Beschwerden anderer Gelenke außer Schulter und Hüfte, Anteil in %	31 (97 %)	28 (100 %)	1
Fehlen von RF und Anti-CCP-AK, Anteil in %	31 (97 %)	27 (96%)	1
RZA-spezifische Symptome			
Sehstörungen	1 (4 %)	7 (25%)	0,07
Temporale Kopfschmerzen	3 (9 %)	10 (36 %)	0,03
Kieferschmerzen	3 (9 %)	10 (36 %)	0,11
Schläfenempfindlichkeit	0 (0%)	1 (4 %)	0,09

PMR: Polymyalgia rheumatica

RZA: Riesenzellarteriitis

RF: Rheumafaktoren

Anti-CCP-AK: Antikörper gegen citrulliniertes Peptid

Sehstörungen: Amaurosis, Doppelbilder, Visusverlust, Verschwommensehen

In den Ultraschalluntersuchungen zeigte sich in der PMR-Gruppe eine höhere Anzahl an Gelenkergüssen um die Bizepssehne und im Glenohumeralgelenk, die Unterschiede stellten sich jedoch nicht als signifikant dar. In der RZA-Gruppe waren die durchschnittlichen Gelenkergüsse größer als in der PMR-Gruppe, jedoch zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede, außer für die Größe des Hüftgelenksergusses, welcher in der RZA-Gruppe signifikant größer war. Tabelle 3 zeigt die Befunde der muskuloskelettalen Ultraschalluntersuchungen und Abbildung 2 und 3 zeigen beispielhafte Darstellungen des muskuloskelettalen Ultraschalls.

Tab. 3: Ultraschallbefunde der Schulter- und Hüftgelenke in Größe und Häufigkeit mit Unterschieden nach Gruppe, übersetzt, übernommen und angepasst aus der Originalpublikation von Burg et al., 2023

	PMR-Gruppe (n=32)	RZA-Gruppe (n=28)	p-Wert
Durchschnittliche Größe der Gelenkergüsse in Hüft- und Schultergelenk mit Standardabweichung ($\pm$SD)			
Erguss um die Bizepssehne, longitudinale Ausrichtung in cm ²	0,161 ($\pm$ 0,11)	0,266 ($\pm$ 0,24)	0,07
Erguss um die Bizepssehne, transversale Ausrichtung in cm ²	0,13 ($\pm$ 0,09)	0,17 ($\pm$ 0,13)	0,18
glenohumeraler Erguss, transversale Ausrichtung in cm ²	0,18 ($\pm$ 0,15)	0,32 ($\pm$ 0,43)	0,16
Erguss um den Trochanter major, longitudinale Ausrichtung in cm ²	0,14 ($\pm$ 0,34)	0,11 ($\pm$ 0,30)	0,59
Hüftgelenkserguss, longitudinale Ausrichtung cm ²	0,11 ($\pm$ 0,10)	0,23 ($\pm$ 0,29)	0,04
Anzahl der Patienten/-innen je Gruppe mit Gelenkergüssen, Anteil in %			
Erguss um die Bizepssehne	28 (88 %)	21 (75 %)	0,61
Glenohumeraler Erguss	29 (91 %)	23 (82 %)	1
Erguss um den Trochanter major	5 (15 %)	6 (21 %)	1
Intraartikulärer Hüftgelenkserguss	31 (97 %)	26 (93 %)	0,60

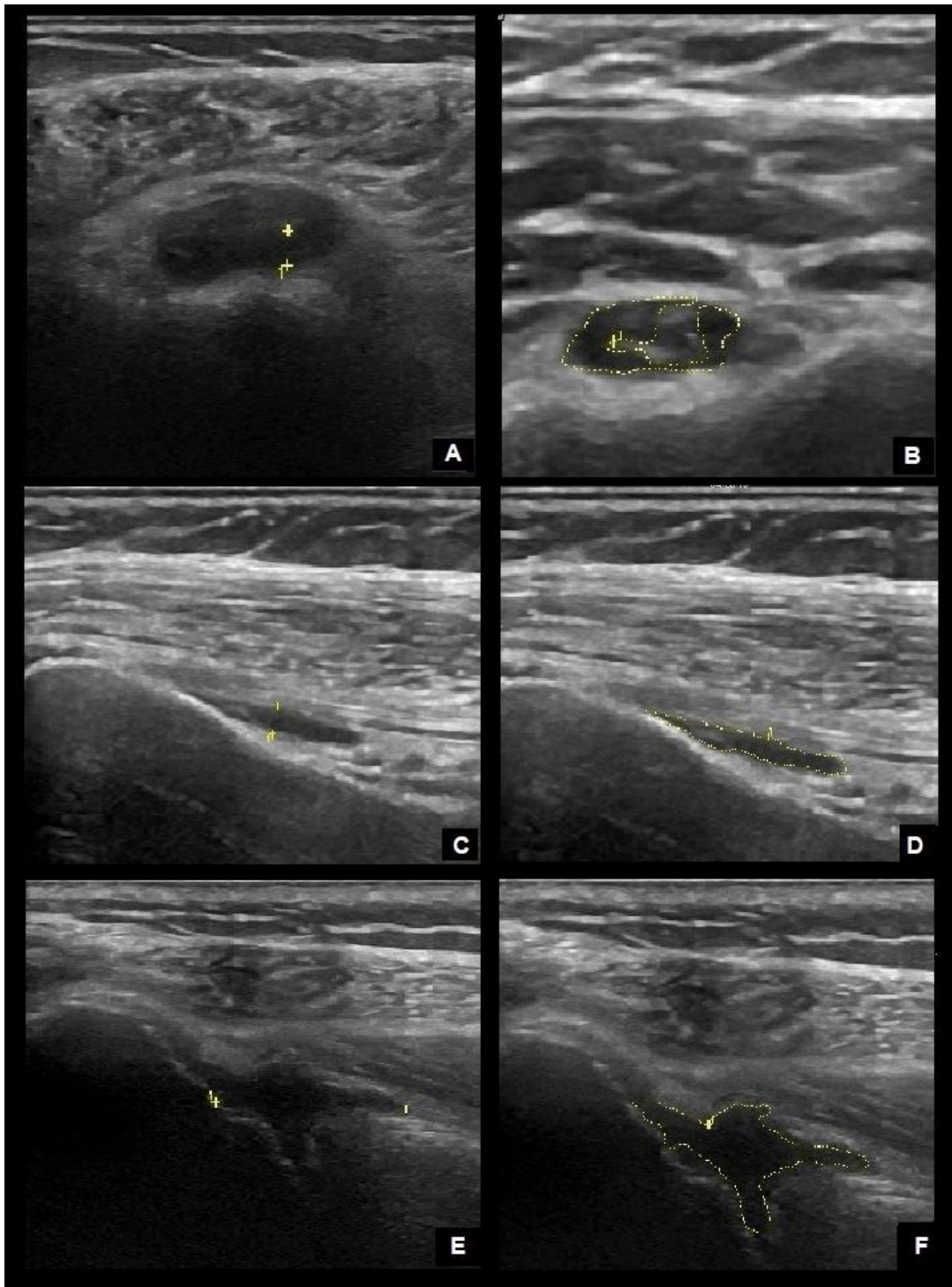


Abb.2: Beispielhafte Darstellung der Ultraschallbefunde eines Schultergelenks, modifiziert, übersetzt und übernommen aus der Originalpublikation von Burg et al., 2023: Erguss um die Bizepssehne im transversalen Schnitt mit Messung an der breitesten Stelle (A), Gesamtfläche (B) sowie in longitudinalem Schnitt mit Messung an der breitesten Stelle (C) und Gesamtfläche (D) und glenohumeraler Erguss mit Messung an der breitesten Stelle (E) und Gesamtfläche (F)

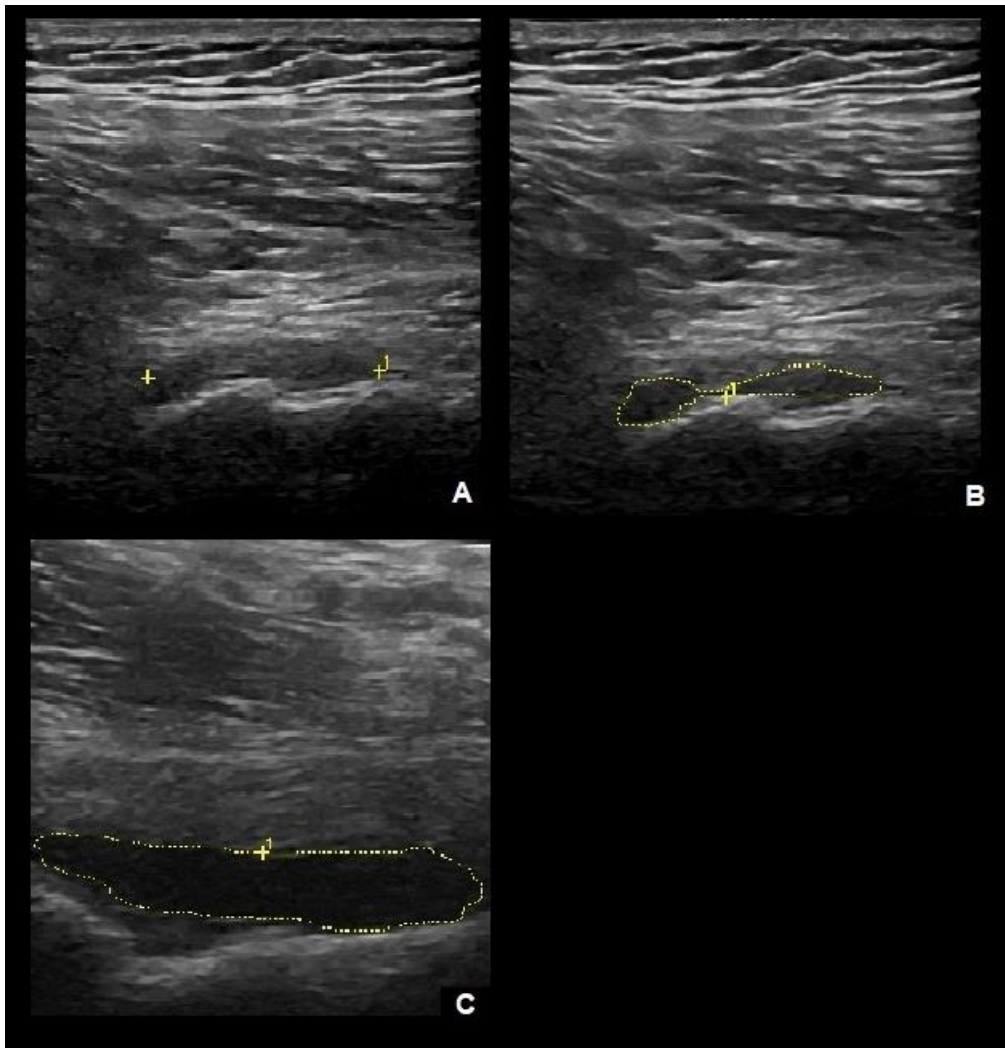


Abb 3: Beispielhafte Darstellung der Ultraschallbefunde eines Hüftgelenks, modifiziert, übersetzt und übernommen aus der Originalpublikation von Burg et al. 2023, mit Darstellung des Ergusses um den Trochanter major und Messung des Ergusses an der breitesten Stelle (A) sowie der Gesamtfläche (B) und Darstellung eines Hüftgelenkergusses mit Messung der Gesamtfläche (C)

In der RZA-Gruppe fanden sich durchschnittlich 8,6 als pathologisch klassifizierte Gefäße (SD $\pm 3,1$). In der PMR-Gruppe zeigten sich keine als pathologisch klassifizierten Gefäße. In 82 % der Patienten/-innen zeigte sich eine Pathologie der A. axillaris, in 71 % stellte sich die A. temporalis pathologisch dar. Bei jedem der Patienten/-innen der RZA-Gruppe waren entweder die A. temporalis oder A. axillaris oder beide Arterien als pathologisch einzustufen. Tabelle 4 stellt die Häufigkeiten der als pathologisch klassifizierten Gefäße in der RZA-Gruppe dar.

Tab.4: Häufigkeiten des Gefäßbefalls in der RZA-Gruppe, übersetzt, übernommen und modifiziert aus der Originalpublikation von Burg et al., 2023

A. axillaris	23 (82 %)
A. carotis	24 (86 %)
A. vertebralis	13 (46 %)
A. temporalis communis	20 (71 %)
Ramus frontalis der A. temporalis	21 (75 %)
Ramus parietalis der A. temporalis	22 (78 %)
A. facialis	19 (68 %)

1.4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Erhebung der Prävalenz der RZA bei neu diagnostizierten Patienten/-innen mit PMR, welche in dieser Kohorte bei 46 % lag. Aufgrund der angewendeten Einschlusskriterien mit Begrenzung der maximalen Dauer der GK-Einnahme ist von einem geringen Effekt der GK auf die Ultraschallbefunde auszugehen. Andere Studien zeigten eine deutliche Veränderung der Befunde nach einer GK-Einnahme von mehr als sieben Tagen (Bosch et al., 2021). In unserer Kohorte lag die durchschnittliche Dauer der Steroideinnahme bei 1,4 Tagen in der PMR-Gruppe und 0,4 Tagen in der RZA-Gruppe, damit also deutlich darunter. Zudem wurden viele GK-naive Patienten/-innen in die Studie eingeschlossen.

Diverse andere, meist retrospektive Studien zeigten eine Prävalenz der RZA bei PMR zwischen 14 % und 50 % (Camellino et al., 2022; Moosig et al., 2004; Prieto-Peña et al., 2019; Schmidt und Gromnica-Ihle, 2002; Yamashita et al., 2012). Die wesentlichen Unterschiede der anderen Studien ergaben sich aus dem retrospektiven Design sowie der unterschiedlichen bildgebenden Methoden. In der Literatur finden sich zumeist Studien, im Rahmen derer eine Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgte, wobei bei diesen bildgebenden Verfahren die diagnostische Aussagekraft zur Identifikation einer RZA verglichen zur

Bildgebung mittels Ultraschalls deutlich niedriger liegt (Chrysidis et al., 2018; Duftner et al., 2018). Gemäß der aktuellen EULAR/ACR-Empfehlungen (Dejaco et al., 2018) stellt der Ultraschall die Bildgebung der ersten Wahl in der Diagnostik der RZA dar. Ferner wurde in den vorliegenden Studien ein retrospektives Design angewandt, eine prospektive Kohortenstudie wurde neben unserer Studie bisher nicht publiziert. Darüber hinaus erfolgte die Untersuchung nach einem parallelen Vorliegen der RZA in diesen Studien nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der PMR, sondern es wurde das klinische Auftreten während eines definierten retrospektiven Beobachtungszeitraums evaluiert. Aufgrund dieser Unterschiede lassen sich die bisher publizierten Studien nur eingeschränkt mit der vorliegenden Arbeit vergleichen.

Bei der muskuloskelettalen Ultraschalluntersuchung zeigten sich Ergüsse in den Schulter- und Hüftgelenken in beiden Gruppen, wobei sich die Ergüsse in der RZA-Gruppe größer darstellten, während sich in der PMR-Gruppe eine durchschnittlich höhere Anzahl an Ergüssen zeigte. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der höheren inflammatorischen Aktivität bei gleichzeitigem Vorliegen einer RZA liegen, was eine Studie von González-Gay zeigte (González-Gay et al., 1998).

Bei jedem der Patienten/-innen in der RZA-Gruppe stellte sich entweder die A. axillaris oder die A. temporalis communis mit RZA-typischen Veränderungen dar; bei einem Großteil der Kohorte zeigten sich beide Gefäße befallen. Die bisherige Literatur identifiziert diese beiden Gefäße als die bei RZA am häufigsten befallenen (Ješe et al., 2021; Schäfer et al., 2017). Bei keinem Patienten/-in der RZA-Gruppe zeigte sich ein diese Gefäße aussparendes Befallsmuster der RZA. Für die klinische Praxis lässt sich hieraus ableiten, dass bereits die Ultraschalluntersuchung von nur der A. axillaris und der A. temporalis communis eine hohe Aussagekraft hinsichtlich des Vorliegens einer RZA bei PMR-Patienten/-innen hat.

In unserer Studie fiel eine höhere Anzahl an Patienten/-innen in der RZA-Gruppe auf, welche wenige bis gar keine klinischen typischen RZA-Symptome aufwiesen. 78% der Patienten/-innen der RZA-Gruppe gaben zwei oder weniger RZA-typische Symptome an, bei 46% der Patienten/-innen in dieser Gruppe lagen überhaupt keine RZA-typischen Symptome vor, sodass von einer hohen Rate an subklinischen RZA-Manifestationen

auszugehen ist. Im Rahmen unserer Studie wurden alle Patienten/-innen, welche Auffälligkeiten in den Ultraschalluntersuchungen der Gefäße zeigten, in die RZA-Gruppe eingeschlossen, da von einem Vorliegen einer subklinischen, asymptomatischen RZA ausgegangen wurde. Dieses Vorgehen könnte einen Einfluss auf die in unserer Studie festgestellte verhältnismäßig hohe Prävalenz der RZA gehabt haben. Da jedoch nach dem Studieneinschluss nur einer der PMR-Patienten/-innen eine zusätzliche RZA entwickelte, ist davon auszugehen, dass mit diesem Vorgehen bereits ein Großteil der Patienten/-innen, bei denen eine symptomatische RZA aufgetreten wäre, vorab identifiziert werden konnte. Für die klinische Praxis lässt sich demzufolge ableiten, dass durch dieses Vorgehen das Risiko des Auftretens von Komplikationen, welche mit einer verspäteten Diagnose der RZA einhergehen können (beispielsweise Sehstörungen bis hin zum permanenten Visusverlust), reduziert werden können. Mit diesem Procedere der Eingruppierung asymptomatischer RZA-Patienten/-innen in die RZA-Gruppe richteten wir unser Vorgehen in der vorliegenden Arbeit nach der klinischen Studie zu Tocilizumab aus (Tuckwell et al., 2017), in welchem ebenfalls eine Eingruppierung der Patienten/-innen mit asymptomatischer, aber im Ultraschall nachgewiesener RZA in die RZA-Gruppe erfolgte. Inwiefern der durch uns verfolgte Ansatz sich als überlegen im Vergleich zur Behandlung lediglich auch klinisch symptomatischer RZA erweist, sollte in einer prospektiven, randomisierten Studie eruiert werden (Clifford und Cohen Tervaert, 2021; Hernández-Rodríguez et al., 2007; Liozon et al., 2018). Bei der vorliegenden Arbeit wäre durch ein alternatives Vorgehen mit Eingruppierung von nur klinisch symptomatischer RZA jedoch bei 28 Patienten/-innen der RZA-Gruppe keine Diagnose einer RZA erfolgt und folglich auch keine entsprechende Therapie eingeleitet worden, was das potenzielle Risiko von schweren Komplikationen möglicherweise erhöht hätte (Hernández-Rodríguez et al., 2007; Liozon et al., 2018). Insgesamt unterstreicht dies nochmals die diagnostische Relevanz des Ultraschalls in der Diagnostik der RZA.

Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt ist, dass auch in der PMR-Gruppe einige Patienten/-innen RZA-Symptome aufwiesen, jedoch aufgrund der fehlenden Ultraschallbefunde nicht in die RZA-Gruppe eingruppiert wurden. Für die vorliegende Arbeit wurde dieses Procedere gewählt, da klinische RZA-Symptome ohne korrelierende Ultraschalluntersuchungen als zu unspezifisch für eine korrekte Diagnosestellung im

Rahmen der Studie gewertet wurden. In der gesamten Diagnostik erfolgte eine Zusammenschau klinischer und laborchemischer Parameter sowie der erhobenen Ultraschallbefunde, jedoch wurde hinsichtlich der diagnostischen Relevanz ein erhöhter Fokus auf die Ultraschallbefunde gelegt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Cut-off Wert für das CRP festgelegt, welcher mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zwischen Patienten/-innen mit PMR und Patienten/-innen mit PMR und RZA unterschied. Gegenwärtig wurden noch keine Laborparameter identifiziert, welche sicher zwischen einer RZA und PMR unterscheiden können. Eine Studie von Van Sleen et al., 2020, untersuchte Angiopoetin-2 als möglichen Biomarker, in der klinischen Praxis ist dieser Wert jedoch aufgrund der geringen allgemeinen Verfügbarkeit entsprechender Untersuchungen als nachrangig zu betrachten. Bei der Evaluation des CRP ist die relativ geringe klinische Spezifität des CRP für die RZA zu beachten, da im klinischen Alltag diverse Gründe für eine CRP-Erhöhung neben einem Vorliegen einer RZA bestehen können. Während die Spezifität und Sensitivität dieses Cut-Offs eine diagnostische Unterscheidung allein anhand des CRP-Wertes nicht zulassen, wurde jedoch doch ein weiterer wichtiger Parameter identifiziert, welcher gemeinsam mit klinischer Symptomatik und Ultraschallbefunden die diagnostische Aussagekraft verbessern kann.

Limitierende Faktoren der vorliegenden Arbeit liegen in der verhältnismäßig kleinen Kohortengröße, wobei die Kohorte insgesamt dennoch als repräsentativ gewertet werden kann, insbesondere angesichts des prospektiven Studiendesigns. Ferner muss eine mögliche Beeinflussung aufgrund der Rekrutierung der Patienten/-innen über die rheumatologische Ambulanz der Universitätsklinik berücksichtigt werden, da aufgrund dessen möglicherweise eine verhältnismäßig höhere Anzahl an PMR-Patienten/-innen mit zusätzlich bestehender RZA bestanden haben könnte. Da jedoch ein Teil der Patienten/-innen auch über niedergelassene Rheumatologen/-innen oder Hausärzte/-innen überwiesen wurde, ist diese Beeinflussung als nachrangig zu erachten.

1.5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation der Prävalenz der Riesenzellarteriitis bei neu diagnostizierten Patienten/-innen mit Polymyalgia rheumatica. In dieser Kohorte lag die Prävalenz bei 46 %.

Zudem wurde ein Cut-off Wert für das c-reaktive Protein von 26,5 mg/l festgelegt, welcher in Zusammenschau von klinischen Parametern und Ultraschallbefunden sinnvoll zwischen Patienten/-innen mit PMR und Patienten/innen mit Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis unterscheiden kann. Es zeigten sich größere Gelenkergüsse bei Patienten/-innen mit zusätzlich vorliegender Riesenzellarteriitis, während die Zahl der befallenen Gelenke bei den Patienten/-innen mit isolierter Polymyalgia rheumatica höher war.

Bei einem relevanten Teil der Riesenzellarteriitis-Gruppe wäre ohne die Ultraschalluntersuchung keine Diagnose einer Riesenzellarteriitis erfolgt. Dies unterstreicht den diagnostischen Benefit, der sich aus einer Ultraschalluntersuchung der Gefäße bei allen neudiagnostizierten Polymyalgia rheumatica-Patienten/-innen ergibt. Bei allen Patienten/-innen der Riesenzellarteriitis-Gruppe waren die Arteria axillaris und/oder die Arteria temporalis als pathologisch klassifiziert worden. Für die klinische Praxis lässt sich hieraus eine Empfehlung zur systematisierten Ultraschalluntersuchung mindestens dieser beiden Gefäße ableiten, um die Detektionsrate einer möglicherweise subklinischen Riesenzellarteriitis zu erhöhen und entsprechende Therapien einzuleiten und Komplikationen zu vermeiden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, Schlüter KD, Pregartner G, Schäfer VS. Ultrasound for diagnosis and follow-up of chronic axillary vasculitis in patients with long-standing giant cell arteritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2021; 13: 1759720X21998505

Camellino D, Cimmino MA. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51: 77–86

Camellino D, Paparo F, Morbelli SD, Pesce G, Bauckneht M, Bagnasco M, Cutolo M, Sambuceti G, Cimmino MA. Clinical and FDG-PET/CT correlates in patients with polymyalgia rheumatica. *Clinical and experimental rheumatology* 2022; 40: 78–85

Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C, Schäfer VS, Ramiro S, Carrara G, Scirè CA, Hocevar A, Diamantopoulos AP, Iagnocco A, Mukhtyar C, Ponte C, Naredo E, Miguel E de, Bruyn GA, Warrington KJ, Terslev L, Milchert M, D'Agostino MA, Koster MJ, Rastalsky N, Hanova P, Macchioni P, Kermani TA, Lorenzen T, Døhn UM, Fredberg U, Hartung W, Dasgupta B, Schmidt WA. Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. *RMD Open* 2018; 4: e000598

Clifford AH, Cohen Tervaert JW. Cardiovascular events and the role of accelerated atherosclerosis in systemic vasculitis. *Atherosclerosis* 2021; 325: 8–15

Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, Bachta A, Dejaco C, Duftner C, Jensen HS, Duhaut P, Poór G, Kaposi NP, Mandl P, Balint PV, Schmidt Z, Iagnocco A, Nannini C, Cantini F, Macchioni P, Pipitone N, Amo MD, Espígol-Frigolé G, Cid MC, Martínez-Taboada VM, Nordborg E, Direskeneli H, Aydin SZ, Ahmed K, Hazleman B, Silverman B, Pease C, Wakefield RJ, Luqmani R, Abril A, Michet CJ, Marcus R, Gonter NJ, Maz M, Carter RE, Crowson CS, Matteson EL. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71: 484–492

Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 578–592

Dejaco C, Duftner C, Dasgupta B, Matteson EL, Schirmer M. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: management of two diseases of the elderly. *Aging Health* 2011; 7: 633–645

Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, Brouwer E, Cimmino MA, Clark E, Dasgupta B, Diamantopoulos AP, Direskeneli H, Iagnocco A, Klink T, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Slart RHJA, Whitlock M, Schmidt WA. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases* 2018; 77: 636–643

Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open* 2018; 4: e000612

Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, Llorca J. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1454–1461

González-Gay MA, García-Porrúa C, Vázquez-Caruncho M. Polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1998; 25: 1750–1755

González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *The Lancet* 2017; 390: 1700–1712

Henckaerts L, Gheysens O, Vanderschueren S, Goffin K, Blockmans D. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica-A prospective study of 99 patients. *Rheumatology* 2018; 57: 1908–1916

Hernández-Rodríguez J, Font C, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Sanmartí R, Cañete JD, Grau JM, Cid MC. Development of ischemic complications in patients with

giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine* 2007; 86: 233–241

Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevár A. The cut-off values for the intima-media complex thickness assessed by colour Doppler sonography in seven cranial and aortic arch arteries. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021; 60: 1346–1352

Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, Warrington KJ. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2012; 41: 866–871

Lee K-A, Kim H-S, Lee S-H, Kim H-R. Diagnostic performance of the 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica in Korean patients. *International journal of rheumatic diseases* 2020; 23: 1311–1317

Liozon E, Boysson H de, Dalmay F, Gondran G, Bezanahary H, Fauchais A-L, Ly K-H. Development of Giant Cell Arteritis after Treating Polymyalgia or Peripheral Arthritis: A Retrospective Case-control Study. *J Rheumatol* 2018; 45: 678–685

Moosig F, Czech N, Mehl C, Henze E, Zeuner RA, Kneba M, Schröder JO. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Annals of the rheumatic diseases* 2004; 63: 870–873

Mornac D de, Agard C, Hardouin J-B, Hamidou M, Connault J, Masseau A, Espitia-Thibault A, Artifoni M, Ngohou C, Perrin F, Graveleau J, Durant C, Pottier P, Néel A, Espitia O. Risk factors for symptomatic vascular events in giant cell arteritis: a study of 254 patients with large-vessel imaging at diagnosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2021; 13: 1759720X211006967

Prieto-Peña D, Martínez-Rodríguez I, Loricera J, Banzo I, Calderón-Goercke M, Calvo-Río V, González-Vela C, Corrales A, Castañeda S, Blanco R, Hernández JL, González-

Gay MÁ. Predictors of positive 18F-FDG PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019; 48: 720–727

Schäfer VS, Chrysidis S, Schmidt WA, Duftner C, Iagnocco A, Bruyn GA, Carrara G, Miguel E de, Diamantopoulos AP, Nielsen BD, Fredberg U, Hartung W, Hanova P, Hansen IT, Hocevar A, Juche A, Kermani TA, Lorenzen T, Macchioni P, Milchert M, Døhn UM, Mukhtyar C, Monti S, Ponte C, Seitz L, Scirè CA, Terslev L, Dasgupta B, Keen HI, Pineda C, Dejaco C. OMERACT definition and reliability assessment of chronic ultrasound lesions of the axillary artery in giant cell arteritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2021; 51: 951–956

Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, Krause A, Schmidt WA. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2017; 56: 1479–1483

Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica: a prospective study using colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries. *Rheumatology* 2002; 41: 46–52

Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010; 340: c332

Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Unizony SH, Stone JH. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017; 46: 657–664

van Sleen Y, Boots AMH, Abdulahad WH, Bijzet J, Sandovici M, van der Geest KSM, Brouwer E. High angiopoietin-2 levels associate with arterial inflammation and long-term glucocorticoid requirement in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2020; 59: 176–184

Warrington KJ, Matteson EL. Management guidelines and outcome measures in giant cell arteritis (GCA). *Clinical and experimental rheumatology* 2007; 25: 137–141

Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minaminoto R, Morooka M, Ito K, Kano T, Kaneko H, Takashima H, Mimoiri A. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Modern rheumatology* 2012; 22: 705–711

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Burg LC, Karakostas P, Behning C, Brossart P, Kermani TA, Schäfer VS.
Prevalence and Characteristics of Giant Cell Arteritis in Patients with Newly Diagnosed Polymyalgia Rheumatica- a Prospective Cohort Study
Ther Adv Musculoskelet Dis., 2023, Vol 15: 1-13

<https://doi.org/10.1177/1759720X221149963>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie durch Lara Clarissa Wittich (Doktorandin und Verfasserin der vorliegenden Arbeit) unter Betreuung von Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer (Doktorvater) durchgeführt.

Die Konzeption, Planung und Durchführung der Studie erfolgte zum Großteil durch mich, Lara Clarissa Wittich, in Zusammenarbeit mit und unter Supervision von Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer.

Die Erhebung und Aufarbeitung der Daten erfolgte nahezu vollständig durch mich, Lara Clarissa Wittich, unter Supervision von Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer. Die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen erfolgte ebenfalls zum größten Teil durch mich, Lara Clarissa Wittich. Wurden die Ultraschalluntersuchungen durch Dritte (Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer oder Dr. Pantelis Karakostas, Oberarzt der Rheumatologie und klinischen Immunologie) durchgeführt, erfolgte die Datenerhebung ebenfalls durch mich, Lara Clarissa Wittich. Alle weiteren in der Studie verwendeten Daten der Probanden/-innen wurden ebenfalls durch mich, Lara Clarissa Wittich erhoben. Bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchungen und der Datenerhebung wurde ich, Lara Clarissa Wittich durch Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer und Dr. Pantelis Karakostas supervidiert.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Charlotte Behning aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), nachdem durch mich, Lara Clarissa Wittich, ein umfangreicher und detaillierter Analyseplan erstellt wurde und in Absprache mit Frau Charlotte Behning und Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer die Planung der durchzuführenden Analysen erfolgte.

Die Interpretation der Daten erfolgte nahezu vollständig durch mich, Lara Clarissa Wittich in Rücksprache mit und unter Supervision durch Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer.

Die Erstfassung sowie die finale Fassung der dieser Arbeit angehängten Publikation wurde durch mich, Lara Clarissa Wittich, erstellt und durch die in der Publikation genannten Co-Autoren/-innen supervidiert und ergänzt.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. MUDr. Valentin Schäfer bedanken, der diese Studie ermöglicht hat. Für die Möglichkeit, der Durchführung dieser Studie zu diesem interessanten Thema sowie die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Ich habe mich jederzeit bestens unterstützt und betreut gefühlt und danke für das stets konstruktive Feedback. Einen besonderen Dank möchte ich auch für die Förderung und Überlassung weiterer, aus dem Projekt entstandener Projekte aussprechen, welche meine Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten nochmals vertieft haben.

Zudem gilt mein Dank auch Herrn Dr. med. Pantelis Karakostas, welcher die Studie ebenfalls supervidiert und mich mit großer Hilfestellung unterstützt hat.

Herzlichen Dank auch an Frau Charlotte Behning, welche die statistische Auswertung übernahm und mich stets in Hinblick auf statistische Fragestellungen beraten hat.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Ehemann Fabian, welcher mir stets geduldig und mit viel Hilfsbereitschaft zur Seite stand sowie meinen Eltern, welche mich stets in meinem Vorhaben bestärkt und gefördert haben.

5. Lebenslauf

Wissenschaftlicher Werdegang

Publikationen

- 09/2024 Petzinna SM und **Burg LC** (geteilte Erstautorenschaft), Bauer CJ, Karakostas P, Terheyden JH, Behning C, Holz FG, Brossart P, Finger RP, Schäfer VS
Transorbital ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis
Rheumatology (Oxford), Volume 63, Issue 9, September 2024, Pages 2379–2386, IF: 4,7
- 02/2024 Schäfer VS, Dejaco C, Karakostas P, Behning C, Brossart P, **Burg LC**
Follow-up ultrasound examination in patients with newly diagnosed giant cell arteritis
Rheumatology (Oxford), 2024 Feb 15:keae098.
DOI: 10.1093/rheumatology/keae098 , IF: 4,7
- 02/2023 **Burg LC**, Karakostas P, Behning C, Brossart P, Kermani TA, Schäfer VS
Prevalence and Characteristics of Giant Cell Arteritis in Patients with Newly Diagnosed Polymyalgia Rheumatica-
a Prospective Cohort Study
Ther Adv Musculoskelet Dis., 2023, Vol 15: 1-13, DOI: 10.1177/1759720X221149963, IF: 3,4
- 03/2021 **Burg LC**, Schmidt WA, Brossart P, Reinking KI, Schützeichel FM, Finger RP, Schäfer VS
A 78-year old female with severe tongue pain – benefit of modern ultrasound
BMC Med Imaging. 2021 Mar 20;21(1):55. DOI: 10.1186/s12880-021-00585-5, IF: 2,9

Kongressbeiträge

Abstracts

- 2025 Petzinna SM, **Burg LC**, Terheyden JH, Bauer CJ, Karakostas P, Behning C, Holz FG, Finger RP, Schäfer VS
Transorbital Ultrasound Unveils Persistently Reduced Retinal Artery Flow and Decreased Optic Nerve Diameter in Giant Cell Arteritis
EULAR-Kongress 2025
- Petzinna SM, **Burg LC**, Terheyden JH, Bauer CJ, Karakostas P, Behning C, Holz FG, Finger RP, Schäfer VS

- Early Biomarkers of Ophthalmic Involvement in Giant Cell Arteritis in Optical Coherence Tomography (-Angiography)
EULAR-Kongress 2025
- 2024 Noack L, Morar A, Kernder A, **Burg LC**, Lowin T, Bleck D, Schneider M, Distler J, Pongratz G, Schäfer VS
Regulation der Makrophagendifferenzierung durch Serum-Adiponektin: Ein neuer Mechanismus zur Induktion alternativ aktivierter Makrophagen während der Remissionsphase der Riesenzellarteriitis
DGRH-Kongress 2024
- 2023 Petzinna SM, **Burg LC**, Terheyden JH, Bauer CJ, Karakostas P, Behning C, Finger RP, Schäfer VS
Transorbital Ultrasound in Newly Diagnosed Giant Cell Arteritis – a Prospective Study
EULAR-Kongress 2023
- 2022 **Burg LC**, Karakostas P, Behning C, Schäfer VS
Follow-up Ultraschall-Untersuchung des Intima-Media-Komplexes bei PatientInnen mit Riesenzellarteriitis. Eine Interimsanalyse
DGRH-Kongress 2022
- Burg LC**, Karakostas P, Behning C, Schäfer VS
Prävalenz der Riesenzellarteriitis bei PatientInnen mit Polymyalgia Rheumatica
DGRH-Kongress 2022
- Burg LC**, Karakostas P, Behning C, Schäfer VS
Prospektive Studie zur Prävalenz der Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica
Dreiländertreffen 2022
- 2020 **Burg LC**, Brossart P, Behning C, Schäfer VS
Ultrasound Follow-up Examination of Intima-Media-Thickness of the Temporal and Axillary Artery over Six Months in Patients with Newly Diagnosed Giant Cell Arteritis
ACR-Kongress und EULAR-Kongress 2020
- Burg LC**, Brossart P, Behning C, Schäfer VS
Prospective Analysis of the Prevalence of Giant Cell Arteritis in Consecutive Newly Diagnosed Patients with Polymyalgia Rheumatica
ACR-Kongress und EULAR-Kongress 2020

Burg LC, Brossart P, Behning C, Schäfer VS
Analysis of Vasculitis Patterns in Patients with Giant Cell Arteritis compared to Patients with Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica

ACR-Kongress und EULAR-Kongress 2020

Burg LC, Brossart P, Behning C, Schäfer VS
Prospective Analysis of Flow Velocity of the Central Retinal Artery in Newly Diagnosed Patients with Giant Cell Arteritis with Visual Symptoms and Controls

ACR-Kongress und EULAR-Kongress 2020

Posterpräsentationen

2022

Burg LC, Karakostas P, Behning C, Schäfer VS
Follow-up Ultraschall-Untersuchung des Intima-Media-Komplexes bei PatientInnen mit Riesenzellarteriitis. Eine Interimsanalyse

DGRH-Kongress 2022

Burg LC, Karakostas P, Behning C, Schäfer VS
Prävalenz der Riesenzellarteriitis bei PatientenInnen mit Polymyalgia Rheumatica

DGRH-Kongress 2022

Burg LC, Karakostas P, Behning C, Schäfer VS
Prospektive Studie zur Prävalenz der Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica

Dreiländertreffen 2022

6. Publikationen (PDF-Version)

Prevalence and characteristics of giant cell arteritis in patients with newly diagnosed polymyalgia rheumatica – a prospective cohort study

Lara C. Burg¹, Pantelis Karakostas², Charlotte Behning, Peter Brossart, Tanaz A. Kermani³ and Valentin S. Schäfer¹

Ther Adv Musculoskelet Dis

2023, Vol. 15: 1–13

DOI: 10.1177/
1759720X221149963

© The Author(s), 2023.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Abstract

Background: It is known that giant cell arteritis (GCA) and polymyalgia rheumatica (PMR) often occur together. So far, the prevalence of GCA in newly diagnosed PMR patients has not been evaluated in a prospective ultrasound study.

Objective: The aim of this study was to assess the prevalence of GCA using vascular ultrasound in patients with newly diagnosed PMR.

Design: A consecutive cohort of newly diagnosed PMR patients was prospectively evaluated for the presence of GCA with the use of systematic musculoskeletal and vascular ultrasound examination.

Methods: Overall, 60 patients with newly diagnosed PMR were prospectively enrolled. Symptoms and laboratory findings were collected. All patients underwent ultrasound of shoulder and hip joints, and vascular ultrasound evaluating the facial, temporal, carotid, vertebral and axillary arteries. Patients were diagnosed with GCA if they had ultrasound imaging findings of GCA. Patients with PMR (PMR-group) and patients with PMR and GCA (PMR-GCA-group) were compared, and a C-reactive protein (CRP) cut-off value was evaluated.

Results: GCA was diagnosed in 28 of 60 PMR patients (46%). The PMR-group consisted of 20 (62.5%) females with a mean age of 69 (± 9.9) years, while the PMR-GCA-group consisted of 11 (39.3%) females with a mean age of 74 (± 8.4) years. In 13 of 28 patients (46%) in the PMR-GCA-group, GCA was subclinical and only diagnosed by ultrasound. The PMR-GCA-group showed higher values of joint effusion and significantly higher CRP values. A CRP cut-off value of 26.5 mg/litre (reference range 0–5 mg/litre) yielded a sensitivity of 66% with a specificity of 73% for GCA.

Conclusion: GCA was found in 46% of newly diagnosed PMR patients; 22% of the patients with PMR had asymptomatic GCA. Joint effusions were higher in the PMR-GCA-group, with significant results for the hip joint. A CRP cut-off value of ≥ 26.5 mg/litre in PMR can help in the identification of subclinical GCA.

Keywords: C-reactive protein, cut-off value, giant cell arteritis, joint effusion, polymyalgia rheumatica, prevalence, ultrasound

Correspondence to:

Lara C. Burg
Clinic of Internal
Medicine III, Department
of Oncology, Haematology,
Rheumatology and Clinical
Immunology, University
Hospital Bonn,
Venusberg-Campus 1,
53127 Bonn, Germany.
s4laburg@uni-bonn.de

Pantelis Karakostas
Peter Brossart
Valentin S. Schäfer
Clinic of Internal
Medicine III, Department
of Oncology, Haematology,
Rheumatology and Clinical
Immunology, University
Hospital Bonn, Bonn,
Germany

Charlotte Behning
Institute of Medical
Biometry, Informatics and
Epidemiology, University
Hospital Bonn, Bonn,
Germany

Tanaz A. Kermani
Division of Rheumatology,
David Geffen School of
Medicine, University of
California, Los Angeles,
Los Angeles, CA, USA

Introduction

Polymyalgia rheumatica (PMR) is an inflammatory disease of the elderly with characteristic

clinical symptoms of stiffness and pain of neck and shoulder area and the pelvic girdles.¹ Incidences are between 41 and 113 cases per

100,000 of European people above 50 years of age.² Giant cell arteritis (GCA) is the most common form of systemic vasculitis in elderly, typically affecting medium and large extracranial vessels. The incidence of GCA is lower than for PMR, with incidences between 18 to 29 cases per 100,000 people above 50 years of age.² GCA can present with various clinical symptoms, such as headache, scalp tenderness, jaw claudication or visual impairment.³ PMR and GCA are associated with elevated inflammatory laboratory markers, especially C-reactive protein (CRP).

It is well known that PMR and GCA frequently coexist.^{4,5} According to recent studies, GCA is frequently underdiagnosed in PMR patients and may be the cause of therapy-resistant PMR.^{6–8} The use of other imaging techniques, in particular 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET), has revealed that a third of patients with PMR without symptoms or signs of GCA can have an occult large vessel involvement.⁹ Given the two conditions are treated differently, it is imperative to establish the correct diagnosis. The prevalence of GCA in patients presenting with PMR has not been well studied.

Correct identification of those diseases can be challenging, as symptoms and signs of GCA and PMR may vary and are unspecific (i.e. headache and shoulder pain).^{10,11} Evaluation of laboratory parameters can be helpful, but acute phase reactants can be elevated due to other inflammatory processes as well. In recent years, CRP has become the most accurate parameter, due to higher sensitivity.¹²

Ultrasound as an imaging modality plays an important role in the diagnosis of GCA and PMR and increases diagnostic specificity; it is non-invasive, easy to use, reliable and widely available.^{13–15} Further ultrasound is easily accessible at point-of-care and low in costs, which makes it the ideal method for fast-track diagnosis.^{16,17} Compared to temporal artery biopsy, ultrasound provides a higher sensitivity.^{18,19}

The purpose of this prospective study was to assess the prevalence of vascular abnormalities consistent with GCA in patients with newly diagnosed PMR using the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) definitions for GCA with established cut-off values.^{18–20} We compared clinical, laboratory and ultrasound

variables in patients with PMR only and those with PMR and GCA. Finally, we assessed CRP values to establish a cut-off value to distinguish between patients with PMR only and patients with PMR and GCA.

Methods

Study population

All consecutive patients with newly diagnosed PMR who presented to the Department of Rheumatology at the University Hospital Bonn, Germany between 1 October 2018 and 31 January 2021 were included. Patients were referred to our clinic by themselves, their local rheumatologists or their primary care physicians.

Patients had to meet the following inclusion criteria: age above 50 years, elevated inflammatory laboratory markers (CRP > 5 mg/litre), a glucocorticoid (GC) intake of 7 days or less given data that suggest false-negative results after a longer GC intake.²¹ There was no limit on the maximum intake of GC prior to inclusion in the study. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2012 classification criteria were used to classify PMR in these patients.¹⁵ Diagnosis of PMR was verified by an experienced board-certified rheumatologist (VSS or PK). All patients with diagnosis of PMR were evaluated with ultrasound of the shoulder and hip joints, and vascular ultrasound. Diagnosis of GCA was also made by an experienced board-certified rheumatologist (VSS or PK) according to clinical, laboratory and imaging parameters. Patients who did not have GCA symptoms but had abnormalities on vascular ultrasound examination were considered having GCA. All of the patients also fulfilled the extended ACR classification criteria, which include imaging.⁶ Diagnosis of GCA was based on clinical parameters and ultrasound findings only. Ultrasound of the temporal and axillary artery is recommended as first imaging modality in the EULAR recommendation on imaging in large-vessel vasculitis (LVV).¹³ All ultrasounds were performed by rheumatologists (VSS and PK) with extensive expertise, and as a result, ultrasound abnormalities were considered sufficient for diagnosis of GCA and a temporal artery biopsy was not pursued.

Patients were then split into two groups: The PMR-group included patients who had been diagnosed with PMR only and the

PMR–GCA-group which comprised patients who also had a GCA diagnosis.

PMR patients who were found to have GCA, were treated as GCA.

Six months later, each patient was contacted and examined to assess any changes in diagnosis.

The reporting of this study conforms to the Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies (STARD).²²

Clinical evaluation

At the time of recruitment, demographic data, previous treatment with GC, cardiovascular risk factors, duration of symptoms, and PMR and GCA symptoms and signs were obtained using a questionnaire. Duration and amount of GC intake were obtained from every patient. CRP, haemoglobin, leucocyte and thrombocyte counts, rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) were the laboratory markers examined at inclusion. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was not assessed since current studies indicate that evaluation of ESR does not increase diagnostic accuracy.¹²

Ultrasound examination

All patients underwent an ultrasound examination of shoulder and hip joints, and a core set of arteries typically affected in GCA according to EULAR recommendations.¹³ For all examinations, a GE Logiq S8 XDclear ultrasound machine with software version R3 manufactured in 2018 was used. For shoulder and hip joints, axillary, vertebral and carotid arteries, a multifrequency linear ultrasound probe with a range from 6 to 15 MHz was used; for all other small arteries, a multifrequency ultrasound probe with a range from 8 to 18 MHz was applied. The parameters B-Mode frequency, image depth and focus points were adjusted individually for every patient to provide the best possible picture.

All ultrasound examinations were performed by experienced rheumatologists (VSS and PK) with 13 and 14 years of ultrasound experience [German Society for Ultrasound in Medicine (DEGUM)/European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) levels II and III], who have previously proven to

be reliable ultrasonographers¹⁷ or by a medical student (LCB) under the supervision of one of the two rheumatologists.

The ultrasound examiners were blinded to clinical data and symptoms.

Vascular ultrasound. The following arteries were examined in both planes (transversal and longitudinal) for signs of vasculitis: axillary artery, vertebral artery, common carotid artery, common superficial temporal artery with frontal and parietal branches and facial artery.²³ Intima-media thickness (IMT) values of all above-mentioned arteries were measured in diastole using B-mode. Highest IMT values were recorded. All measurements were performed on the wall distal to the ultrasound probe in a rectangular position from the beginning of the medial-adventitial structure close to the wall of the vessel to the intima-structure close to the lumen.

Vessels were considered abnormal if IMT of the arteries extended respective cut-off values^{19,20} and OMERACT ultrasound definitions for acute GCA were met.²³

Musculoskeletal ultrasound. Shoulder joints were evaluated for the presence and extent of effusion around the biceps tendon and for glenohumeral effusion, as well as for subacromial-subdeltoid bursitis. Hip joints were examined for effusion in the trochanteric bursae and for hip capsular effusion, respectively. The biceps tendon was examined in longitudinal and transversal section, and the glenohumeral area was scanned in transversal section. Effusion of the hip joint and the trochanteric bursae was measured in longitudinal section. All joint effusions were evaluated at the point of their widest extent and in total area (Figures 1 and 2). Joint effusions were defined as findings of hypo- or anechoic joint capsule distension in ultrasound examination.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS, version 26 (IBM) and R, version 4.0.3. For quantitative parameters, mean values, standard deviation and ranges were calculated. For categorical data, Pearson's chi-square test was applied. When normality could not be assumed, the Mann–Whitney U test was applied. Otherwise, metric data were tested using *t*-tests. Statistical significance level

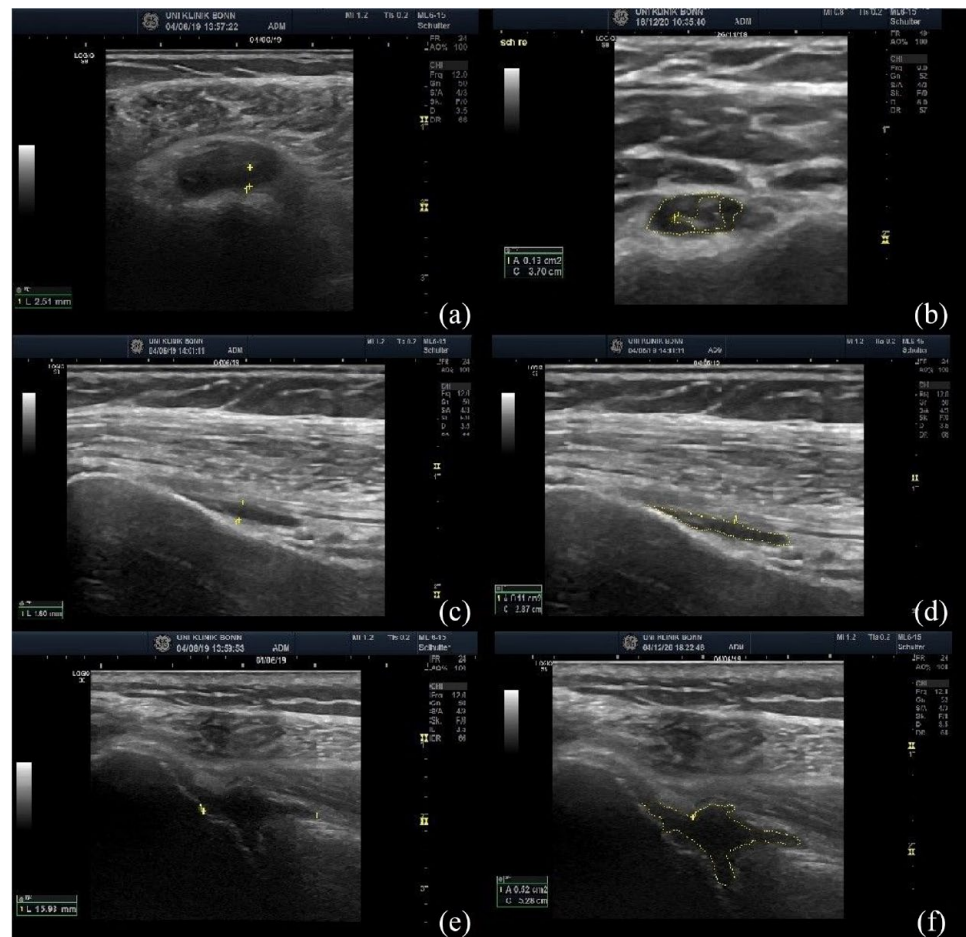


Figure 1. Ultrasound images and measuring techniques of the shoulder joint. (a) Biceps tendon in transversal section, measurement of the effusion at the widest extent. (b) Biceps tendon in transversal section, measurement of the effusion in total area. (c) Biceps tendon in longitudinal section, measurement of the effusion at the widest extent. (d) Biceps tendon in longitudinal section, measurement of the effusion in total area. (e) Glenohumeral joint, measurement of the effusion at the widest extent. (f) Glenohumeral joint, measurement of the effusion in total area.

was defined at $p < 0.05$. Receiver operating characteristic curve (ROC) analyses were applied to evaluate the discriminatory ability. The optimal cut point was determined with respect to the Youden's index.

Results

A total of 117 patients with PMR were referred to our department; however, 57 had to be excluded owing to prolonged pre-treatment with GC (>7 days). Overall, 60 patients with first diagnosis of PMR were included. Twenty-eight patients had vascular abnormalities on ultrasound that were consistent with a diagnosis of GCA. Therefore, the prevalence of GCA in this cohort

was 46%. The diagnosis remained unchanged at re-evaluation in 6 months. An additional patient in the PMR-group developed GCA, which was diagnosed by ultrasound on a follow-up visit one month after inclusion. One patient of the PMR-group presented to our clinic reporting temporal loss of vision, which was later identified as non-vasculitic anterior ischemic optic neuropathy (AION).

Clinical and laboratory parameters

A comparison of the 32 patients (54%) in the PMR-group and 28 patients (46%) in the PMR-GCA-group is displayed in Table 1. Patients in the PMR-group were younger (mean age 69 years)

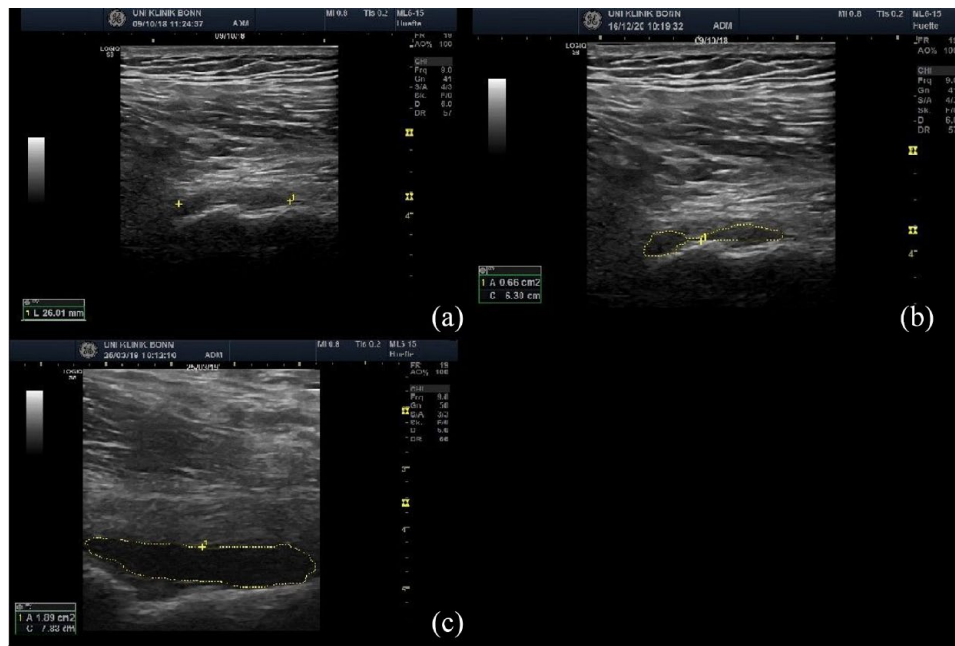


Figure 2. Ultrasound images and measuring techniques of the hip joint. (a) Trochanteric bursae, measurement of the effusion at the widest extent. (b) Trochanteric bursae, measurement of the effusion in total area. (c) Hip joint, measurement of the effusion in total area.

compared to the PMR-GCA-group (mean age 74 years), ($p=0.03$). The PMR-group had a mean duration of symptoms of 10 weeks compared to 16 weeks for the PMR-GCA-group ($p=0.08$). The PMR-group had a lower mean GC intake of 0.4 days, compared to the PMR-GCA-group with a mean GC intake of 1.5 days ($p=0.05$). The PMR-GCA-group had a higher mean GC intake due to the initiation of pulse therapy in case of visual symptoms.

Table 1 displays the clinical parameters for both groups. The mean number of PMR EULAR/ACR 2012 criteria points met was 5.4 ($SD \pm 0.86$) in the PMR-group and 5.3 ($SD \pm 0.88$) in the PMR-GCA-group ($p=0.44$). The mean number of GCA symptoms was 0.3 ($SD \pm 0.73$) in the PMR-group and 1.35 ($SD \pm 1.74$) in the PMR-GCA-group, respectively ($p=0.004$). In total, 22 (79%) patients in the PMR-GCA-group reported two or fewer GCA symptoms and 13 patients (46%) reported no specific GCA symptoms at all.

Mean CRP was 29.5 mg/dl ($SD \pm 31.61$) in the PMR-group and 53.8 mg/dl ($SD \pm 42.27$) in the PMR-GCA-group at a reference range of <5 mg/litre. CRP values were significantly higher ($p=0.018$) in the PMR-GCA-group compared to

the PMR-group (Table 1). The other laboratory parameters examined did not differ substantially between the two groups. A CRP cut-off value of 26.5 mg/litre was found to distinguish the PMR-group from the PMR-GCA-group, offering a sensitivity of 66% and a specificity of 73%. Calculated area under the curve (AUC) was found to be 0.670 (confidence interval 0.520–0.821, Figure 3).

Ultrasound assessment

Vascular ultrasound. In the PMR-GCA-group, a mean of 8.61 ($SD \pm 3.14$) vessels per patient was affected. No pathological vascular abnormality suggestive of GCA was identified in the PMR-group. The axillary arteries were affected in 82% (23/28) of the PMR-GCA patients, and the common branches of the superficial temporal arteries were affected in 71% (20/28). Every patient in this group presented with at least one elevated IMT value and pathological ultrasound morphology of either the axillary or superficial temporal artery. No correlation was found between the extent of cranial symptoms and involvement of cranial vessels. Table 2 displays the total numbers and frequencies of pathological arteries and the vasculitic affection in the PMR-GCA-group.

Table 1. Demographic and clinical data.

	PMR-group (n=32)	PMR-GCA-group (n=28)	p value
Patient characteristics			
Age, years	69 (± 9.9)	74 (± 8.4)	0.03
Female	20 (62.5%)	11 (39.3%)	0.12
Symptom duration, weeks	9.5 (± 9.3)	16.4 (17.9)	0.08
GC intake, days	1.43 (± 2.16)	0.4 (1.06)	0.05
Initial GC intake, mean amount $\pm$ SD (mg)	17.2 (± 45.4)	81.8 (± 226)	0.14
Cardiovascular risk factors			
Obesity	4 (12%)	4 (14%)	1
Arterial hypertension	15 (47%)	18 (64%)	0.11
Diabetes mellitus	2 (6%)	7 (25%)	0.32
Smoking	8 (25%)	6 (21%)	0.12
Peripheral artery occlusive disease	1 (3%)	1 (4%)	0.21
Atherosclerosis	10 (31%)	12 (43%)	0.11
Coronary heart disease	4 (12%)	3 (11%)	0.50
History of myocardial infarction	2 (6%)	2 (7%)	0.59
History of stroke or transient ischemic attack	5 (15%)	4 (14%)	0.48
General symptoms			
Fever	0 (0%)	2 (7%)	0.41
Night sweats	5 (15.6%)	5 (17.9%)	1
Weight loss	6 (18.8%)	5 (17.9%)	1
Fatigue	1 (3.1%)	4 (14.3%)	0.17
PMR-specific characteristics			
Morning stiffness	31 (97%)	23 (82%)	0.08
Pain of pelvic girdle	32 (100%)	27 (96%)	0.47
Absence of affection of other joints	31 (97%)	28 (100%)	1
Absence of RF and ACPA antibodies	31 (97%)	27 (96%)	1
EULAR/ACR 2012 criteria points ≥ 5	31 (97%)	25 (89%)	0.44
EULAR/ACR 2012 criteria points, <i>M</i> (SD)	5.44 (± 0.88)	5.28 (± 0.90)	0.44
GCA-specific symptoms			
Visual impairment	1 (4%)	7 (25%)	0.07

(Continued)

Table 1. (Continued)

	PMR-group (<i>n</i> = 32)	PMR-GCA-group (<i>n</i> = 28)	<i>p</i> value
Temporal headache	3 (9%)	10 (36%)	0.03
Jaw claudication	3 (9%)	10 (36%)	0.11
Scalp tenderness	0 (0%)	1 (4%)	0.09
Laboratory parameters			
Leucocytes, 10 ³ /μl, <i>M</i> (SD)	9.89 (±2.5)	9.22 (±3.0)	0.38
Thrombocytes, 10 ³ /μl, <i>M</i> (SD)	349 (±123)	321 (±103)	0.37
Haemoglobin, mg/dl, <i>M</i> (SD)	12.6 (±1.5)	12.3 (±1.5)	0.55
CRP, mg/litre, <i>M</i> (SD)	29.5 (±31.6)	53.8 (±42.3)	0.02

ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; GCA, giant cell arteritis; PMR, polymyalgia rheumatic; RF, rheumatoid factor; SD, standard deviation. PMR-GCA-group: patients with diagnosis of PMR and GCA; PMR-group: patients with diagnosis of PMR; Visual impairment: amaurosis, diplopia, vision loss and blurred vision.

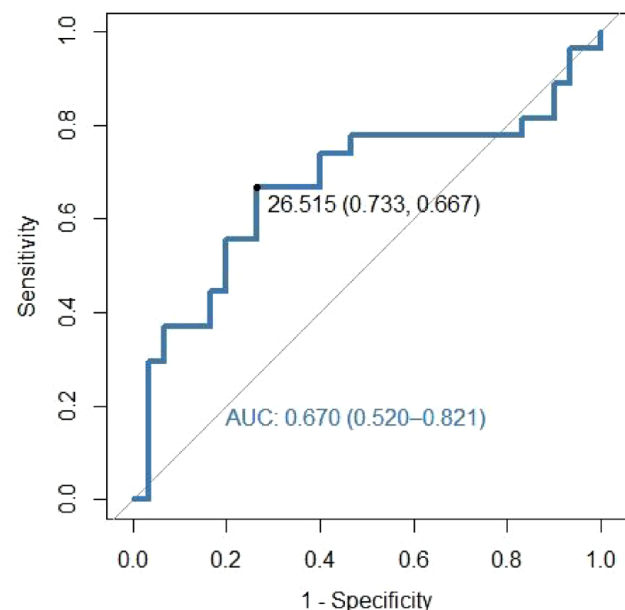
Musculoskeletal ultrasound. Table 3 displays the number of patients with joint effusion and the mean values of measured effusion in broadest extent and overall area. Figures 1 and 2 show the measuring techniques that were applied to assess joint or bursal effusions.

A higher proportion of patients in the PMR-group had effusions of the biceps tendon and the glenohumeral joint compared to the PMR-GCA-group (Table 2), but results were not significant ($p > 0.05$), while the mean values of the widest extent and total area were higher in the PMR-GCA-group than in the PMR-group (Table 2). Effusion of the trochanteric bursa was rare in both groups. Subacromial-subdeltoid bursitis was not found in any of the patients.

Differences in biceps, glenohumeral and trochanteric effusions were found to be not significant ($p > 0.05$) between the two groups. Results in overall area of hip joint effusion were found to be statistically significant ($p = 0.04$).

Discussion

The purpose of this study was to evaluate the prevalence of findings of LVV consistent with GCA in patients with newly diagnosed PMR using vascular ultrasound. In our study cohort, the prevalence of GCA was 46%. Importantly, in 13 patients (46%)

**Figure 3.** ROC for cut-off value of CRP.

of the PMR-GCA-group, GCA was only diagnosed by ultrasound as typical GCA symptoms were absent. Ultrasound characteristics that separated the two groups included vasculitis of either the temporal or axillary artery, the presence of effusions in the biceps tendon and glenohumeral joints which was higher for the PMR-group, and, the area of hip joint effusion which was relatively

Table 2. Absolute counts and relative frequencies of affected arteries and vasculitic affection.

	PMR-GCA-group (n=28)
Axillary artery	23 (82%)
Carotid artery	24 (86%)
Vertebral artery	13 (46%)
Superficial temporal artery	20 (71%)
TA frontal branch	21 (75%)
TA parietal branch	22 (78%)
Facial artery	19 (68%)
Affection of extracranial arteries only	1 (3.5%)
Affection of cranial arteries only	1 (3.5%)
Affection of extracranial and cranial arteries	26 (93%)
TA, temporal artery; GCA, giant cell arteritis; PMR, polymyalgia rheumatica. PMR-GCA-group: patients with diagnosis of PMR and GCA.	

greater in the PMR-GCA-group. A CRP cut-off value of 26.5 mg/litre was found to distinguish patients with PMR from patients with PMR and GCA, with moderate sensitivity and specificity.

The diagnosis of PMR is a clinical one without any confirmatory test and the evaluation of suspected PMR requires consideration for several conditions, inflammatory and non-inflammatory, including GCA. In a retrospective study of patients with PMR, 7.4% developed GCA after an average of 27 months with 17% presenting with visual loss and 18% being diagnosed based on large-vessel imaging, highlighting the importance of early detection.²⁴ Few imaging studies, mainly using PET, have evaluated the prevalence of subclinical GCA in patients being evaluated for a diagnosis of PMR with estimates of GCA ranging from 14 to 50%.^{5,25-29} One study evaluated the temporal arteries in 102 patients with PMR and found findings of concurrent active GCA in 8%.²⁹

Compared to other studies, the prevalence of GCA in PMR patients was relatively high in our cohort. Our study is the first to date to include systematic ultrasound examinations of several vessels and joints in consecutive newly diagnosed PMR patients with very short or no GC intake, which may explain the high prevalence of abnormalities found. Another factor to consider is that about half of the patients were recruited directly at our

university hospital, which might explain for the higher GCA prevalence in our patients. Furthermore, we scored every abnormal ultrasound finding as GCA based on established definitions, regardless of whether patients had GCA symptoms. We decided to not perform temporal artery biopsy in the asymptomatic patients of the cohort as it is invasive and often has little effect on diagnostic sensitivity.³⁰ Furthermore, many patients also had involvement of the axillary arteries and it is unlikely that these were also false-positive results. No additional imaging was performed in these patients since ultrasound is the preferred imaging technique according to recent EULAR recommendations.¹³

In the PMR-GCA-group, every patient showed at least one pathological axillary or superficial temporal artery and most of the patients presented with both extracranial and cranial vasculitic affection. Other studies with bigger cohorts show that axillary and superficial temporal artery are the most commonly affected arteries in GCA.^{19,20} However, the prevalence of vasculitic affection of respective arteries observed was lower compared to our cohort. The majority of patients (78%) in the PMR-GCA-group presented with two or fewer characteristic GCA symptoms, while 46% were asymptomatic, suggesting a high proportion of subclinical GCA in PMR patients.

There is ongoing controversy about whether patients with these subclinical vascular abnormalities should be treated as GCA.⁶ It may be that the subset of patients with GCA, PMR is the presenting manifestation. In the clinical trial of tocilizumab in GCA, 23% of patients included with newly diagnosed disease and 20% of the population overall had symptoms of PMR alone.³¹ In this subset, of 51 patients, 18% had a positive biopsy and 82% had large-vessel imaging findings of vasculitis.³¹ Without vascular ultrasound examination, GCA would not have been identified in the 28 patients in our study. Using GC doses typically reserved for PMR and the potential for ischemic complications resulting from untreated GCA, especially in patients with temporal artery involvement, we decided to treat all these patients as GCA but whether this is the correct approach can only be addressed in a prospective, randomized clinical trial.^{6,24,32,33} During a 6-month follow-up period, only one of the patients from the PMR-group developed GCA, suggesting this was an effective method for early detection of patients with GCA.

Table 3. Ultrasound findings of the joints in each cohort.

	PMR-group (n=32)	PMR-GCA-group (n=28)	p value
Mean values of joint effusions of the shoulder and hip joint			
Effusion around the biceps tendon in longitudinal section, mean area (SD), cm ²	0.161 (±0.11)	0.266 (±0.24)	0.07
Effusion around the biceps tendon in transversal section, mean area (SD), cm ²	0.13 (±0.09)	0.17 (±0.13)	0.18
Glenohumeral effusion, mean area (SD), cm ²	0.18 (±0.15)	0.32 (±0.43)	0.16
Trochanteric effusion, mean area (SD), cm ²	0.14 (±0.34)	0.11 (±0.30)	0.59
Effusion of the hip joint, mean area (SD), cm ²	0.11 (±0.10)	0.23 (±0.29)	0.04*
Effusion around the biceps tendon in longitudinal section, mean extent (SD), mm	1.84 (±0.81)	2.4 (±1.25)	0.07
Effusion around the biceps tendon in transversal section, mean extent (SD), mm	2.36 (±1.59)	3.02 (±1.65)	0.18
Glenohumeral effusion, mean extent (SD), mm	6.41 (±2.86)	8.40 (±4.70)	0.07
Trochanteric effusion, mean extent (SD), mm	2.71 (±6.45)	3.16 (±6.23)	0.67
Absolute counts and frequencies of patients having joint effusions of at least one side			
Effusion of the biceps tendon	28 (88%)	21 (75%)	0.61
Glenohumeral effusion	29 (91%)	23 (82%)	1
Trochanteric effusion	5 (15%)	6 (21%)	1
Effusion of the hip joint	31 (97%)	26 (93%)	0.60
GCA, giant cell arteritis; PMR, polymyalgia rheumatica; SD, standard deviation. PMR-group: patients with diagnosis of PMR. PMR-GCA-group: patients with diagnosis of PMR and GCA. *p ≤ 0.05.			

However, a subset of patients in the PMR-group had symptoms of GCA, as headache or jaw claudication. These patients could be considered having undetected GCA. The ultrasound examination of the temporal artery is the gold standard according to the recent EULAR recommendations for imaging in LVV.¹³ We did not perform temporal artery biopsy in these patients. If ultrasound is negative, temporal artery biopsy would not have revealed more information, as we used an 18-MHz ultrasound probe revealing an image resolution of approximately 140 µm for the superficial temporal arteries and also were able to examine the superficial temporal artery in its full length using ultrasound. Ultrasound cut-off values together with the OMERACT ultrasound definitions,³⁴ which

were also applied, already displayed a sensitivity over 99% in a study performed by Schäfer *et al.*¹⁹

Joint effusions were found to be greater in extent in the PMR-GCA-group, while the frequency of joint effusions was higher in the PMR-group. Schmidt *et al.*³⁵ examined shoulder joints of a comparable healthy control group. For effusions of the glenohumeral joint, an upper normal limit of 3.1 mm was defined. Compared to our cohort, the values for glenohumeral effusions were much higher in our population, with 6.41 mm in the PMR-group and 8.4 mm in the PMR-GCA-group, respectively. Furthermore, no effusions around the biceps tendon were described in this study, compared to a frequency of 88% (28/32) in

the PMR-group and 75% (21/28) in the PMR-GCA-group in our cohort. In our cohort, no subacromial-subdeltoid bursitis was found in any of the patients. To date, there is no reliable data on the findings of subacromial-subdeltoid bursitis in PMR patients. The absence of this bursitis could be influenced by GC intake. However, the total amount and time of GC intake was very small in our cohort, in median 1.43 days in the PMR-group and 0.4 days in the PMR-GCA-group (Table 1). Another epidemiologic study of Gonzalez-Gay *et al.*³⁶ proved that PMR together with GCA was a more severe disease compared to isolated PMR, with significant abnormalities in laboratory parameters and clinical symptoms.

Other studies, such as a comprehensive review by Mackie *et al.*,³⁷ indicate a lower frequency of musculoskeletal abnormalities in PMR patients. The definition of joint effusions, however, differed throughout these studies. We did not use a cut-off value in our cohort to score joint effusions, but instead labelled every hypo- or anechoic structure detected in respective joints as an effusion. Furthermore, the patients were checked at the time of initial diagnosis with extremely little GC intake and shortly after the onset of symptoms, which limits the impact of treatment and symptom duration on our findings.

Laboratory parameters that may distinguish patients with PMR from those who may also have concurrent GCA are currently unknown. Based on our findings, we established a CRP cut-off value to discriminate between patients with PMR only and patients with PMR and GCA. The cut-off value was set at 26.5 mg/litre, offering moderate sensitivity and specificity. Van Sleen *et al.*³⁸ also found angiopoietin-2 to be another reliable laboratory marker for GCA offering good sensitivity and specificity. However, this marker is rarely examined in daily clinical practice; therefore, the CRP cut-off value together with clinical parameters and ultrasound findings may be helpful to discriminate between PMR and GCA, although CRP elevation can often be unspecific. Furthermore, no ESR was evaluated in this study. A study performed by Kermani *et al.*¹² proved that additional evaluation of ESR does not improve diagnostic specificity compared to the evaluation of CRP alone, so we decided to not evaluate ESR in this study.

The strengths of our study include the prospective study design with standardized data collection. All

patients in the study were on GC treatment for less than 7 days which should minimize the impact of treatment on ultrasound findings. There was systematic and comprehensive ultrasound evaluation which included the shoulders and hips in addition to examining multiple arterial beds. Finally, we also re-evaluated the diagnosis of PMR at 6 months. Our study has few limitations to consider. The lack of a control group without PMR leaves the comparison of our findings to healthy subjects open. We did not compare our findings of vasculitic affection in the PMR-GCA-group to patients with GCA only. Therefore, it is unknown, whether patients with PMR and GCA present with a different pattern of affected arteries compared to patients with GCA only. The aorta also was not assessed and therefore, the prevalence of asymptomatic aortitis could not be evaluated. Furthermore, the number of the patients in our study is rather small compared to other studies, keeping in mind that most of the other studies were retrospective. We only included patients with little to no GC intake, which significantly reduced the number of eligible patients. Our study cohort can be considered representative due to the referral of patients from local rheumatologists and general practitioners, although it might be biased by patients presenting directly to our university hospital in case of severe symptoms.

Conclusion

The overall prevalence of GCA in our cohort of consecutive newly diagnosed PMR patients was 46%. The extent of joint effusions was relatively higher in patients with PMR and GCA compared to patients with PMR only, but only significant for the hip joint.

The diagnosis of GCA could only be determined by vascular ultrasound in a significant number of our patients (46%) who had PMR and GCA. Until previously, vascular ultrasound examinations in PMR patients remained infrequent. For everyday clinical practice, our results demonstrate that a routine ultrasound assessment of a core set of extracranial vessels, particularly the axillary and temporal arteries, which were affected in all of our patients, is advised to rule out the presence of subclinical GCA. Furthermore, a CRP cut-off value was calculated to discriminate between patients with PMR and patients with PMR and GCA, which can assist in distinguishing patients with PMR from those with GCA and PMR.

As we examined a cohort with definitive diagnosis of PMR with very short GC treatment, our study could already lead to a different approach in PMR patients, scanning every PMR patient for the presence of GCA. Further studies with larger cohorts are needed to confirm this observation and validate the proposed CRP cut-off value.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was reviewed and approved by the Ethics Committee of the University Hospital Bonn, Germany (Lfd. Nr.097/18). Written informed consent was obtained from every patient prior to inclusion.

Consent of publication

Not applicable.

Author contributions

Lara C. Burg: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Methodology; Project administration; Validation; Writing – original draft; Writing – review & editing.

Pantelis Karakostas: Methodology; Writing – review & editing.

Charlotte Behning: Data curation; Formal analysis; Methodology; Software; Writing – review & editing.

Peter Brossart: Methodology; Writing – review & editing.

Tanaz A. Kermani: Conceptualization; Methodology; Writing – review & editing.

Valentin S. Schäfer: Conceptualization; Data curation; Investigation; Methodology; Project administration; Supervision; Validation; Writing – review & editing.

Acknowledgements

The authors thank all general practitioners and local rheumatologists for referral of a part of the patients included in this study. They thank all patients for participating.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Competing interests

TAK is a chairperson in a safety board for Abatacept for giant cell arteritis. All other authors declare no conflicts of interests.

Availability of data and materials

The full de-identified patient data and study protocol will be available on approval of a reasonable request and may only be used for the analysis mentioned in the request. Requests should be addressed to the corresponding author.

ORCID iDs

Lara C. Burg  <https://orcid.org/0000-0002-5379-9149>

Pantelis Karakostas  <https://orcid.org/0000-0001-8421-2745>

Tanaz A. Kermani  <https://orcid.org/0000-0002-7335-7321>

Valentin S. Schäfer  <https://orcid.org/0000-0002-6591-5936>

References

1. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, *et al.* Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1454–1461.
2. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, *et al.* Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 578–592.
3. Warrington KJ and Matteson EL. Management guidelines and outcome measures in giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(Suppl. 47): 137–141.
4. Dejaco C, Duftner C, Dasgupta B, *et al.* Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: management of two diseases of the elderly. *Aging Health* 2011; 7: 633–645.
5. Henckaerts L, Gheysens O, Vanderschueren S, *et al.* Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica – a prospective study of 99 patients. *Rheumatology* 2018; 57: 1908–1916.
6. Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, *et al.* The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology* 2017; 56: 506–515.
7. Koster MJ, Matteson EL and Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology* 2018; 57(Suppl. 2): ii32–ii42.

8. Floris A, Piga M, Chessa E, *et al.* Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 41: 19–31.
9. González-Gay MA, Matteson EL and Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2017; 390: 1700–1712.
10. Robinette ML, Rao DA and Monach PA. The immunopathology of giant cell arteritis across disease spectra. *Front Immunol* 2021; 12: 623716.
11. Ling ML, Yosar J, Lee BW, *et al.* The diagnosis and management of temporal arteritis. *Clin Exp Optom* 2020; 103: 572–582.
12. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, *et al.* Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 866–871.
13. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, *et al.* EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 636–643.
14. Camellino D and Cimmino MA. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology* 2012; 51: 77–86.
15. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, *et al.* 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484–492.
16. Figus FA, Skoczyńska M, McConnell R, *et al.* Imaging in polymyalgia rheumatica: which technique to use? *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39: 883–888.
17. Karakostas P, Dejaco C, Behning C, *et al.* Point-of-care ultrasound enables diagnosis of giant cell arteritis with a modern innovative handheld probe. *Rheumatology* 2021; 60: 4434–4436.
18. Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C, *et al.* Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. *RMD Open* 2018; 4: e000598.
19. Schäfer VS, Juche A, Ramiro S, *et al.* Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology* 2017; 56: 1479–1483.
20. Ješe R, Rotar Tomšič ŽM and Hoševar A. The cut-off values for the intima-media complex thickness assessed by colour Doppler sonography in seven cranial and aortic arch arteries. *Rheumatology* 2021; 60: 1346–1352.
21. Bosch P, Dejaco C, Schmidt WA, *et al.* Ultrasound for diagnosis and follow-up of chronic axillary vasculitis in patients with long-standing giant cell arteritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021; 13: 1759720X21998505.
22. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351: h5527.
23. Schäfer VS, Chrysidis S, Schmidt WA, *et al.* OMERACT definition and reliability assessment of chronic ultrasound lesions of the axillary artery in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 951–956.
24. Liozon E, de Boysson H, Dalmay F, *et al.* Development of giant cell arteritis after treating polymyalgia or peripheral arthritis: a retrospective case-control study. *J Rheumatol* 2018; 45: 678–685.
25. Moosig F, Czech N, Mehl C, *et al.* Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 870–873.
26. Camellino D, Paparo F, Morbelli SD, *et al.* Clinical and FDG-PET/CT correlates in patients with polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 78–85.
27. Prieto -Peña D, Martínez -Rodríguez I, Loricera J, *et al.* Predictors of positive 18F-FDG PET/CT-scan for large vessel vasculitis in patients with persistent polymyalgia rheumatica. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 720–727.
28. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, *et al.* Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 705–711.
29. Schmidt WA and Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica: a prospective study using colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries. *Rheumatology* 2002; 41: 46–52.
30. Luqmani R, Lee E, Singh S, *et al.* The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant

- cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1–238.
31. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, *et al.* Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: baseline data from the giacta trial. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 657–664.
 32. Clifford AH and Cohen Tervaert JW. Cardiovascular events and the role of accelerated atherosclerosis in systemic vasculitis. *Atherosclerosis* 2021; 325: 8–15.
 33. Hernández-Rodríguez J, Font C, García-Martínez A, *et al.* Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine* 2007; 86: 233–241.
 34. Schäfer VS, Chrysidis S, Dejaco C, *et al.* Assessing vasculitis in giant cell arteritis by ultrasound: results of OMERACT patient-based reliability exercises. *J Rheumatol* 2018; 45: 1289–1295.
 35. Schmidt WA, Schicke B and Krause A. Schultergelenkerguss: welcher ultraschallschnitt ist der beste? *Ultraschall Med* 2008; 29(Suppl. 5): 250–255.
 36. González-Gay MA, García-Porrúa C and Vázquez-Caruncho M. Polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1998; 25: 1750–1755.
 37. Mackie SL, Koduri G, Hill CL, *et al.* Accuracy of musculoskeletal imaging for the diagnosis of polymyalgia rheumatica: systematic review. *RMD Open* 2015; 1: e000100.
 38. van Sleen Y, Boots AMH, Abdulahad WH, *et al.* High angiopoietin-2 levels associate with arterial inflammation and long-term glucocorticoid requirement in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2020; 59: 176–184.

Visit SAGE journals online
[journals.sagepub.com/
 home/tab](https://journals.sagepub.com/home/tab)

 SAGE journals