

Aus der Poliklinik für Rheumatologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. W. L. Gross

Periodenprävalenz Primär systemischer Vaskulitiden 2006
(Granulomatose mit Polyangiitis/Wegenersche Granulomatose, mikroskopische
Polyangiitis, Churg-Strauss-Syndrom und Riesenzellerarteriitis)
für die Stadt Lübeck und den Landkreis Segeberg

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von Frederike Buckert
aus Duisburg
Lübeck 2012

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Eva Reinhold-Keller

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Alfred Christian Feller

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 05.06.2013

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meinen Brüdern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	x
Darstellungsverzeichnis.....	xii
Abbildungsverzeichnis.....	xii
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
1.1 Krankheitsbilder der primär systemischen Vaskulitiden.....	1
1.1.1 Pathologie und Verlauf der primär systemischen Vaskulitiden.....	1
1.1.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden.....	2
1.1.2.1 Graunomatose mit Polyangiitis/Wegenersche Granulomatose.....	2
1.1.2.2 Mikroskopische Polyangiitis.....	3
1.1.2.3 Churg-Strauss-Syndrom.....	4
1.1.2.4 Diagnostik der AAV.....	4
1.1.2.5 Therapie der AAV.....	6
1.1.3 Riesenzellarteriitis.....	7
1.2 Bisherige Daten zur Epidemiologie primär systemischer Vaskulitiden.....	8
1.2.1 Epidemiologische Forschungsansätze.....	8
1.2.2 Inzidenz.....	9
1.2.3 Prävalenz.....	10
1.3 Nomenklatur und Klassifikation primär systemischer Vaskulitiden.....	12
1.3.1 Historische Entstehung.....	12
1.3.2 Aktuelle Klassifikationskriterien.....	13
1.4 Zentrale Aspekte einer epidemiologischen Studie.....	16
1.4.1 Bedeutung der Epidemiologie.....	16
1.4.2 Prävalenzstudie.....	17
1.5 Studienvorhaben.....	18

1.5.1 Hintergrund.....	18
1.5.2 Fragestellung	18
2 Patienten und Methoden.....	20
2.1 Studienregion.....	20
2.2 Studienzeitraum	21
2.3 Studienpopulation	21
2.3.1 Einschlusskriterien.....	23
2.3.2 Ausschlusskriterien	23
2.4 Studiendesign	24
2.4.1 Studientyp	24
2.4.2 Datenquellen.....	24
2.4.3 Epidemiologische Parameter	25
2.4.4 Erfassung der Patientendaten	25
2.4.5 Auswertung/statistische Analyse.....	28
2.4.5.1 Prävalenz.....	28
2.4.5.2 Konfidenzintervalle und Signifikanz	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Gesamtheit der Patienten.....	30
3.2 Periodenprävalenz AAV und RZA 2006	32
3.3 Altersbezogene Prävalenz	33
3.4 Geschlechtsbezogene Prävalenz	34
3.5 Prävalenzdaten für die Region HL/SE	36
3.6 Vergleich der Prävalenzen 1994 versus 2006	37
4 Diskussion.....	39
4.1 Studienergebnisse zur Prävalenz im internationalen Kontext	39
4.2 Alter der AAV- und RZA-Patienten.....	44
4.3 Geschlechterverteilung in Prävalenzstudien.....	45

4.4 Prävalenzanstieg zwischen 1994 und 2006.....	46
4.5 Prävalenzunterschiede zwischen Stadt und ländlicher Region	51
4.6 Methodenkritik	53
4.7 Auswirkungen und Ausblick zum Prävalenzanstieg.....	54
5 Zusammenfassung	57
6 Literaturverzeichnis.....	59
7 Anhang.....	70
7.1 Tabelle 15: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) in Bezug auf Alter/ Geschlecht.	70
7.2 Tabelle 16: Charakteristika der Studienregion 1994 vs. 2006	71
7.3 Abbildung 7: Internationaler Prävalenzanstieg der GPA/WG	72
7.4 Studienansreiben an niedergelassene Ärzte und Kliniken	73
7.5 Informationsblatt und Rückmeldebogen für die Kliniken	74
7.6 Patientenbenachrichtigung der Klinik.....	76
7.7 Praxisansreiben bei positiver Rückmeldung.....	77
7.8 Patienteninformation zur Einwilligung.....	78
7.9 Einverständniserklärung der Patienten.....	79
8 Danksagung	80
9 Publikationen	82

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
C-ANCA	cytoplasmatische-ANCA
P-ANCA	perinukleäre-ANCA
MPO-ANCA	Myeloperoxidase-ANCA
PR3-ANCA	Proteinase 3-ANCA
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CI	Konfidenzintervalle
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Churg-Strauss-Syndrom
CYC	Cyclophosphamid
CYCLOPS	CYCLOPS-daily oral versus pulse Cyclophosphamid (CYC-Studie: tägliche p.o.-Einnahme vs. Pulsdosen)
E.	Einwohner
ED	Erstdiagnose
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR	European League Against Rheumatism
GIT	Gastrointestinaltrakt
GN	Glomerulonephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HL	Hansestadt Lübeck
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10.Revision
IIF	indirekte Immunfluoreszenz
i.v.	intravenös

IVIG	intravenöse (Gabe von) Immunglobuline(n)
J.	Jahr
KBB	Klinikum Bad Bramstedt
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MRA	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
PAN	Polyarteriitis nodosa
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMR	Polymyalgia rheumatica
PNS	Peripheres Nervensystem
p.o.	per os
PSV	Primär systemische Vaskulitiden
RPGN	Rapid-progressive Glomerulonephritis
RZA	Riesenzellerarteriitis
SE	Landkreis Segeberg
S.E.	Standardfehler
SH	Schleswig Holstein
SMR	Standardized Mortality Ratio
UKSH/HL	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
WG	Wegenersche Granulomatose*
ZNS	Zentrales Nervensystem

*Im April 2011 sprachen sich das American College of Rheumatology, die American Society of Nephrology und die European League of Rheumatism einvernehmlich für eine Namensänderung der historisch geprägten Bezeichnung „Wegenerschen Granulomatose“ aus, anstelle dieser tritt nun die pathologisch-histologisch orientierte Terminologie in Form der „Granulomatose mit Polyangiitis“ [28]. Zum Zeitpunkt der Durchführung vorliegender Studie galt jedoch noch der Terminus der „Wegenerschen Granulomatose“, daher findet er an einzelnen Stellen im folgenden Text weiterhin Verwendung. Es wurde allerdings weitgehend versucht die neue offizielle Namensänderung zu berücksichtigen und entsprechende Änderungen vorzunehmen.

Darstellungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gefäßbaum/PSV-Einteilung nach Gefäßgröße	13
Abbildung 2: Studienregion	20
Abbildung 3: Studienablauf-Datenakkumulation anhand unterschiedlicher Quellen	27
Abbildung 4: Zusammenschau der Rückmeldungen	30
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der AAV/RZA	35
Abbildung 6: Prävalenzwerte im Vergleich 1994/2006	38
Abbildung 7: Vergleich des Prävalenzanstiegs (GPA/WG) weltweit	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zur Differentialdiagnose der AAV	6
Tabelle 2: Vergleich internationaler AAV-Prävalenzraten	11
Tabelle 3: CHCC-/ACR-Kriterien (GPA/WG)	15
Tabelle 4: CHCC-/ACR-Kriterien (MPA)	15
Tabelle 5: CHCC-/ACR-Kriterien (CSS)	15
Tabelle 6: CHCC-/ACR-Kriterien (RZA)	16
Tabelle 7: Studienregion	21
Tabelle 8: Studienpopulation	22
Tabelle 9: Rückmeldungen der niedergelassenen Ärzte (nach Fachrichtungen)	32
Tabelle 10: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) und Charakteristika des Patientenkollektivs	33
Tabelle 11: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) in Bezug auf Stadt/ Land	36
Tabelle 12: Prävalenz der AAV und RZA im Vergleich 1994/2006	37
Tabelle 13: Prävalenz der AAV und RZA für Stadt und Land im Vergleich 1994/2006	38
Tabelle 14: Vergleich internationaler AAV-Prävalenzraten	42
Tabelle 15: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) in Bezug auf Alter/ Geschlecht	70
Tabelle 16: Charakteristika der Studienregion 1994 vs. 2006	71

1 Einleitung

1.1 Krankheitsbilder der primär systemischen Vaskulitiden

1.1.1 Pathologie und Verlauf der primär systemischen Vaskulitiden

Die primär systemischen Vaskulitiden (PSV) sind eine heterogene Krankheitsgruppe, die durch nekrotisierende Entzündungsreaktionen der Blutgefäßwände (Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen, Venen) charakterisiert ist. Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)/Wegenersche Granulomatose (WG), das Churg-Strauss-Syndrom (CSS) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) werden als ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) klassifiziert, denen darüber hinaus der serologische Nachweis anti-neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper und die Abwesenheit von Immunkomplexablagerungen in den geschädigten Kleingefäßen („pauci-immun“) gemein ist [39, 61]. Die Ätiopathogenese ist weitestgehend unverstanden. Anzunehmen ist eine Beeinflussung sowohl durch genetische wie auch Umweltfaktoren [78]. Grundsätzlich können alle Organsysteme befallen werden. Daher manifestieren sich die primär systemischen Vaskulitiden in der Klinik oftmals in Form facettenreicher Krankheitsbilder mit verschiedensten Symptomen und unterschiedlicher Ausprägung. Dieser Umstand erfordert eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit der einzelnen Teilgebiete in der Inneren Medizin wie auch anderer Fachbereiche [38]. Die Verläufe reichen von milder Krankheitsaktivität bis zu lebens- oder organbedrohenden generalisierten Erkrankungen. Gemeinsam sind den PSV Allgemeinsymptome wie Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust und Anämie sowie uncharakteristische rheumatische Beschwerden; u.a. Arthralgien, Arthritiden und Myalgien. Die Leitsymptome sind dabei jeweils vom betroffenen Gefäßtyp und den involvierten Organen abhängig [39]. Prinzipiell können sich die vaskulitischen Symptome und Läsionen unter Therapie (Remissionsinduktion) vollständig zurückbilden, oft finden sich allerdings permanente Funktionseinschränkungen („damage“), wie z.B. eine anhaltende Niereninsuffizienz [62]. Die Prognose ist, abhängig von Ausdehnung, Schweregrad, Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie und Schädigungsgrad lebenswichtiger Organe, sehr variabel [73, 98]. In Abhängigkeit vom Vaskulitistyp

treten trotz remissionserhaltender Therapie in bis zu 50% der Fälle Rezidive auf [49, 52].

1.1.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden

1.1.2.1 Graunlomatose mit Polyangiitis/Wegenersche Granulomatose

Erstmals beschrieb Heinz Klinger im Jahre 1931 eine Erkrankung, die er als „*Grenzformen der periarteriitis nodosa*“ bezeichnete. Die Abgrenzung der „GPA“ als eigenständiges Krankheitsbild („*rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren*“) erfolgte erst 1939 durch den Pathologen Friedrich Wegener. Der lange Zeit gebräuchliche Name „*Wegenersche Granulomatose*“ etablierte sich schließlich in späteren Publikationen [8, 101]. Erst kürzlich, im April 2011, kamen jedoch das American College of Rheumatology, die American Society of Nephrology und die European League Against Rheumatism dahingehend überein, eine Namensänderung hin zum pathologisch-histologisch geprägten Terminus der „Granulomatose mit Polyangiitis“ (GPA) zu konstituieren [28]. Grundsätzlich kann die GPA/WG in jedem Lebensalter auftreten, der Erkrankungsgipfel liegt aber zwischen dem 50-60. Lebensjahr. Die charakteristische Erscheinungsform der GPA/WG definiert sich vor allem durch die nekrotisierende Entzündungsreaktion der kleinen und mittleren Gefäße sowie durch die granulomatöse Entzündung, streng assoziiert mit dem Nachweis cytoplasmatischer anti-neurophiler Antikörper (C-ANCA) gerichtet gegen Proteinase 3 (PR3-ANCA) [61]. In der Regel gliedert sich der Krankheitsverlauf der GPA/WG in eine zunächst lokalisierte Phase mit Beteiligung des oberen und/oder unteren Respirationstraktes; meist übergehend in eine Generalisationsphase unterschiedlicher Schweregrade, von „early systemic“ bis hin zu schweren Verlaufsformen wie z.B. dem pulmo-renalen Syndrom und Schädigung weiterer Organe. Typische Symptome der lokal begrenzten WG sind Sinusitis und borkige Rhinitis. Entzündung und Destruktion des Nasenknorpels bzw. -septums können zu einer Sattelnase führen. Durch allmähliche Ausbreitung können Otitis und Mastoiditis vorkommen. U. a. entstehen Ulzerationen an den oropharyngealen Schleimhäuten. Im Lungengewebe können sich Granulome, alveoläre Hämorrhagien,

Pseudokavernen und entzündliche Infiltrate ausbilden [75]. Gefürchtet ist die renale Beteiligung mit fokal-segmentaler nekrotisierender extrakapillärer Glomerulonephritis, die in progredientem Nierenversagen resultieren kann. Weitere Manifestationen können Muskeln und Gelenke (Myalgien, Arthralgien), Augen, zentrales und peripheres Nervensystem (ZNS, PNS), Haut, Herz und Gastrointestinaltrakt (GIT) betreffen [8, 41].

1.1.2.2 Mikroskopische Polyangiitis

Nachdem die MPA jahrelang nicht als eigenständige Krankheitsentität erkannt bzw. benannt worden war, obwohl sie bereits 1923 von Friedrich Wohlwill beschrieben wurde [119], etablierten Wainwright und Davson 1950 zum ersten Mal den Terminus der „Mikroskopischen Polyarteriitis“ in Abgrenzung zur (klassischen) Polyarteriitis nodosa (PAN) [108]. Bei Diagnose sind die Patienten ca. 10 Jahre älter verglichen mit der GPA/WG. Das Spektrum der klinischen Vaskulitismanifestationen ähnelt dem der GPA/WG, weitestgehend jedoch ohne begleitende granulomatöse Entzündungsreaktion. Häufigstes Symptom ist die Nierenbeteiligung in Form einer Glomerulonephritis, die ohne umgehende und adäquate Therapie einen rapid-progressiven Verlauf (RPGN) nehmen kann. Diese tritt oft in Kombination mit pulmonal-alveolären Hämorrhagien als pulmo-renales Syndrom auf [42]. Fibrosierende Alveolitis, Myalgien, Anämien, Polyneuropathien und Hautveränderungen (wie z. B. Ulzerationen, Purpura), eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes mit Blutungen und abdominellen Schmerzen können hinzukommen. Der distinkte Unterschied zwischen der Polyarteriitis nodosa (PAN) und der MPA liegt, gemäß der CHCC, im Befall von Kleingefäßen (Arteriolen/Kapillaren/Venolen), der ausschließlich bei der MPA vorkommt nicht jedoch bei der PAN [61]. Weiterhin kann der Befall der Niere (Kleingefäße/ Kapillaritis) in Form der RPGN differentialdiagnostisch auf das Vorliegen einer MPA hindeuten [9, 38, 62].

1.1.2.3 Churg-Strauss-Syndrom

Erstmals wurde das CSS im Jahre 1951 von Churg und Strauss als „*allergische Granulomatosis und Angiitis*“ bei 13 Asthmapatienten beschrieben. Bei allen 13 Fällen zeigten sich folgende pathologische Befunde: eine nekrotisierende Vaskulitis, eine granulomatöse Entzündungsreaktion und Eosinophilie [16]. Klassisch ist der dreiphasige Krankheitsverlauf des CSS, beginnend mit einer allergischen Diathese. Diese imponiert als allergische Rhinitis, Sinusitis und Polyposis nasi, zusätzlich leiden die Patienten meist unter Asthma bronchiale. Als essenzielles Zeichen eines CSS folgen dann die Eosinophilie im Blut (>10%) und Gewebe (z.B. eosinophile Lungeninfiltrate). Letztlich gipfelt der Krankheitsverlauf unter Umständen in einem lebensbedrohenden vaskulitischen Syndrom [72]. Typisch ist auch das häufige Auftreten besonders schwerwiegender neurologischer Symptome (Mononeuritis multiplex, periphere Polyneuropathie), Haut und Gastrointestinaltrakt können ebenso beteiligt sein [10, 80]. Besonders gravierend, und ca. 50% der Todesfälle bei CSS-Patienten verursachend, sind kardiale Komplikationen. Klinisch zeigen diese das Bild einer akuten Peri-, Myokarditis, einer Perikarditis constructiva, Herzinsuffizienz oder auch eines Myokardinfarktes [4, 16, 45]. Eine renale Beteiligung ist hingegen seltener und milder ausgeprägt im Vergleich zu den anderen AAV [23]. Das Alter der CSS-Patienten liegt bei Diagnose zwischen dem 40-50. Lebensjahr [10].

1.1.2.4 Diagnostik der AAV

Entsprechend der EULAR-Empfehlungen zum Management von Vaskulitiden kleiner und mittelgroßer Gefäße, bleibt neben den typischen klinischen Symptomen der gezielte histopathologische Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis bzw. granulomatöser Veränderungen bei der GPA/WG weiterhin Goldstandard [84, 97]. Bei renaler Beteiligung erfolgt eine Nierenbiopsie zum Beweis einer Glomerulonephritis. ANCA-Titer im Blut ergänzen zum einen die Diagnostik der AAV, erwiesen sich aber auch als orientierendes Hilfsmittel beim Monitoring der Krankheitsaktivität bzw. -verläufe [19, 107]. Mittels einer Kombination autoimmunologischer Tests, der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) mit cytoplasmatischen (C-)/perinukleären (P-) ANCA und dem antigen-spezifischen

enzyme-linked-immuno-assay (ELISA) mit Proteinase 3 (PR3-) und Myeloperoxidase-antikörper (MPO-), kann eine Spezifität bis zu 99% erreicht werden [19, 43, 82]. Andere Grunderkrankungen (wie z.B. Infektionskrankheiten, andere systemische Autoimmunerkrankungen oder Neoplasien) müssen ausgeschlossen werden, da sie zu sekundären Vaskulitiden führen können und gelegentlich auch mit einem ANCA-Nachweis einhergehen. Während im lokalisierten Stadium der GPA/WG der Nachweis von C-/PR3-ANCA nur zu ca. 50% gelingt, sind im weiteren Verlauf mit zunehmender systemischer Beteiligung nahezu alle Patienten (95%) C-/PR3-ANCA-positiv. Die P-ANCA können vorkommen, sind aber nur bei ca. 5% positiv [52, 75]. Bei den MPA-Patienten weisen über 80% einen positiven ANCA-Status auf, die meisten davon sind P-ANCA (MPO-ANCA). Zwar lässt sich bei der MPA bioptisch ebenfalls eine nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis nachweisen, allerdings ohne Granulome [9, 19]. Nahezu allen Churg-Strauss-Patienten ist eine Eosinophilie gemein, sowohl peripher-serologisch als auch im Gewebe erhöhte Immunglobulin E - Werte können den Verdacht bekräftigen. Beides ist möglich, CSS-Patienten zeigen sowohl eine Assoziation mit P-/MPO-ANCA wie auch, allerdings seltener, mit C-ANCA (PR3-ANCA). Insgesamt jedoch findet sich eine wesentlich schwächere Assoziation zu den anti-neutrophilen Antikörpern (ca. 50% d. F.) verglichen mit den anderen beiden AAV [19, 80]. Die Unterscheidung einzelner AAV kann anhand differentialdiagnostischer Leitbefunde vorgenommen werden, einen Vergleich zeigt Tabelle 1.

Allgemein zeigt sich in der Blutuntersuchung eine Erhöhung der Entzündungswerte (C-reaktives Protein (CRP)/Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)/Leukozyten- und Thrombozytenvermehrung). Charakteristisch ist der fehlende Komplementverbrauch. Pathologische Werte für die Kreatininclearance und Befunde in der Urindiagnostik (Urinsediment) können unter Nierenbeteiligung beobachtet werden. Ergänzend und in Abhängigkeit von der Organbeteiligung werden Thorax-Röntgen, Abdomen-/Nierenultraschall, Magnetresonanztomographie, HNO-, augenärztliche oder neurologische Untersuchung (wie die Elektroneuro- bzw. -myographie), Elektrokardiogramm, Echokardiographie und Lungenfunktionsdiagnostik vorgenommen [8-10, 62].

Tabelle 1: **Zur Differentialdiagnose der AAV** (nach Jennette '97/[62])

Vaskulitiden	GPA/WG	MPA	CSS
ANCA	+	+	+
ANCA-Typ	C-ANCA	P-ANCA	P- > C-ANCA
Zielantigen	PR3	MPO	MPO > PR3
Granulome	+	-	+
Asthma & Eosinophilie	-	-	+
Lungenbeteiligung	+++	++	++
Nierenbeteiligung	++	+++	+

1.1.2.5 Therapie der AAV

Die Therapie erfolgt stadien- und aktivitätsadaptiert. Dabei wird die Behandlung schwerer Verläufe oftmals initial mit einer aggressiveren Induktionstherapie begonnen. Nach Erreichen der Remission erfolgt der Wechsel zu einer nebenwirkungsärmeren Therapieform mit dem Ziel der Remissionserhaltung. Für Patienten mit „early systemic“-Verläufen können bereits initial weniger aggressive Schemata mit Methotrexat (MTX) und Glukokortikoid eingesetzt werden [21]. Bei generalisiertem Verlauf wird zur Induktion einer Remission Cyclophosphamid (CYC) empfohlen (oral oder entsprechend der CYCLOPS-Studie mit CYC-sparenden i.v.-Boli) [22, 30]. In Anbetracht der hohen toxischen Wirkung des CYC mit Komplikationen wie der hämorrhagischen Zystitis, dem Blasenkarzinom und schweren Infektionen strebt man nach max. 3-6 Monaten den Übergang zu einer weniger aggressiven remissionserhaltenden Therapie an [21]. Hierfür kommt in erster Linie ein Wechsel zu MTX, Azathioprin (AZA) und Leflunomid in Frage [8, 60, 93]. Alternativ haben zwei neue kontrollierte Studien zur Remissionsinduktion für generalisierte AAV eine dem CYC-vergleichbare Wirksamkeit des Anti-CD20 Antikörpers Rituximab erwiesen [63, 104]. Bestehen foudroyante Verläufe bzw. eine therapierefraktäre GPA/WG, so können weitere Behandlungsoptionen wie die Plasmaseparation, die Gabe hochdosierter Immunglobuline i.v. (IVIg) oder auch Biologika (v.a. Rituximab) zur Anwendung kommen. Die AAV folgen alle ähnlichen Behandlungsprinzipien [73]. Demzufolge gelten die Grundzüge der GPA/WG-Therapie ebenfalls für die

mikroskopische Polyangiitis und auch für den schweren Verlauf des Churg-Strauss-Syndroms [10, 23, 40].

1.1.3 Riesenzelleriitis

Horton, Magath und Brown gelten als die Entdecker der Riesenzelleriitis (Morbus Horton). 1932 beschrieben sie die RZA erstmals als eigenständiges Krankheitsbild. Eine Abgrenzung gegenüber der damals bereits bekannten Polyarteriitis nodosa erfolgte 1937 nach Beobachtung fünf weiterer Fälle. Doch schon vor Horton et al. sind Berichte über Einzelfälle der RZA zu finden. Hutchinson beschrieb bereits 1890 die Symptome einer RZA, betitelte diese hingegen noch als „*thrombotische Arteriitis*“ [44, 57]. Nach den Recherchen von Hollenhorst et al. scheint die RZA allerdings wesentlich früher von einem Augenarzt namens Ali Ibn Isa (ca. *940-†1010) erkannt worden zu sein [53].

Die RZA ist die häufigste Vaskulitis, bevorzugt sind Frauen betroffen. Sie manifestiert sich erst nach dem 50. Lebensjahr und zeigt steigende Inzidenzraten mit dem Alter [7, 85-86]. Betroffen sind vor allem die nach kranial vom Aortenbogen abgehenden Arterien (Ateria temporalis, A. ophthalmica). Neue bildgebende Verfahren (Magnetresonanztomographie (MRA) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)) haben aber gezeigt, dass bereits bei Krankheitsbeginn auch andere große Gefäße wie Aorta und A. subclavia in bis zu 80% entzündlichen Veränderungen unterliegen. Wegweisend sind der typische temporale Kopfschmerz und die Kauclaudicatio. Begleitende Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsabnahme) und eine empfindliche Kopfhaut, aber auch Sehstörungen bis hin zu Erblindung können auftreten [41]. Oft ist sie mit der Polymyalgia rheumatica vergesellschaftet, dann kommen (besonders nachts und morgens) charakteristische polymyalgische Symptome im Bereich von Nacken, Schulter- und Beckengürtel hinzu [11]. Im Labor imponieren eine stark erhöhte BSG (Sturzsenkung), Anämie, Thrombozytose und leicht erhöhte Leberwerte. Bei der körperlichen Untersuchung kann eine Druckdolenz, Prominenz, ggf. auch Pulslosigkeit der Temporalarterie festgestellt werden. Die Farbduplex-Sonographie ermöglicht die Abbildung eines Halos und beschleunigten Blutflusses, manchmal zeigt sich das Gefäß auch komplett

verschlossen. Mittels gezielter Biopsie kann die Diagnose endgültig bestätigt werden [55].

Gefürchtet sind die ophthalmologischen Komplikationen, aber auch die Großgefäßmanifestationen, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für Aortenaneurysmen einhergehen. Bereits bei dringendem Verdacht auf RZA muss umgehend mit Glukokortikoiden (oftmals additiv in Kombination mit MTX) behandelt werden [11, 40].

1.2 Bisherige Daten zur Epidemiologie primär systemischer Vaskulitiden

1.2.1 Epidemiologische Forschungsansätze

1995 noch beklagten Watts et al. die unzureichende Datenlage hinsichtlich der Epidemiologie primär systemischer Vaskulitiden. Es fehlten bevölkerungsbezogene Studien, die Aufschluss über gesicherte Erkrankungszahlen gaben [111]. Der Fortschritt der letzten Jahre, wie u.a. die Entwicklung einer einheitlichen PSV-Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR) 1990 und die Definition einer international akzeptierten PSV-Nomenklatur (Chapel-Hill-Consensus-Conference 1992), aber auch die Etablierung der ANCA-Testung und Bemühungen um einheitliche Studienleitlinien bzw. einen praktikablen diagnostischen Algorithmus (mit einheitlichen Assessmentinstrumenten zur Erfassung der Krankheitsausdehnung und -aktivität), haben solide Voraussetzungen für Forschungsvorhaben im Rahmen der PSV geschaffen [12, 32, 46, 61]. Mitunter haben steigende Inzidenzzahlen das klinische und sozioökonomische Bewusstsein für die PSV wachsen lassen. Dabei war es nachfolgend von Interesse zu unterscheiden, ob die Zunahme der Inzidenz Resultat diagnostischer Errungenschaften und vermehrter Aufmerksamkeit war, oder ob es sich dabei um eine echte Inzidenzsteigerung handelte [2, 15]. Ferner wurden in epidemiologischen Studien zu AAV und RZA immer wieder geographisch und ethnisch differierende Verteilungsmuster einzelner PSV-Entitäten gefunden [78, 116].

1.2.2 Inzidenz

Studienergebnisse in den 90er Jahren ließen auf eine steigende AAV-Inzidenz schließen [15, 70]. Allerdings konnten langfristige Untersuchungen in den darauffolgenden Jahren für Deutschland (Vaskulitisregister seit 1998 bis dato) und Spanien (1988-2001) [37, 48] wie auch zwei Studien aus Großbritannien für den Zeitraum 1988-1998 und 1990-2005 keinen weiteren Anstieg verzeichnen [115, 118]. Es ist anzunehmen, dass diese zeitweilig scheinbar ansteigende Inzidenz bzw. gesteigerte Diagnosehäufigkeit der AAV auf die Einführung der ANCA-Testung Mitte der 80er Jahre und das erweiterte diagnostische Procedere zurückzuführen ist [2]. Mit dem Vaskulitisregister Schleswig-Holstein wurde der Grundstein gelegt für eine kontinuierliche Erfassung der PSV und die einzigartige Möglichkeit jährlich Inzidenzraten für eine stabile deutsche Region bzw. Population zu ermitteln und den Trend dieser fortlaufend zu beobachten. Seit 1998 konnten über einen Zeitraum von inzwischen 14 Jahren Daten zur PSV-Inzidenz erhoben werden. Für die AAV zeigten sich im Verlauf der Jahre 1998-2005 folgende mediane Inzidenzraten/pro Mio. Einwohner (E.) und pro Jahr (J.): die GPA/WG mit 8,0 bei der MPA waren es 3 und für das CSS wurde nur eine Neuerkrankung pro Jahr registriert [48]. Ergebnisse aus Großbritannien zeigen vergleichbare Werte für die GPA/WG von 11 (E. ≥ 15 J.) (1988-1998) und 8 (1990-2005) [115, 118]. In Norwegen liegt die durchschnittliche jährliche GPA/WG-Inzidenz bei 8, ebenso in Schweden [65, 68]. Zusammenfassend scheinen homogene Daten für die GPA/WG-Inzidenzraten in Nordeuropa vorzuliegen mit häufigerem Vorkommen der GPA/WG in Nordeuropa vs. Spanien und umgekehrt für die MPA [110]. In den westlichen Ländern ist die Riesenzellarteriitis häufigste PSV. Höchste Inzidenzzahlen wurden für Nordeuropa (mit 766 Neuerkrankungen/pro Mio. E. ≥ 50 J./Jahr in Dänemark, in Island: 270/Mio. E. ≥ 50 J./Jahr) [7, 14] und Nordamerika (Inzidenz 170/Mio.E. ≥ 50 J.) festgestellt [77]. Indes ließen sich im südeuropäischen Raum wesentlich geringere jährliche Inzidenzen ermitteln: Spanien 102/Mio. Einwohner ≥ 50 J. (1981-98) und in Italien 69/Mio. Einwohner ≥ 50 J. [36, 95].

1.2.3 Prävalenz

Verglichen mit den Inzidenzen ist die Datenlage zur PSV-Prävalenz weitaus heterogener, selbst in neueren Studien bleiben die Ergebnisse uneinheitlich mit Angaben von bis zu 160 GPA/WG-Fällen/pro Mio. Einwohner in Schweden (2003) und 24 WG-Erkrankten/Mio. E. ≥ 15 J. in Frankreich (2000) [78, 83]. Frühe Daten zur GPA/WG-Periodenprävalenz (1986-90) stammen aus den USA und sind erfasst mit einem Wert von 30 Erkrankungsfällen/Mio. Einwohner [17]. Aus Norwegen liegen Prävalenzberechnungen für 1984-1998 vor, die über den gesamten Erhebungszeitraum kontinuierlich steigen (siehe Tabelle 2). Im Verlauf der 15-jährigen Studienperiode war eine Verdreifachung festgestellt worden [68]. Reinhold-Keller et al. erfassten im norddeutschen Raum/Schleswig-Holstein für das Jahr 1994 folgende Prävalenzraten (pro Mio. Einwohner): GPA/WG: 58, MPA: 9, CSS: 7. Damit lagen erstmals Daten für die Gesamtheit des AAV-Kollektivs für Deutschland vor [92]. Ergänzt wurden diese durch die Prävalenzzahlen aus Frankreich sowie aus Schweden (vgl. oben und Tbl. 2) [78, 83]. Dagegen scheint sich in Japan ein umgekehrter Trend darzustellen. Aus einer Studie des Jahres 1998 ergibt sich eine Periodenprävalenz von 2 GPA-/WG-Krankheitsfälle/Mio. E. vs. 14 MPA-Patienten/Mio.E. [33]. In einer ersten Untersuchung der südlichen Hemisphäre (Neuseeland), über einen Zeitraum von fünf Jahren, fand man nachstehende Prävalenzen (pro Mio. Einwohner): GPA/WG: 152 und für die MPA: 58 [35]. Eine weitere Untersuchung befasste sich mit dem Vorkommen der AAV in Australien (1995-1999 & 2000-2004). Bei allen Entitäten konnte im Rahmen der Studie ein deutlicher Anstieg der Prävalenzen verzeichnet werden (dargestellt in Tbl. 2) [87]. Die Daten scheinen weltweit sehr unterschiedlich besonders für GPA/WG und MPA. Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Großbritannien zeigt aber ebenso steigende Prävalenzzahlen wie die Ergebnisse aus Norwegen und auch Australien. Über fünfzehn Jahre (1990-2005) hinweg wurden GPA/WG-Patienten erfasst und eine Prävalenzzunahme von 29/Mio. Einwohner für 1990 bis hin zu 65/Mio. E. für 2005 registriert. Die Inzidenz blieb im Untersuchungszeitraum stabil [118]. Eine Übersicht der unterschiedlichen Prävalenzraten ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Vergleich internationaler AAV-Prävalenzraten

Prävalenzdaten* einzelner Länder									
	GB	AUS**	S	NZL	J	F**	D	N	USA
Vaskulitis									
GPA/WG	29/65	64/95	160	152	2	24	58	30/63/ 109	30
MPA	k.A.	18/39	94	58	14	25	9	k.A.	k.A.
CSS	k.A.	12/22	14	k.A.	1	11	7	k.A.	k.A.
Studien- periode	90-05	95-99 00-04	2003	99-03	1998	2000	1994	84-88 89-93 94-98	86-90
Studientyp	popul.	hosp.	popul.	hosp.	hosp.	popul.	popul.	popul.	hosp.
Studien- population	3.6 Mio	441 268	287 479	481 000	k.A.	1.1 Mio	449 498	460 809	18 Mio.

*pro Mio. Einwohner

**Einwohner ≥ 15 Jahre

k.A.= keine Angaben, popul.=bevölkerungsbezogen, hosp.=Krankenhaus-bezogen

Internationale Autokennzeichen der Länder: AUS=Australien, D=Deutschland, F=Frankreich, GB=Großbritannien, J=Japan, N=Norwegen, NZL=Neuseeland, S=Schweden, USA=Vereinigte Staaten v. Amerika

Zur Prävalenz der RZA liegen nur spärliche und keine aktuellen Daten vor, zumal diese stark untereinander variieren. In einer schwedischen Studie der 70er Jahre wurden 889 Autopsien vorgenommen, davon konnte bei 1,7 % der Fälle eine aktive oder bereits ausgeheilte RZA post mortem diagnostiziert werden [88]. Eine Prävalenzerhebung in Dänemark ergab 1982 nach Boesen et al. 1354 RZA-Fälle/Mio. E. ≥ 50 J. [14]. Hohe Prävalenzzahlen wurden auch in Olmsted County/Minesota mit 2230 Patienten/Mio. E. ≥ 50 J. registriert [77]. Neuere Daten (1994) liegen durch Reinhold-Keller et al. vor, für Norddeutschland: 240/Mio. Einwohner ≥ 50 J. und für Süddeutschland: 300/Mio. E. ≥ 50 J. [92]. Eine nationale Umfrage zur RZA-Prävalenz in Japan erbrachte für das Jahr 1997, dass dort nur 15 Patienten pro Mio. Einwohner an einer RZA leiden [67]. Sofern bekannt, liegen keine weiteren europäischen Daten zur Prävalenz der RZA vor.

1.3 Nomenklatur und Klassifikation primär systemischer Vaskulitiden

1.3.1 Historische Entstehung

Der erste gesicherte Fallbericht einer primär systemischen Vaskulitis („Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung“) stammt aus dem Jahre 1866, er geht auf Kussmaul und Maier zurück [24]. In den darauffolgenden Jahrzehnten, v. a. zu Beginn des 20. Jahrhunderts mehrten sich die Berichte über die Entdeckungen vaskulitischer Krankheitsbilder mit primär systemischem Verlauf und erste Versuche der Einteilung und Klassifizierung entstanden [16, 101, 108]. Bereits 1952 erstellen Zeek et al. ein Klassifikationsschema, das die „nekrotisierenden Angiitiden“ in fünf Subtypen unterteilte: „hypersensitive Angiitis“, „granulomatös allergische Angiitis“, „rheumatoide Arteriitis“, „Periarteriitis nodosa“ und „temporale Arteriitis“ [81, 120]. In jüngster Zeit wurden wichtige Erkenntnisse über Differenzierungsmerkmale der PSV gewonnen, die zu den heute gültigen Klassifikationskriterien und Definitionen bzw. der aktuellen Nomenklatur führten. Dabei handelt es sich um folgende: vorab die Unterscheidung zwischen primär oder sekundär entstandenen Vaskulitiden (z.B. als Folge maligner Erkrankungen, durch Infektionskrankheiten sowie medikamenten-induziert), die pathologisch gestützte Einteilung nach Größe der überwiegend befallenen Gefäße, Vorhandensein von Granulomen (granulomatöse versus nicht-granulomatöser Entzündungsreaktionen) und Immunphänomenen (wie Immunkomplexen vs. pauci-immun) [29, 113]. Seit Mitte der 80er Jahre trägt auch die Testung anti-neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper (ANCA) unter Einbeziehung pathogenetischer Marker (C-ANCA, P-ANCA) zur Klassifizierung der nun sogenannten ANCA-assoziierten Vaskulitiden bei [62, 107]. 1990 wurden erstmals international akzeptierte Klassifikationskriterien durch das American College of Rheumatology (ACR) erstellt, die allerdings nicht zu Diagnosezwecken gedacht waren. Die ANCA-Testung fand hierbei noch keine Berücksichtigung [54]. Weitere Übereinkunft konnte 1992 im Rahmen der Chapel-Hill-Consensus-Conference (CHCC) erzielt werden, bei der die häufigsten primär systemischen Vaskulitiden anhand einer einheitlichen Nomenklatur (unter Einschluss der ANCA-Diagnostik) definiert wurden [61]. (Abbildung 1)

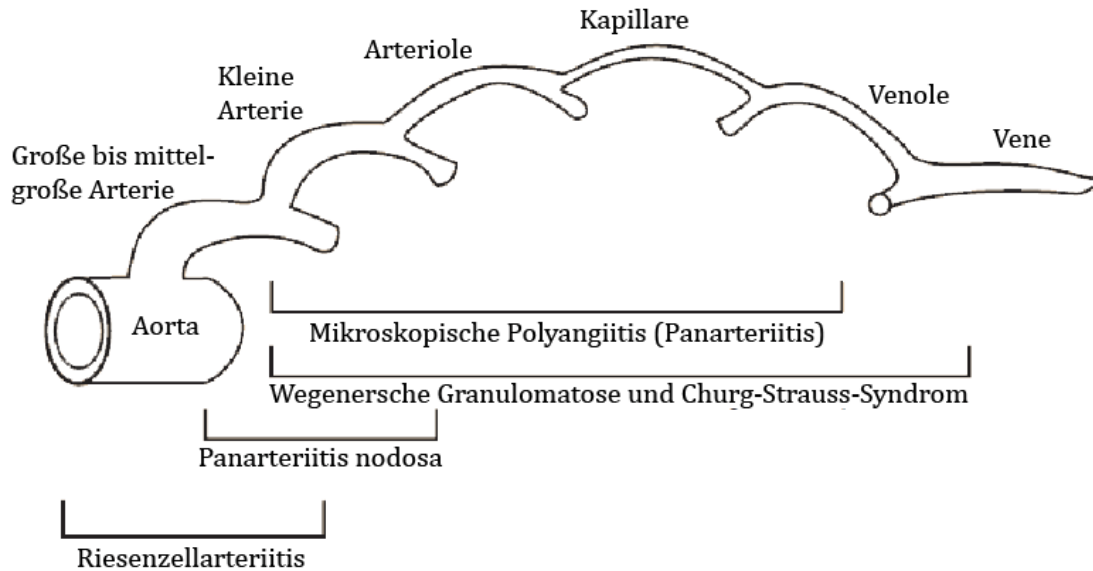


Abbildung 1: Gefäßbaum/PSV-Einteilung nach Gefäßgröße (nach Jennette '94 [61])

2012 fand eine Revision der CHCC zur Nomenklatur und Definitionen von Vaskulitiden statt, mit deren Publikation im Herbst 2012 gerechnet wird.

1.3.2 Aktuelle Klassifikationskriterien

Noch sind die Ätiologie und Pathophysiologie der primär systemischen Vaskulitiden nur ungenügend verstanden. Demnach blieb eine kausale Klassifikation bisher aus und hat vor allem in den vergangenen Jahrzehnten durch uneinheitlichen Gebrauch die internationale Vergleichbarkeit epidemiologischer Studien untereinander erheblich erschwert. So sind die PSV-Prävalenzzahlen stark abhängig von den zugrunde gelegten Definitions- und Klassifikationskriterien. Weltweite Gültigkeit haben sowohl die ACR-Kriterien zur Klassifikation der PSV wie auch die bisherige Nomenklatur der CHCC erlangt, trotzdem bleibt der Vergleich und die Interpretation epidemiologischer Studien und Forschung im Besonderen der AAV schwierig.

Die Einteilung wird anhand klinischer und pathologisch-anatomischer Merkmale sowie mit Hilfe von immunologischen und histologischen Befunden vorgenommen [39, 56]. Als Hauptkriterium für die Definition der PSV kann derzeit die Gefäßgröße gelten, da sich aus ihr, je nach Befall, die wegweisenden Symptome der einzelnen

Vaskulitiserkrankungen ergeben. Das aktuelle Klassifikationsschema muss jedoch als vorläufig gelten und durch neue Studien ergänzt werden [76]. Als Limitierung der ACR-Kriterien ist v.a. die Tatsache anzusehen, dass sie sich z.T. auf sehr kleine Kohorten vieler unterschiedlicher Studienzentren gründen. So wurden z.B. die CSS-Kriterien anhand eines Patientenkollektivs von insgesamt 20 CSS-Erkrankten, die 16 verschiedenen Zentren entstammten, festgelegt [80]. Zumal eine einheitliche Definition der PSV erst im Anschluss an die Erarbeitung der ACR-Klassifikation entstand [61]. Wichtig ist ebenso die Tatsache, dass die MPA, obwohl sie bereits in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts ausführlich durch den Hamburger Pathologen Wohlwill beschrieben wurde [119], in den ACR-Kriterien keine Berücksichtigung findet [42]. Obgleich die beiden Einteilungsschemata, zum einen das des American College of Rheumatology und zum anderen das der Chapel Hill Consensus Conference, Hilfestellung im diagnostischen Prozess der PSV geben können und international zu diesem Nutzen herangezogen werden, war ihr ursprünglicher Zweck ein anderer. Die ACR-Definitionen und CHCC-Klassifikationen können keine Diagnosekriterien ersetzen. Vielmehr identifizieren sie zum Zwecke der Klassifikation „lediglich“ den „Standardfall“ anhand „typischer klinischer Symptome“ und können somit nicht dem gesamten Manifestationsspektrum gerecht werden [54, 61]. Die Diskrepanz beider Einteilungen scheint zu unvereinbaren Abweichungen in der Diagnosestellung zu führen [90] (Ein Vergleich, ACR- vs. CHCC-Kriterien, ist Tabelle 3-6 zu entnehmen). Luqmani et al. sprachen in einer Zusammenschau der aktuellsten Studienergebnisse sogar von bis zu einem Drittel der Patienten, die weder eindeutig den ACR- noch den CHCC-Kriterien zu zuordnen sind [76]. Unlängst veröffentlichte die European League Against Rheumatism (EULAR) einen neu entwickelten diagnostischen Algorithmus als Rahmen epidemiologischer Studien und schließlich im Weiteren Leitlinien für die Entstehung und Vorschläge zur Erarbeitung der PSV-Diagnosekriterien [12, 110]. Wie bereits weithin verbreitet, werden die Kriterien des ACR und der CHCC zu Diagnosezwecken kombiniert. Eindeutige Kriterien zur Diagnosefindung bleiben unverzichtbar, damit auf Basis der PSV-Nomenklatur eine klare Identifikation Vaskulitiserkrankter mit anschließender Kategorisierung erfolgen kann [50, 56].

Tabelle 3: **CHCC-/ACR-Kriterien (GPA/WG)** (nach Luqmani et al. [61, 75-76])

Vaskulitis	CHCC-Kriterien	ACR-Kriterien
GPA/WG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kleingefäßvaskulitis ▪ granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts ▪ nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße ▪ meist nekrotisierende Glomerulonephritis ▪ häufig auch pulmonale Kapillaritis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entzündungen in Nase oder Mund ▪ Auffälligkeiten der Lunge im Thorax-Röntgen (Kavernen, Rundherde, „fixe“ Infiltrationen) ▪ Mikrohämaturie oder Erythrozytenzylinder im Urinsediment ▪ bioptischer Nachweis einer granulomatösen Entzündung ▪ Diagnose anhand von zwei erfüllten Kriterien
Bemerkung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entzündungen in Nase oder Mund treten auch bei 20% der MPA-Fälle auf. ▪ Durch die ACR-Kriterien besteht v.a. für die MPA mit pulmo-renalem Syndrom die Gefahr einer fälschlichen GPA/WG-Diagnose. 	

Tabelle 4: **CHCC-/ACR-Kriterien (MPA)** (nach Luqmani et al. [61, 76])

Vaskulitis	CHCC-Kriterien	ACR-Kriterien
MPA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kleingefäßvaskulitis ▪ mit wenigen bzw. keinen Immunkomplexablagerungen ▪ nekrotisierende Vaskulitis kleiner & u.U. mittelgroßer Arterien ▪ meist mit nekrotisierender Glomerulonephritis ▪ häufig auch pulmonale Kapillaritis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Klassifikationskriterien zur MPA
Bemerkung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemäß den ACR-Kriterien erfolgt bei Patienten mit pulmo-renalem Syndrom, auch bei fehlender granulomatöser Entzündung, eine Klassifikation als GPA/WG. ▪ ANCA fallen nicht unter die Klassifikationskriterien, dabei können sie besonders zur Differentialdiagnose zwischen GPA/WG, MPA und PAN beitragen. 	

Tabelle 5: **CHCC-/ACR-Kriterien (CSS)** (nach Luqmani et al. [61, 76, 80])

Vaskulitis	CHCC-Kriterien	ACR-Kriterien
CSS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kleingefäßvaskulitis ▪ granulomatöse & eosinophile Entzündung des Respirationstrakts ▪ nekrotisierende Vaskulitis kleiner & mittelgroßer Gefäße assoziiert mit Asthma und Bluteosinophilie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthma ▪ Eosinophilie ▪ Neuropathie ▪ flüchtige pulmonale Infiltrate ▪ Sinusitis ▪ positive Biopsie ▪ Diagnose anhand von vier erfüllten Kriterien
Bemerkung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ACR & CHCC stimmen darüber ein, dass Asthma & Eosinophilie die entscheidenden Kriterien bei der Diagnosestellung des CSS sind. 	

Tabelle 6: **CHCC-/ACR-Kriterien (RZA)** (nach Luqmani et al. [55, 61, 76])

Vaskulitis	CHCC-Kriterien	ACR-Kriterien
RZA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Großgefäßvaskulitis ▪ granulomatöse Entzündung der Aorta & ihrer größeren Äste mit Prädilektion extrakranieller Äste der A. carotis ▪ Temporalarterie meist betroffen ▪ Alter (normalerweise) ≥ 50J. ▪ häufig mit PMR assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei ED Alter ≥ 50J. ▪ neu-aufretende Kopfschmerzen ▪ Kiefer-/Kauclaudicatio ▪ Anomalie der Temporalarterie ▪ Druckschmerz der Schädelkalotte & knotige Verdickungen ▪ Temporalarterienbiopsie ▪ Diagnose anhand von drei erfüllten Kriterien
Bemerkung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die CHCC-Definition der RZA schließt im Gegensatz zum ACR sowohl die A. subclavia als auch die Armarterien mit ein. ▪ Ein Befall der Temporalarterien kann auch bei GPA/WG vorkommen, es besteht die Gefahr einer fälschlichen RZA-Diagnose. ▪ In beiden Klassifikationen ist das Alter wichtiges Merkmal. ▪ Die BSG ist beides Mal nicht Klassifikationskriterium, aber allgemein nützlich bei Diagnosestellung einer RZA. 	

1.4 Zentrale Aspekte einer epidemiologischen Studie

1.4.1 Bedeutung der Epidemiologie

Die epidemiologische Forschung ist Teil der wissenschaftlichen Grundlagengebiete, auf die sich die moderne klinische Medizin stützt. Gegenstand der Untersuchungen ist die Gesundheitslage einer definierten Population. Daraus lassen sich dann individuell Verbreitung, Häufigkeit und Erkrankungsrisiko, Ursachen und Einflussfaktoren sowie (sozioökonomische) Folgen einzelner Krankheitsbilder ableiten [79]. Ähnlich definierte John M. Last 1990 Grundlagen, Richtlinien und Aufgaben der Epidemiologie [74]. Ferner postuliert er die Notwendigkeit, in einem ersten Schritt die Beobachtungen und Forschungsergebnisse zu interpretieren und zu beurteilen, um daraus im Folgenden gültige Schlüsse zu ziehen, die Informationen nicht ungenutzt zu lassen, sondern im Sinne einer optimierten Gesundheitsversorgung anzuwenden. Mit Hinblick auf die aktuelle gesundheitspolitische Lage sind medizinische Ressourcen ein Gut, mit dem überlegt umgegangen werden sollte, Kosten-Nutzen-Analysen sind obligat [31]. In vielen Fällen einer Autoimmunerkrankung sind häufige Krankenhausaufenthalte, eine engmaschige periphere Betreuung durch Ambulanzen, Haus- und Fachärzte sowie intensive, teilweise aggressive, nebenwirkungsreiche Therapiemaßnahmen üblich. Dadurch entstehen hohe direkte und auch indirekte

Kosten (wie z.B. häufige Arbeitsunfähigkeitszeiten und vorzeitige Berentungen). Zunehmendes Interesse finden auch Untersuchungen zur Beeinträchtigung der Lebensqualität [94]. Behält man die PSV als Beispiel autoimmuner Multiorganerkrankungen im Fokus mit dem Ziel, die wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems durch Vaskulitispatienten zu beleuchten, so finden sich nur spärliche Daten. Cotch berichtet über eine amerikanische Studie Ende der 80er Jahre, nach der allein die Kosten für Krankenhausaufenthalte von fünf untersuchten PSV-Entitäten jährlich auf eine Summe von ca. 150 Millionen US-Dollar geschätzt werden. Den größten Anteil daran trug dabei die RZA, da sie insgesamt auch die weitaus häufigste Vaskulitis war [18]. Solide Prävalenzzahlen sind Grundlage für eine optimierte medizinische Versorgung, Gesundheitsplanung und dienen ebenso als Anhaltspunkt für anknüpfende Kostenberechnungen [59]. In den vergangenen Jahrzehnten konnte eine stetige Verbesserung der Langzeitprognose und Reduktion der Mortalitätsraten PSV-Erkrankter beobachtet werden, oft entwickelt sich ein chronisch-rezidivierender Krankheitsverlauf [52, 96]. Das Krankheitsbild der PSV hat sich gewandelt. Einst gingen diese mit hohen Sterblichkeitsraten und fataler Prognose einher, doch heute werden sie vielmehr als chronische Erkrankungen bezeichnet, Rückfälle sind häufig [89]. Daher scheint es erforderlich, die aktuelle Bedeutung und sozioökonomische Auswirkungen auf das Gesundheitssystem weiterführend zu untersuchen [94].

1.4.2 Prävalenzstudie

Die Erhebung von Prävalenzdaten zählt zu den Verfahren der deskriptiven Statistik. Diese findet im Rahmen einer Querschnittsstudie statt, bei der zu einem/-r definierten Zeitpunkt bzw. -spanne ein sogenannter Querschnitt durch ein bestimmtes Kollektiv (die Bevölkerung oder eine Anzahl von Patienten) erfolgt. Die Datenerfassung beruht auf der Zusammenschau verschiedenster retrospektiver Quellen, oftmals ist kein Einfluss auf Qualität und Vollständigkeit dieser gegeben. Daher muss eine sorgfältige Evaluierung durchgeführt werden. Aus Prävalenzstudien lassen sich schließlich Hypothesen zu Risikofaktoren, Auslösern, Diagnostik und Behandlung formulieren. Gleichzeitig sind sie aber auch Mittel der evidenzbasierten Entscheidungsfindung. Sie können Therapierichtlinien beeinflussen und Anhalt

geben, wo und wie medizinische Ressourcen (in der Präventivmedizin z.B. bei Screeninguntersuchungen) und Gesundheitsetats sinnvoll einzusetzen sind [31, 79].

1.5 Studienvorhaben

1.5.1 Hintergrund

1994 wurde erstmalig die PSV-Prävalenz für Deutschland erhoben (pro Mio. E. wie folgt: GPA/WG 58, MPA 9, CSS 7, RZA 87, RZA ≥ 50 J. 240) und ein signifikant häufigeres Vorkommen der RZA in der Stadt (HL) vs. dem Land (SE) festgestellt [92]. Inzwischen liegen Daten aus weltweit verschiedenen epidemiologischen Studien zu den AAV vor, an aktuellen Daten für Deutschland fehlt es jedoch. Die steigenden, mitunter sehr heterogenen AAV-Prävalenzzahlen anderer Folgestudien und Langzeitbeobachtungen (wie z.B. aus Großbritannien, Norwegen und Australien) werfen die Frage nach der nationalen Prävalenzentwicklung auf [68, 87, 118]. Eine deutschlandweit erste Wiederholung der Prävalenzerhebung für AAV und RZA in identischer Studienregion und mit gleichem Studiendesign für 2006 ermöglicht einen Vergleich mit den Vorgängerergebnissen aus dem Jahr 1994.

1.5.2 Fragestellung

Zielsetzung der Studie ist es, aktuelle populationsbezogene Daten des Jahres 2006 zur Prävalenz der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (GPA/WG, MPA, CSS) und der Riesenzellarteriitis für Deutschland bzw. eine norddeutsche Region, in Schleswig-Holstein zu erheben.

Zahlreiche Ergebnisse anderer weltweiter epidemiologischer Studien zeigen einen Anstieg der Prävalenzraten. Kann dieser auch in Deutschland bestätigt werden? Entsprechend sollen die Prävalenzzahlen im internationalen Kontext untersucht werden.

Es sind die deutschlandweit ersten Ergebnisse aus einer Folgestudie zur Prävalenz der primär systemischen Vaskulitiden. Erstmals ist eine Reevaluation der Daten von 1994

möglich. Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten sind zu finden? Lassen sich die Unterschiede für Stadt (HL) und Land (SE) reproduzieren?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienregion

Die Studienregion setzt sich aus der Hansestadt Lübeck und einem ländlichen Bereich, dem Kreis Segeberg, zusammen. Beide Gebiete liegen im nördlichsten Bundesland Deutschlands: Schleswig-Holstein (Abbildung 2). Ein besonderes Merkmal der Studienregion ist der Einschluss zweier infrastrukturell unterschiedlicher Gebiete (Stadt/Land), so dass ein Vergleich städtischer versus ländlicher Prävalenzdaten möglich ist. In Anlehnung an die Vorgängerstudie 1994 wurde die identische Studienregion gewählt [92].

Die Bevölkerungszahl beider Areale umfasst zusammen 468 962 Menschen. Davon leben 45% (211 213) der Einwohner in Lübeck, 55% (257 749) im ländlichen Raum Segeberg [102]. Die Studienregion verteilt sich auf eine Fläche von 1 558,40km². 13,7% der Fläche entfallen auf das Stadtgebiet Lübecks, der Großteil der Fläche 86,3% sind dem Landkreis Segeberg zuzurechnen. Eine Entfernung von circa 30 km trennt die beiden Regionen voneinander, dabei ist Lübeck nicht Teil des Kreises Segeberg.



Abbildung 2: Studienregion

Es besteht eine Arztdichte von 1:573 (d.h. 1 Arzt für 573 Einwohner) für die Gesamtregion, die Arztdichte für Lübeck beträgt 1:421. Für Segeberg liegt diese knapp bei der Hälfte mit nur 1:816. Ergänzend erfolgt eine stationäre und ambulante Krankenhausversorgung der Bevölkerung anhand drei allgemeiner Krankenhäuser in Lübeck und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die medizinische Versorgung wird im Einzugsgebiet Segeberg durch weitere vier allgemeine Krankenhäuser sowie das Klinikum Bad Bramstedt sichergestellt, vergleiche hierzu Tabelle 7 [6].

Tabelle 7: Studienregion

	Gesamt (HL/SE)	Stadt Lübeck	Kreis Segeberg
Fläche (in km ²)	1 558,60	214,20 (13,7%)*	1 344,40 (86,3%)*
Med. Versorgung:			
Universitätsklinik	Ja	Ja	Ja**
Allgemeine Krankenhäuser	7	3	4
Rheumatologische Ambulanz	Ja	Ja	Ja
Niedergelassene Ärzte	818	502(61%)**	316(39%)**
Arztdichte	1:573	1:421	1:816

*Prozent der Gesamtfläche

**Das Klinikum BB ist bettenführende Abteilung der Universitätsklinik Lübeck, Campus HL

*** Prozent aller niedergelassenen Ärzte

2.2 Studienzeitraum

Die Periodenprävalenz der ANCA-assoziierten Vaskulitiden und der Riesenzellerarteriitis wurde für die Dauer des Kalenderjahres 2006 (01.01.2006-31.12.2006) erfasst. Somit ist der Zeitraum entsprechend der vorherigen Studie (im Jahre 1994) gewählt und ein Vergleich möglich [92].

2.3 Studienpopulation

In der Zielregion beträgt die Einwohnerzahl insgesamt 468 962 Menschen. Eine knappe Mehrheit von 55% (257 749 Einwohner) lebt im Landkreis Segeberg, 45% (211 213

Menschen) innerhalb der Stadtgrenzen Lübecks. Im Studiengebiet ist die weit überwiegende Mehrheit (98,2%) der Bevölkerung deutscher Abstammung bzw. europäischer Herkunft. Daher kann dieses Gebiet als ethnisch homogen angesehen werden. Die Zuwanderungs- (6%) und Abwanderungsraten (5,8%) sind gering, so dass die Region hinsichtlich dieser Faktoren als stabil erachtet werden kann. Eine ausgeglichene Geschlechterverteilung wird sowohl für Lübeck (m=48%/w=52%) als auch für den Kreis Segeberg (m=49%/w=51%) beschrieben. Das Verhältnis ≥ 50 -Jähriger versus der Jüngeren ist in der Stadt mit 40% vs. 60% und für den Landkreis mit 37% vs. 63% anzugeben. Deutliche Unterschiede, das Überwiegen der Einwohnerinnen, waren erst jenseits des 50. Lebensjahres zu verzeichnen. Für Lübeck zeigte sich die Geschlechterverteilung der ≥ 50 -Jährigen im Verhältnis m=44% zu w=56%, für Segeberg m=47%/w=53%. Nähere Angaben sind Tabelle 8 zu entnehmen [102-103].

Tabelle 8: Studienpopulation

	Gesamt (HL/SE)	Stadt Lübeck	Kreis Segeberg
Einwohnerzahl	468 962	211 213(45%)	257 749(55%)
männlich	226 848	100 490	126 358
weiblich	242 114	110 723	131 391
<i>m/w in % aller Einwohner*</i>	<i>48/52</i>	<i>48/52</i>	<i>49/51</i>
< 50 Jahre	287 059	125 875	161 184
≥ 50 Jahre	181 903	85 338	96 565
<i></≥ 50J. in % aller Einwohner</i>	<i>61/39</i>	<i>60/40</i>	<i>63/37</i>
< 50 Jahre			
männlich	144 623	63 323	81 300
weiblich	142 436	62 552	79 884
<i>m/w in % aller Einwohner < 50J</i>	<i>50,4/49,6</i>	<i>50,3/49,7</i>	<i>50,4/50,6</i>
≥ 50 Jahre			
männlich	82 225	37 167	45 058
weiblich	99 678	48 171	51 507
<i>m/w in % aller Einwohner ≥ 50J</i>	<i>45/55</i>	<i>44/56</i>	<i>47/53</i>

*Prozentzahlen Einwohner, in Bezug auf Einwohnerzahl jeweiliger Spalte (Gesamt/HL/SE)
 Bevölkerungsdaten Statistikamt Nord: 31.12.06

2.3.1 Einschlusskriterien

Folgende primär systemische Vaskulitiden wurden sowohl nach der Nomenklatur bzw. Definition der Chapel Hill Consensus Conference von 1992 als auch den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology 1990 erfasst [55, 61, 75, 80, 112]. Berücksichtigung fanden außerdem die EULAR-Empfehlungen zur Durchführung epidemiologischer Studien, die ebenfalls die CHCC-Definitionen und ACR-Kriterien berücksichtigen [110]. Kodierung und Erfassung wurden nach dem Katalog der Internationalen Klassifikation für Krankheiten ICD 10 vorgenommen [25].

M31.5/M31.6	Riesenzellerteriitis
M31.3	Granulomatose mit Polyangitits/Wegenersche Granulomatose
M31.7	Mikroskopische Polyangiitis
M30.1	Churg-Strauss-Syndrom

Der Begriff PSV findet hier im Zusammenhang mit der Studie lediglich für oben genannte vier Entitäten Verwendung. Die Diagnose M31.5 „Riesenzellerteriitis bei Polymyalgia Rheumatica“ und die Diagnose M 31.6 „Sonstige Riesenzellerteriitis“ wurden als Einheit erfasst und ausgewertet.

Die Diagnose musste bereits vor dem Jahre 2006 oder während des Zeitraumes vom 01.01.2006-31.12.2006 (im Jahre 2006) gestellt worden sein. Ferner war es Bedingung, dass der Patient zum Untersuchungszeitraum im Postleitzahlenbereich der Zielregion wohnhaft war.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen primären und sekundären Vaskulitiden.

2.4 Studiendesign

2.4.1 Studientyp

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv in Form einer bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudie. Als Folgeuntersuchung sind Design und Untersuchungsrahmen entsprechend den Kriterien der Prävalenzstudie 1994 gewählt worden [92]. Das Studienprotokoll wurde sowohl von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen: 08-155, Datum: 18.03.2009) als auch von der Landesbehörde für Datenschutz Schleswig-Holstein geprüft und befürwortet.

2.4.2 Datenquellen

Erhoben wurden Informationen aus verschiedenen unabhängigen Quellen, um somit eine möglichst umfassende Suche und die Validität der Daten zu garantieren. Angesprochen und um Rückmeldung gebeten wurden:

- Alle 818 niedergelassenen Ärzte der Region HL/SE
(inklusive niedergelassener Pathologen)
- Universitätsklinikum Lübeck
(inklusive rheumatologischer Abteilung: Poliklinik/Konsildienst)
(inklusive immunologischem Referenzlabor, pathologischer Abteilung und aller anderen Kliniken samt Ambulanzen)
- Klinikum Bad Bramstedt
(inklusive immunologischem Referenzlabor)
- Sieben weitere allgemeine Krankenhäuser HL/SE
- Krankenkassen mit Niederlassung in HL/SE
- Gesundheitsämter HL/SE
- Statistikamt Nord (Registerdaten Verstorbener)
- Rentenversicherer
- Vaskulitisregister Schleswig-Holstein

Die Teilnahme bzw. Rückmeldung blieb allen freigestellt. Im ambulanten Praxisbereich wurde auch die Möglichkeit einer Rückmeldung ohne Angabe des Arztes bzw. der Praxis akzeptiert. Abbildung 3 veranschaulicht die Datenakkumulation anhand der geschilderten Quellen.

2.4.3 Epidemiologische Parameter

Ziel war es, das Vorkommen der PSV-Patienten (GPA/WG, CSS, MPA, RZA) im Jahr 2006 für die beiden Gebiete HL/SE zu ermitteln. Um ausreichende Informationen zu erhalten und identische Patientenmeldungen herauszufiltern, ist eine Auswahl der folgenden sieben Charakteristika getroffen worden. Diese können in Kombination einem einzigen Patienten zugeordnet werden, wahren jedoch gleichzeitig dessen Anonymität.

Vaskulitistyp (ICD-10-Kode)

Geschlecht: männlich (=1)/weiblich (=2)

Tod (ja/nein)

Diagnosezeitpunkt (wenn bekannt)

Geburtsjahr des Patienten

Postleitzahl des Wohnortes des Patienten

Zweiter Buchstabe des Nachnamens

Im Anhang 7.5 findet sich der Rückmeldebogen, der in adaptierter Form, je nach Adressat, an die einzelnen Quellen versandt wurde.

2.4.4 Erfassung der Patientendaten

Vor Beginn der Prävalenzerhebung wurde im regionalen Ärzteblatt wie auch intern am UKSH/HL und im Klinikum Bad Bramstedt über das Studienvorhaben informiert [47]. Ab November/Dezember 2008 wurden alle Quellen in den darauffolgenden Monaten bis zu dreimal angeschrieben und um Rückantwort gebeten. Die Anschreiben enthielten die Frage nach behandelten Vaskulitispatienten 2006 und die Bitte um Identifizierung anonymer studienrelevanter Patientendaten. Blieb daraufhin die

Antwort aus, wurde telefonisch Kontakt zu Praxis- und Klinikärzten aufgenommen. Die Briefe beinhalteten ein Anschreiben an die Ärzte oder an die entsprechenden Einrichtungen (Krankenhausabteilungen, Krankenkassen, Gesundheitsämter etc.) sowie einen Informationsbogen mit umseitigem Rückmeldebogen (Anhang 7.4-7.5). Den Postsendungen an die Kliniken lag ein weiterer Briefumschlag, verbunden mit der Bitte zur Übersendung an Vaskulitispatienten, folgenden Inhalts bei: Patientenanschreiben, Einverständniserklärung und vorfrankierter Rückumschlag (Anhang 7.6, 7.8-7.9). Ähnlichen Inhalts war auch die Postsendung, die die niedergelassenen Ärzte nach positiver Vaskulitismeldung erhielten (Anhang 7.7-7.9). Bei Einwilligung der Patienten konnten zusätzliche medizinische Informationen erhoben und Einsicht in die Patientenakte vorgenommen werden. Die Rückmeldung erfolgte per Fax, Post oder telefonisch an das Forschungslabor Bad Bramstedt, wo die Daten gesammelt und computergestützt verwaltet wurden (Abbildung 3). Das Screening der Datenarchive des Klinikums Bad Bramstedt wie auch des UKSH konnte direkt vorgenommen werden. Bei Informationen aus peripheren Quellen konnten alle studienrelevanten Daten den Rückmeldungen entnommen werden. Sie sind jedoch zuvor einer Evaluierung unterzogen worden; u.a. hinsichtlich Diagnose, Wohnortzugehörigkeit und Zeitpunkt der Erstdiagnose. Um fehlende Informationen zu akquirieren, wurden die Patientenakten zur Durchsicht und weiterführenden Beurteilung herangezogen. Im Einzelnen ist darüber hinaus auch der Kontakt zu den behandelnden Ärzten hergestellt worden.

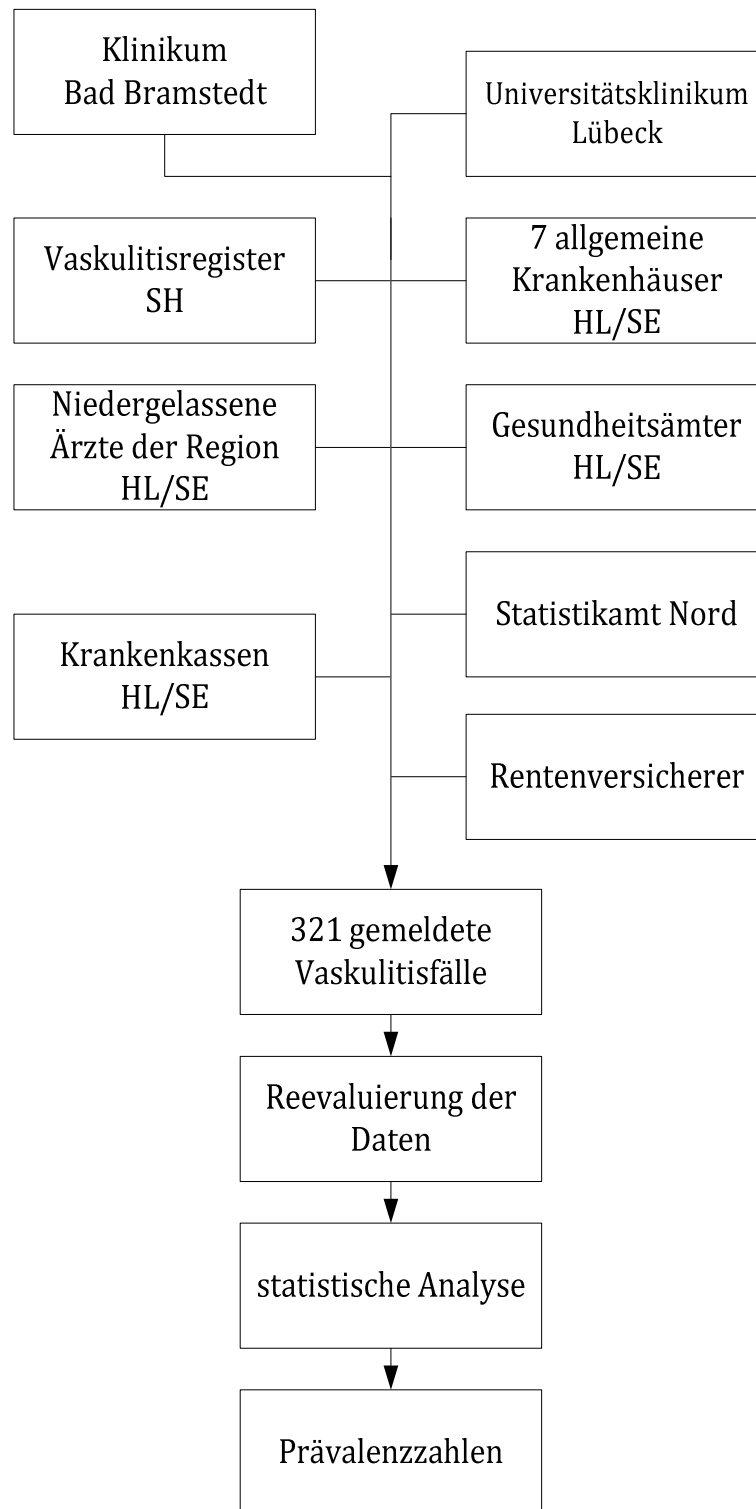


Abbildung 3: Studienablauf-Datenakkumulation anhand unterschiedlicher Quellen

2.4.5 Auswertung/statistische Analyse

Zur Datenanalyse wurden diese in das Microsoft-Programm Excel 2007 und das Statistikprogramm SPSS 16.0 überführt, dort sortiert und ausgewertet. Identische Patientenangaben verschiedener Quellen und deren Anzahl konnten bestimmt und im fortlaufenden Auswertungsprozess als Einzelmeldung angeführt werden, dazu auch Abbildung 4. Ausführliche deskriptive Analysen wie Häufigkeitsverteilung, Berechnung des Medians und der Spannweite (range) sind durchgeführt worden. Nach Auswertung der erhobenen Informationen und unter Einbeziehung der Bevölkerungszahlen erfolgte die Prävalenzbestimmung. Word 2007 fand Verwendung in der graphischen Ergebnisdarstellung und Tabellengestaltung. Einzelne Abbildungen entstanden mit Hilfe des Microsoft-Programms Visio 2007. Alle Berechnungen basieren auf Daten des Statistikamt Nord, erhoben für den 31. Dezember 2006 [102]. In weiten Teilen wurden Auswertung und statistische Analyse durch Frau Dr. med. Karen Herlyn, Master of Public Health und ärztliche Mitarbeiterin der Poliklinik für Rheumatologie/Universität zu Lübeck, unterstützt und begleitet.

2.4.5.1 Prävalenz

Es wurde im Gesamten und für die einzelnen Entitäten errechnet, wie oft die ANCA-assoziierten Vaskulitiden und die RZA in der Bevölkerung HL/SE vorkamen. Der Untersuchungszeitraum der Periodenprävalenz umfasst eine definierte Zeitspanne: das Jahr 2006. Dabei werden alle Krankheitsfälle bis 2006 eingeschlossen (ED vor 2006) wie auch alle 2006 neu erkrankten PSV-Patienten. Die Formel der Prävalenzberechnung setzt sich folgendermaßen zusammen [31, 79]:

$$\text{Prävalenz} = \frac{(\text{Neue Krankheitsfälle 2006} + \text{bereits Erkrankte vor 2006})}{\text{Gesamte Einwohnerzahl HL/SE (Gesunde+Erkrankte)}}$$

Zusätzlich wurden alters- und geschlechtsstratifizierte Prävalenzwerte in Bezug auf den Wohnort, unterteilt in Stadt/Land, bestimmt. Im Weiteren erfolgt die Darstellung der Prävalenzzahlen als Angaben „pro eine Million Einwohner“.

2.4.5.2 Konfidenzintervalle und Signifikanz

Zufallsschwankungen sind häufig in Studien zu finden und bedingen immer ein leichtes Abweichen vom „wahren“ Wert. Konfidenzintervalle helfen, den Bereich glaubhafter Werte zu kennzeichnen. Als Grenze für die als 95%-ig definierte Sicherheit gilt hierbei der Standardfehler ± 1.96 S.E. Die Konfidenzintervalle bilden ein Maß für die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse [121]

$$CI = p \pm 1,96 * \sqrt{((p*(1-p)) / n)}$$

Zufällige Fehler können nie ganz vermieden werden, allerdings kann man sie bzw. ihre Wirkung mit Hilfe eines statistischen Signifikanztests abschätzen. Die statistische Signifikanz (p-Wert) sagt aus, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass der gemessene Unterschied dem Zufall entspringt und sich daraus eine Fehlaussage ableitet. $p < 0.05$ bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit kleiner als 5% ist, dass der gemessene Unterschied zwischen den zwei Vergleichsgruppen nur auf Zufall beruht [31]. Die Bestimmung erfolgt unter der Annahme einer Poisson-Verteilung bei seltenen Erkrankungen.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtheit der Patienten

Nach Abschluss der Screeningphase lagen insgesamt 321 Meldungen vor. Davon wurden 220 Fälle, den Einschlusskriterien entsprechend, als PSV-prävalent in die Studie aufgenommen. Anhand der erfassten Merkmale konnte ein Kollektiv von 114 Doppelt- bzw. Mehrfachmeldungen abgegrenzt werden. Dabei wurden 26 Patienten aus zwei Quellen gemeldet, 11 Patienten aus 3 Quellen und 6 Patienten sogar aus 4 Quellen, ein weiterer aus insgesamt 5 Quellen. 106 Patienten wurden einfach gemeldet. Insgesamt konnten letztlich 150 Patienten bestimmt werden. Ein Ausschluss erfolgte in 26 Fällen, da sich der Wohnort außerhalb der Zielregion befand. In 10 Fällen wurde die Diagnose erst nach 2006 gestellt. Ferner wurden bei 15 Patienten andere, in dieser Studie nicht untersuchte, Vaskulitiden diagnostiziert. 50 weitere Meldungen erfüllten die Einschlusskriterien nur unzureichend, u.a. aufgrund von lückenhafter Angabe der erforderlichen Screeningdaten sowie bei Meldung von Verdachtsfällen, die angesichts der Anonymität der Melder weder durch Rückfrage noch Akquise weiterer wegweisender Befunde verifiziert werden konnten (Abbildung 4).

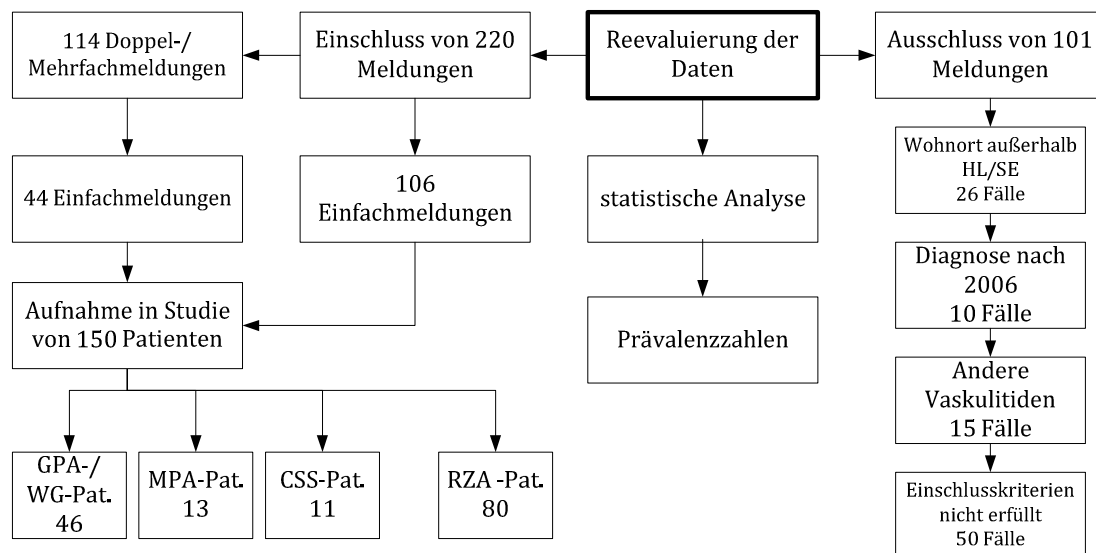


Abbildung 4: **Zusammenschau der Rückmeldungen**

Alle Krankenhäuser der Studienregion, einschließlich dazugehöriger Ambulanzen, haben Rückmeldungen übermittelt. Durch das Gesundheitsamt Segeberg und das Statistikamt Nord (Verstorbenenregister) konnte ein weiterer identischer Patient ermittelt werden, der 2006 mit Diagnose einer GPA/WG verstorben war. Von insgesamt 818 niedergelassenen Ärzten antworteten 423, was einem Anteil von 52% entsprach. Die Teilnahme der Lübecker Ärzte lag mit 54% (n=269) höher als die der Segeberger Ärzte mit 47% (n=149). Bei den Allgemeinmedizinerinnen wurden deutlich höhere Rückmelderaten von 65% (HL 68%/SE 62%) festgestellt und auch die Meldungen der niedergelassenen Internisten lag mit insgesamt 57% über dem Durchschnitt, im Einzelnen: Rückmeldung durch 78% der Segeberger Internisten vs. 47% der Lübecker Internisten. Eine komplette und somit 100%-ige Rückmeldequote konnte bei den niedergelassenen Pathologen registriert werden. Weitere Informationen sind Tabelle 9 zu entnehmen. Eine Rückantwort der Deutschen Rentenversicherung Bund wurde erhalten, jedoch ohne Meldung eines Vaskulitispatienten für den gesuchten Zeitraum. Die Mehrzahl der Krankenkassen konnte ebenso zur Erfassung weiterer Vaskulitidfälle beitragen wie auch das Vaskulitisregister SH, das einem Screening, entsprechend den Einschlusskriterien, unterzogen wurde.

Tabelle 9: Rückmeldungen der niedergelassenen Ärzte (nach Fachrichtungen)

	Gesamt (HL/SE)	Stadt Lübeck	Kreis Segeberg
Niedergelassene Ärzte	818	502	316
Rückmeldungen*	423	269	149
<i>Rückmeldungen in %</i>	52%	54%	47%
Rückmeldungen nach Fachärzten**:			
Pathologen	100%	100%	-
Allgemeinmedizin	65%	68%	62%
Innere Medizin	57%	47%	78%
(praktische/r) Arzt/Ärztin	36%	52%	22%
Ophthalmologie	42%	48%	33%
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	25%	33%	11%
Dermatologie	26%	33%	0%
Pädiatrie	67%	87%	38%
Orthopädie/Chirurgie	46,6%	47%	45%
Gynäkologie/Urologie	34%	33%	35%
Radiologie	81%	100%	17%
Neurologie/Psychiatrie	38%	37%	39%
Sonstige***	18%	25%	7%

Keine Angabe von Nachkommastellen (kaufmännische Rundung)

*5 Rückmeldungen waren keiner PLZ zuzuordnen

**Rückmeldungen in % der jeweiligen Fachärzte

***14 Meldungen aus HL waren keinem Fachgebiet zuzuordnen, 4 Meldungen aus SE waren keinem Fachgebiet zuzuordnen

3.2 Periodenprävalenz AAV und RZA 2006

Die eingeschlossenen 150 PSV-Krankheitsfälle setzen sich folgendermaßen aus den einzelnen Entitäten zusammen: Es wurden 80 Patienten mit der Diagnose einer Riesenzellarteriitis (M 31.6) bzw. einer RZA in Kombination mit Polymyalgia Rheumatica (M 31.5) registriert. 70 Patienten litten an einer ANCA-assoziierten Vaskulitis. Den größten Anteil machten davon die GPA/WG mit 46 gemeldeten Fällen aus, gefolgt von 13 MPA-Erkrankten und 11 Churg-Strauss-Patienten. Während des Beobachtungszeitraumes und in Bezug auf die Einwohnerzahl des Zielgebietes ergaben sich die Werte der Periodenprävalenz wie folgt: Für die Gesamtheit aller vier Vaskulitiden mit 320 PSV-Erkrankten/Mio. Einwohner (95%CI 285;355), für die AAV 149 Fälle/Mio. E. (95%CI 126;174) und bei der RZA ergab sich eine Prävalenz von 171 Fälle/Mio. Einwohner (95%CI 146;197), in der Bevölkerung ≥ 50 J. lag die Prävalenz der RZA bei 440/Mio. E. (95%CI 399;481). Die Gesamtprävalenz pro Million Einwohner

betrug für die GPA/WG 98 (95%CI 79;117), für die MPA 28 (95%CI 18;38) sowie 24 beim CSS (95%CI 14;35) (vgl. Tabelle 10).

Die mediane Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt der Erhebung und inklusive der neuen Erkrankungsfälle aus dem Kalenderjahr 2006 betrug für alle Patienten 26,5 Monate, mit einer Spannweite von einem Monat bis zu 296 Monaten (fast 25 Jahren). Dabei hatten die RZA-Patienten eine kürzere mediane Erkrankungsdauer von 18 Monaten (Range: 1-222), die AAV-Erkrankten zeigten eine deutlich längere mediane Erkrankungsdauer mit 40,5 Monaten. Im Einzelnen wiesen GPA/WG-Patienten die längste mediane Erkrankungsdauer von 43 Monaten (Range: 2-296) auf. Bei der MPA ergaben sich 22 Monate (Range: 1-78), für das CSS hingegen ein mehr als doppelt so langer Zeitraum mit 42 Monaten (Range: 6-198). Im Jahr 2006 wurden bei 47 Patienten erstmals eine der vier Vaskulitiden diagnostiziert (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) und Charakteristika des Patientenkollektivs

Vaskulitis	Absolut-	Prävalenz	Konfidenz-	Alter (<i>in Jahren</i>)		Erkrankungsdauer	
	werte			intervalle	Median	range	Median
	<i>n</i>	(<i>Pat/pro Mio Einwohner</i>)	(<i>95% CI</i>)				
GPA/WG*	46	98	79;117	63,5	11-80	43	2-296
MPA	13	28	18;38	61	37-101	22	1-78
CSS**	11	24	14;35	55	32-89	42	6-198
RZA	80	171	146;197	74	56-95	18	1-222
AAV	70	149	126;174	63	11-101	40,5	1-296
PSV (AAV&RZA)	150	320	285;355	70	11-101	26,5	1-296

Prävalenzwerte der Studie sind ohne Nachkommastellen angegeben (kaufmännischer Rundung)

*1Pat. keine Angabe der Erkrankungsdauer

**2Pat.: 1Pat. keine Angabe der Erkrankungsdauer, 1Pat. keine Altersangabe

3.3 Altersbezogene Prävalenz

Generell wurden alle Altersgruppen eingeschlossen. Das mediane Alter aller studienrelevanten PSV-Erkrankten betrug 70 Jahre und umfasste eine Spannweite von 11-101 Jahren. GPA/WG-Patienten waren im Median 63,5 Jahre alt (range: 11-80 Jahre). Bei der MPA lag das mediane Alter bei 61 Jahren (range: 37-101 Jahre). Jüngstes medianes Alter wurde für das CSS ermittelt mit 55 Jahren (range: 32-89 Jahre). Alle

RZA-Patienten hingegen waren (definitionsgemäß) jenseits des 50. Lebensjahres. Es wurde ein Median von 74 Jahren errechnet mit einer Spannweite von 56-95 Jahren (Tabelle 10).

Die Prävalenz wurde dabei für zwei Bevölkerungsgruppen berechnet, zum einen die vor dem 50. Lebensjahr versus der 50-Jährigen und Älteren. Die Unterschiede sind deutlich. Die AAV-Prävalenz ist ≥ 50 J. signifikant höher: 297 (95%CI 263;331), verglichen mit 52 (95%CI 38;66) bei den unter 50-Jährigen ($p < 0.0001$). Bei der RZA fand sich eine Prävalenz von 440 Krankheitsfälle in der Altersgruppe ≥ 50 J./Mio. Einwohner (95%CI 399;481). Die GPA/WG kam bei der Bevölkerung ab dem 50. Lebensjahr mit 220 (95%CI 191;249) fast 10x häufiger vor als gegenüber den Jüngeren < 50 J. (21 (95%CI 12;30)). Deutliche Unterschiede fanden sich auch bei der MPA mit einer Prävalenz von 50 (95%CI 36;63) in der älteren Bevölkerungsgruppe, im Vergleich dazu 14 (95%CI 7;21) in der jüngeren Bevölkerung unter 50 Jahre. Weniger different sind allerdings die altersadaptierten Prävalenzdaten des CSS mit 28 (95%CI 18;38) bei 50-Jährigen und Älteren zu 17 (95%CI 9;25) vor dem 50. Lebensjahr. In der Zusammenschau kamen die vier erfassten PSV mehr als 14-mal häufiger bei älteren Menschen ≥ 50 Jahre vor ($p < 0.0001$) (vgl. Tabelle 15/ Anhang 7.1).

3.4 Geschlechtsbezogene Prävalenz

Hier ist es sinnvoll, die Gesamtheit der erfassten primär systemischen Vaskulitiden nach ANCA-assoziierten Vaskulitiden und den RZA-Fällen getrennt voneinander zu betrachten. Die drei AAV, die bezüglich des geschlechtsspezifischen Verhaltens ein ähnliches Muster aufweisen, unterscheiden sich dabei von der RZA mit weiblicher Prädominanz.

Hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses konnten im Rahmen der Studie nachstehende Daten bestimmt werden: RZA 18 Männer und 61 Frauen. Waren die Frauen bei der RZA deutlich in der Mehrheit, so wurde für die AAV eine weitgehend ausgeglichene Geschlechterverteilung ermittelt: GPA/WG 23 männliche Patienten versus 23 weibliche Patientinnen, MPA 7 Männer/6 Frauen und beim CSS 5 Männer/6 Frauen (siehe Abbildung 5).

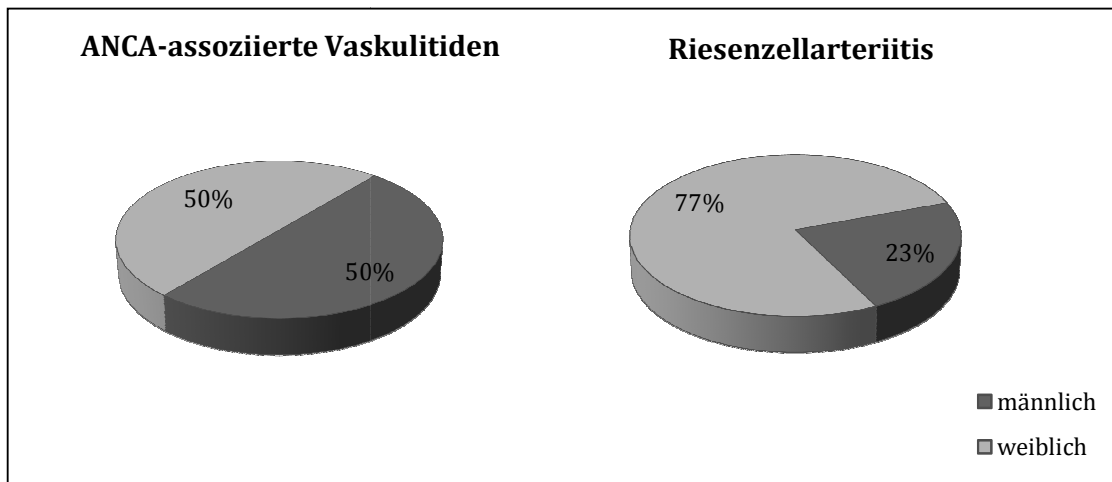


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der AAV/RZA

Die Berechnung der geschlechtsspezifischen Prävalenzdaten pro 1 Mio. Einwohner bezogen auf die Gesamtregion spiegelt dieses Verhältnis gleichermaßen wider (dazu auch Tabelle 15 im Anhang): Die RZA mit 79 Krankheitsfällen bei der männlichen Bevölkerung (95%CI 62;96) versus der deutlich höheren Erkrankungsanzahl der Frauen 252 (95%CI 221;283). Bei den ≥ 50 -Jährigen findet sich für die RZA eine ähnliche Geschlechterverteilung mit dreifach erhöhter Prävalenz der Frauen von 612 (95%CI 564;660) gegenüber den Männern mit 219 (95%CI 190;248). Hier liegt also eine eindeutige Geschlechterpräferenz vor, nicht so bei den AAV. Insgesamt betrachtet stellt sich die Geschlechterverteilung der AAV sehr ausgeglichen dar mit Prävalenzwerten in der männlichen Bevölkerung von 154 (95%CI 130;178) und 145 (95%CI 127;168) bei den Frauen. Die Prävalenzraten der GPA/WG zeigen folgende Aufteilung: 101 Patienten/ Mio. E. (95%CI 81;121) gegenüber 95 Patientinnen/ Mio. E. (95%CI 76;114), für die MPA ebenso 31 (95%CI 20;42)/25 (95%CI 15;35) und beim CSS ein minimales Überwiegen der Frauen mit 22 bei den Männern (95%CI 13;32) vs. 25 (95%CI 15;35) bei den Frauen. Vergleicht man allerdings die AAV-Fallzahlen nach Alter, d.h. die Patientengruppe der 50-jährigen und Älteren gegeneinander, findet man eine etwas höhere Häufigkeit bei den Männern mit 328 (95%CI 293;363), bei den Frauen 271 (95%CI 293;303).

3.5 Prävalenzdaten für die Region HL/SE

In der Zusammenschau lag die Prävalenzrate der vier PSV für die städtische Region mit 402 (95%CI 363; 441) deutlich höher als im ländlichen Raum 251 (95%CI 221;283). Für die RZA, GPA/WG und MPA waren die Prävalenzwerte in der Stadt Lübeck vs. Segeberg signifikant höher, während für das CSS ein umgekehrtes Verhältnis nachweisbar war. Getrennt nach den Regionen Stadt und Landkreis ergaben sich folgende Prävalenzen (dazu auch Tabelle 11): GPA/WG 114 (95%CI 93;135) vs. 85 (95%CI 67;103), MPA 43 (95%CI 30;56) vs. 16 (95%CI 8;24), CSS 10 (95%CI 4;16) vs. 35 (95%CI 24;46). Für die RZA wurde ein Verhältnis von 237 (95%CI 202;267) vs. 116 (95%CI 95;137) bestimmt, das sich in der Altersgruppe ≥ 50 J. gleichermaßen abbildete (HL 586 (95%CI 539;633) /SE 311 (95%CI 276;346)). Im Detail war dieser Unterschied auch bei den RZA-Patientinnen zu sehen. In der städtischen Region kam hier die RZA mit 893 (95%CI 835;951) wesentlich öfter vor als auf dem Land mit 349 (95%CI 313; 375). Bei Männern dieser Altersgruppe ist indes eine höhere RZA-Prävalenz im ländlichen Raum festgestellt worden (244 (95%CI 213; 275) verglichen mit 188 (95%CI 161;215) in HL).

Tabelle 11: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) in Bezug auf Stadt/ Land

Vaskulitis	Regionen	
	Stadt HL	Kreis SE
GPA/WG	114 (93;135)	85 (67;103)
MPA	43 (30;56)	16 (8;24)
CSS	10 (4;16)	35 (24;46)
RZA	237(207;267)	116 (95;137)
RZA ≥ 50 J.	586 (539;633)	311 (276;346)
AAV	166 (141;191)	136 (113;159)
PSV (AAV&RZA)	402 (363;441)	251 (221;283)

Alle Angaben der Prävalenz wie folgt: Patienten/1Mio. Einwohner (mit 95%CI)
Bevölkerungsdaten Statistikamt Nord: 31.12.06

3.6 Vergleich der Prävalenzen 1994 versus 2006

Für alle untersuchten Vaskulitiden (AAV und RZA) stieg die Prävalenz im Zeitraum zwischen 1994 und 2006 in der Gesamtregion auf ca. das Doppelte und mehr an, dazu auch Tabelle 12.

Tabelle 12: Prävalenz der AAV und RZA im Vergleich 1994/2006

	1994		2006	
	Gesamt (HL/SE)		Gesamt (HL/SE)	
	Prävalenz <i>(Pat./Mio. Einwohner)</i>	Konfidenz- intervalle <i>(95% CI)</i>	Prävalenz <i>(Pat./Mio. Einwohner)</i>	Konfidenz- intervalle <i>(95% CI)</i>
Vaskulitis				
GPA/WG	58	(36;80)	98	(79;117)
MPA	9	(0;18)	28	(18;38)
CSS	7	(0;14)	24	(14;34)
RZA	87	(59;114)	171	(146;197)
RZA ≥ 50 J.	240	(164;315)	440	(399;481)
PSV	216	(173;259)	320	(285;355)

Die Prävalenzwerte dokumentieren den konkreten Anstieg: 58 GPA/WG-Patienten/Mio. E. (95%CI 36;80) vs. 98 (95%CI 79;117). Auch die Prävalenz der MPA und des CSS stieg: von 9 (95%CI 0;18) auf 28 (95%CI 18;38) für die MPA, gleichermaßen beim CSS von 7 (95%CI 0;14) auf 24 (95%CI 14;35). Bei beiden Untersuchungen zeigte sich die GPA/WG als häufigste Form unter den AAV. Von allen vier Vaskulitiden trat jedoch die RZA jeweils am häufigsten auf, dabei stieg die Prävalenz von 87 (95%CI 59;114) auf 171 (95%CI 146;197). In der älteren Bevölkerung ab dem 50. Lebensjahr wurde die RZA-Prävalenz 1994 mit 240 (95%CI 164;315) angegeben und 2006 lag diese bei 440 (95%CI 399;481). Zur Ansicht: Prävalenzwerte im Vergleich, Abbildung 6.

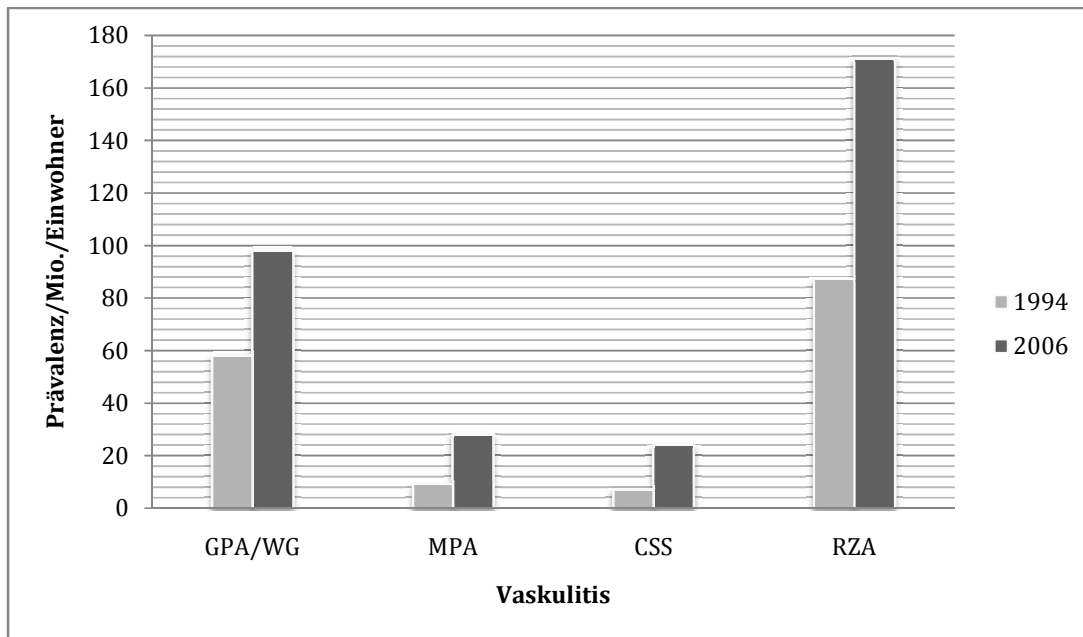


Abbildung 6: Prävalenzwerte im Vergleich 1994/2006

Zusammenfassend ist ein signifikanter Anstieg der Prävalenzwerte 2006 gegenüber denen aus dem Jahre 1994 ermittelt worden. Bei wichtigen Merkmalen, der PSV-Häufigkeitsverteilung, wie für das Verhältnis Stadt/Land, in Bezug auf Alters- und Geschlechtsunterschiede, stimmten beide Studien überein. 1994 kam nur die RZA statistisch signifikant häufiger in der Stadt (HL) vor. Dieser Unterschied wurde erneut bestätigt und konnte 2006 auch für die MPA und die GPA/WG bewiesen werden. Wohingegen für das CSS 2006 ein umgekehrtes Verhältnis gefunden worden ist (vgl. Tbl.13).

Tabelle 13: Prävalenz der AAV und RZA für Stadt und Land im Vergleich 1994/2006

	1994				2006			
	Stadt/HL		Land/SE		Stadt/HL		Land/SE	
	Prävalenz <i>Pat./Mio. Einwohner</i>	Konfidenz intervalle <i>95% CI</i>	Prävalenz <i>Pat./Mio. Einwohner</i>	Konfidenz intervalle <i>95% CI</i>	Prävalenz <i>Pat./Mio. Einwohner</i>	Konfidenz intervalle <i>95% CI</i>	Prävalenz <i>Pat./Mio. Einwohner</i>	Konfidenz intervalle <i>95% CI</i>
Vaskulitis								
GPA/WG	55	(24;86)	60	(29;92)	114	(93;135)	85	(67;103)
MPA	18	(0;36)	0	0	43	(30;56)	16	(8;24)
CSS	14	(0;29)	0	0	10	(4;16)	35	(24;46)
RZA	138	(89;188)	39	(13;64)	237	(207;267)	116	(95;137)
RZA ≥ 50 Jahre	355	(228;482)	115	(40;190)	586	(539;633)	311	(276;346)
PSV	290	(218;362)	146	(97;196)	402	(363;441)	252	(221;283)

4 Diskussion

4.1 Studienergebnisse zur Prävalenz im internationalen Kontext

Vorliegende Studienergebnisse liefern nun nach 12 Jahren deutschlandweit erstmalig wieder aktuelle Prävalenzdaten für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden und die Riesenzellarteriitis. In den vergangenen Jahrzehnten konnten weltweit, speziell aber im europäischen Raum, zuverlässige weitgehend homogene Daten zur Inzidenz der AAV ermittelt werden. Dabei ist die Datenlage zur Prävalenz jedoch uneinheitlich trotz ähnlicher AAV-Inzidenzen für Nordeuropa [48]. In Schleswig-Holstein konnte 2006 für eine stabile Population von ca. 500.000 Einwohnern ein Kollektiv von insgesamt 150 Patienten mit AAV und RZA ermittelt werden, was einer Gesamtprävalenz von 320/Mio. Einwohnern entspricht. Die Prävalenz der AAV betrug 149/Mio. E., für die einzelnen Entitäten wie folgt (pro Mio. Einwohner): 98 GPA/WG, 28 MPA, 24 CSS. Höhere Prävalenzraten wurden für die Riesenzellarteriitis gefunden mit 171/Mio. E., in der Bevölkerung der 50-Jährigen und älter sogar mit 440/Mio. E. ≥ 50 J.; unter den AAV kam die GPA/WG mit einem Anteil von ca. zwei Dritteln deutlich häufiger vor als die Mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss-Syndrom.

Ähnliche Prävalenzwerte zu denen aus Norddeutschland sind einer britischen GPA-/WG-Studie zu entnehmen. Dort wurden im Jahr 2005 pro Mio. E. 65 GPA-/WG-Fälle erfasst [118]. Weitere Daten stammen aus einer Erhebung der PSV-Vorkommen in Australien (2000-2004) mit folgenden Prävalenzen (pro Mio. Einwohner ≥ 15 J.): 95 GPA-/WG-Patienten, 39 für die MPA und 22 CSS-Erkrankte [87]. Vor allem hinsichtlich der GPA/WG und des CSS weisen die Erhebungen im Vergleich mit der aktuellen Untersuchung für SH (2006) sehr ähnliche Prävalenzen auf, die MPA wurde in Australien etwas häufiger registriert. Einen ca. 10 Jahre früheren Zeitraum (1994-1998) untersuchte eine norwegische Studiengruppe mit folgendem Ergebnis: 109 GPA-/WG-Erkrankte/Mio. E. [68]. Die bisher höchsten Prävalenzwerte stammen aus einer schwedischen Studie des Jahres 2003, mit 160 GPA/WG-Fällen/Mio. E. und 94 MPA-Erkrankten/Mio. E. aber nur 14 CSS-Patienten/Mio. E. [83]. Ähnlich hoch wurde die Prävalenz der GPA/WG auf der Südhalbkugel für Neuseeland angegeben mit

152/Mio. E., für die MPA waren es 58 Fälle/Mio. E. (1999-2003) [35]. Eine Studie aus Frankreich (im Jahr 2000) berichtete über erstaunlich niedrige Prävalenzwerte für die GPA/WG mit 24/Mio. E. ≥ 15 J. Ein Umstand den Mahr et al. der vergleichsweise jungen Bevölkerung (63% < 60 J.), genetischer Prädisposition (72% Kaukasier vs. 28% Nicht-Kaukasier) und einer möglichen Beeinflussung durch Umweltfaktoren zuschrieben [78]. Für MPA und CSS wurden von Mahr et al. folgende Prävalenzen (pro Mio. E. ≥ 15 J.) ermittelt: 25 MPA-Fälle und 11 CSS-Fälle [78]. Einer weiteren Studie aus Japan zur Folge scheint die GPA/WG in der asiatisch-japanischen Bevölkerung deutlich seltener aufzutreten, mit einer Prävalenzrate von 2 GPA-/WG-Erkrankten /Mio. E. [33].

Im Gegensatz zu den sehr heterogenen Prävalenzen für die GPA/WG, zwischen 24/Mio. E. ≥ 15 J. in Frankreich und 160/Mio. E. in Schweden, sind die Daten für die Inzidenz der AAV, insbesondere der GPA/WG für den gleichen Erhebungszeitraum bemerkenswert homogen, die sich für die Granulomatose mit Polyangiitis/Wegenersche Granulomatose wie nachstehend beschrieben darstellen lassen: In Großbritannien wurde ein jährliche Inzidenzrate von 8,4 Neuerkrankungen/Mio. Einwohner festgestellt [118], in Norwegen lag diese bei 8 GPA-/WG-Patienten/Mio. E. [68] und in Schweden errechnete man eine GPA-/WG-Inzidenz von 7,8/Mio. E./Jahr [65]. Vergleichbar dazu sind auch die Angaben des Vaskulitisregisters SH, das seit 1998 alle jährlichen PSV-Neuerkrankungen für Schleswig-Holstein erfasst. Für die GPA/WG wurde dabei ein Median mit einer Neuerkrankungsrate von 8/Mio. Einwohner/Jahr ermittelt [48]. Die Werte für die GPA-/WG-Inzidenz scheinen also zumindest für Nordeuropa homogen, nicht so die Prävalenzen. Trotz ähnlicher Inzidenzen der GPA/WG für Deutschland mit 8/Mio. E./Jahr und Schweden mit 7,8/Mio. E./Jahr unterscheiden sich die Prävalenzen jedoch deutlich: 160 GPA-/WG-Patienten/Mio. E. in Schweden vs. 98 GPA-/WG-Patienten/Mio. E. für Norddeutschland.

Was könnte ursächlich für diese Unterschiede sein? Prinzipiell sind Prävalenzerhebungen sehr viel schwieriger und aufwendiger als Untersuchungen zur Inzidenz; gerade bei schwerwiegenden Systemerkrankungen (wie die PSV), die zu Krankheitsbeginn in der Regel stationär behandelt werden. Hier genügt also eine Quelle, das Krankenhaus, zur Erfassung der Inzidenz. Wohingegen zur vollständigen

Prävalenzerhebung viele, unterschiedliche Quellen gescreent werden müssen, da die Patienten in Remission z.B. oftmals über einen langen Zeitraum nicht stationär behandelt werden, sondern teilweise ausschließlich ambulant. Um die Prävalenzzahlen für Schleswig-Holstein mit denen der schwedischen Studie zu vergleichen, muss beachtet werden, dass Schweden über ein administrativ gut strukturiertes Gesundheitssystem mit umfassender Archivierung der gesamten bevölkerungsbezogenen medizinischen Daten verfügt. Allen Patienten wird eine entsprechende nationale Registrationsnummer zugeteilt, die landesweit in allen medizinischen Einrichtungen genutzt wird. Somit ist eine einheitliche Erfassung garantiert und erleichtert u.a. das Vorgehen in epidemiologischen Studien [83]. In Deutschland ist die Erfassung medizinischer Daten weniger einheitlich gegliedert, daher muss eine entsprechend hohe Anzahl meldender Quellen (wie niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser, Krankenkassen etc.) gescreent werden, um eine möglichst reliable Prävalenzerhebung gewährleisten zu können. Es ist anzunehmen, dass methodische Unterschiede (z.B. der einzelnen nationalen Gesundheitssysteme) einen deutlichen Einfluss auf die unterschiedlichen Prävalenzdaten nehmen und damit anteilig zu den erheblichen Schwankungen der Prävalenzwerte beitragen, wie sie für den europäischen Raum beschrieben sind [48]. Gravierende Unterschiede in der medizinischen Versorgung und damit für das Langzeit-Überleben von Vaskulitispatienten sind europaweit, im Speziellen in Schweden (mit den höchsten bis dato erfassten GPA-/WG-Prävalenzwerten) und in Frankreich (mit den bisher niedrigsten GPA-/WG-Prävalenzangaben) nicht zu vermuten. Daher ist davon auszugehen, dass auch methodische Unterschiede hinsichtlich der Datenerhebung als weitere Einflussfaktoren zum Gegensatz dieser beiden Ergebnisse beigetragen haben. Die unterschiedliche Vorgehensweise erschwert die interindividuelle Vergleichbarkeit in Studien. Oft sind die Ergebnisse krankenhaus-basiert und lassen keinen Rückschluss auf die Gesamtpopulation zu oder die Untersuchungen entstammen kleinen, nicht repräsentativen Regionen z.B. rein ländlichen Gebieten oder einer ausschließlich urbanen Region, wie es für Frankreich der Fall war [48, 78]. In einer kürzlich publizierten britischen Studie fand man eine Prävalenzrate von 65 GPA-/WG-Erkrankten/Mio. E. für das Jahr 2005 [118]. Niedrige Werte (30 GPA-/WG-Patienten/Mio. E.) stammen aus einer sehr frühen Untersuchung der GPA-/WG-Prävalenz in den USA für New York State (1979-88) [17]. Dabei scheint vor allem der

frühe Zeitraum Grund für die niedrigen Prävalenzangaben zu sein, da Entwicklungen der letzten Jahrzehnte entscheidenden Einfluss auf die PSV-Diagnostik, Therapie und somit das Überleben, dementsprechend auch auf die Prävalenz genommen haben: So z.B. die Definition der ACR-Klassifikation und Übereinkunft in der CHCC-Nomenklatur, aber auch die Etablierung der ANCA-Testung (ca. 1985) [19, 54, 61, 107]. Eine Interpretation divergenter Prävalenzen einzelner Studien untereinander muss immer im Hinblick auf methodische Unterschiede (populationsbezogene Studie vs. Krankenhausstudie, Klassifikation nach ACR und/oder CHCC, retrospektiv vs. prospektiv, Punkt- oder Periodenprävalenz) wie auch abweichende diagnostische Vorgehensweisen (ANCA-Testung, Biopsie) erfolgen und natürlich auch den Erhebungszeitraum berücksichtigen. Ein Vergleich der internationalen Prävalenzdaten ist Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: Vergleich internationaler AAV-Prävalenzraten

Prävalenzdaten* einzelner Länder									
	D	N	AUS**	S	NZL	F**	J	GB	USA
Vaskulitis									
GPA/WG	98	109	95	160	152	24	2	65	30
MPA	28	k.A.	39	94	58	25	14	k.A.	k.A.
CSS	24	k.A.	22	14	k.A.	11	1	k.A.	k.A.
Studien- periode	2006	94-98	00-04	2003	99-03	2000	1998	05	86-90
Studientyp	popul.	popul.	hosp.	popul.	hosp.	popul.	hosp.	popul.	hosp.
Studien- population	468 962	467 964	441 268	287 479	481 000	1.1 Mio	k.A.	3.6 Mio	18 Mio.

*pro Mio. Einwohner

**Einwohner ≥ 15 Jahre

k.A.= keine Angaben, popul.=bevölkerungsbezogen, hosp.=Krankenhaus-bezogen

Internationale Autokennzeichen der Länder: AUS=Australien, D=Deutschland, F=Frankreich, GB=Großbritannien, J=Japan, N=Norwegen, NZL=Neuseeland, S=Schweden, USA=Vereinigte Staaten v. Amerika

Die Heterogenität der AAV-Prävalenzen weltweit scheint nicht nur auf methodische Unterschiede zurückzuführen zu sein, sondern wie spekuliert wird, genetischer Abhängigkeit und einer Beeinflussung durch ein Nord-Südgefälle bzw. Umweltfaktoren zu unterliegen [33, 117]. Vor allem die Studienergebnisse aus Frankreich und den USA lassen vermuten, dass die AAV vermehrt in der kaukasischen Bevölkerung auftreten verglichen mit Einwohnern anderer ethnischer Herkunft (Afrika, Asien) [17]. Mahr et al. stellten für die städtische Bevölkerung von Paris mit europäischer Abstammung doppelt erhöhte AAV- und PAN-Prävalenzraten fest versus der Einwohner nicht-europäischer Herkunft [78]. Über den Zeitraum einer 10-

Jahres-Periode verstarben in den USA 1 784 Menschen an einer GPA/WG. Cotch et al. fanden die kaukasische Bevölkerung (mit 95%-igem Anteil) unter den GPA-/WG-Verstorbenen deutlich überrepräsentiert [17]. Eine Inzidenzstudie aus Japan berichtet über ein Ausbleiben von GPA-/WG-Neuerkrankungen im Untersuchungszeitraum (2000-2004) und somit nur sehr geringe Prävalenzraten der GPA/WG (2,3/Mio. E. ≥ 15 J.) in der asiatischen Bevölkerung [33]. Ein Vergleich der geographischen Verteilung einzelner AAV-Inzidenzzahlen untereinander ergab die höchsten Neuerkrankungsraten für Nordeuropa mit 10,6 GPA-/WG-Fällen/Mio. E. ≥ 15 J./Jahr in Großbritannien und 10,5 in Norwegen/Mio. E., wohingegen im südeuropäischen Raum/Spainien nur 4,9 GPA-/WG-Fälle/Mio. E. ≥ 15 J./Jahr neu diagnostiziert wurden. Bei der MPA zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis mit hoher Inzidenz für Spanien 11,6/Mio. E. ≥ 15 J./Jahr und niedriger Inzidenz in Norwegen 2,7/Mio. E. [115-116]. Ursache für das unterschiedliche regionale Auftreten der einzelnen AAV könnte ein genetischer Hintergrund sein, so zeigte eine aktuelle Studie, dass HLA DPB1 strenger Risikofaktor für die GPA/WG ist, nicht jedoch für die MPA und CSS; weitere Untersuchungen bleiben allerdings abzuwarten [5].

Obwohl die RZA die häufigste Entität unter den PSV ist, finden sich nur sehr vereinzelte Prävalenzerhebungen zur RZA. Die aktuellen Daten aus SH liefern dabei eine Prävalenz mit 440 RZA-Fällen/ Mio. E. ≥ 50 J., Ergebnisse anderer Studien zeigen jedoch eindeutig höhere Werte. In Olmsted County wurde 1975 eine Prävalenz von 1330/Mio. E. ≥ 50 J. festgestellt [58], 1984 sogar 2230 RZA-Fälle/Mio. E. ≥ 50 J. [77]. In Dänemark ermittelte man 1982 ähnlich hohe Werte mit 1354/Mio. E. ≥ 50 J. [14]. Angesichts oben angeführter internationaler RZA-Prävalenzen und der hohen jährlichen Inzidenzen von 170 Neuerkrankungen/Mio. E. ≥ 50 J. für Olmsted County/USA [77] und 270 RZA-Neuerkrankungen in Island [7] bis hin zu 766/Mio. E. ≥ 50 J. in Dänemark [14], lässt sich vermuten, dass die RZA in der vorliegenden Studie unterrepräsentiert wurde. In Japan hingegen fand man in der Zusammenschau sogar eine äußerst geringe Prävalenz von 15 RZA-Patienten/Mio. E. ≥ 50 J. für das Jahr 1997 [67], ein Einfluss geographischer Faktoren ist ebenso, wie bei den AAV zu vermuten.

4.2 Alter der AAV- und RZA-Patienten in Prävalenzstudien

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden und die Riesenzellarteriitis sind Erkrankungen des höheren Lebensalters [117]. Allgemein liegt das mediane Erkrankungsalter über 50J. [116], dies ließ sich anhand der aktuellen Daten aus SH bestätigen (siehe Tabelle 10). Selten können sich die drei AAV bereits im Kindesalter manifestieren [34]. Bei den 50-Jährigen und Älteren ergibt sich gegenüber der jüngeren Bevölkerung (<50J.) eine fast sechsfach erhöhte AAV-Prävalenzrate ($p < 0.0001$). Besonders deutlich ist der Unterschied bei der GPA-/WG-Prävalenz, 21 /Mio.Einwohner <50J. vs. 220 /Mio.E. ≥ 50 J. Dementsprechend wurde auch in anderen vergleichbaren epidemiologischen Studien eine deutliche Inzidenz- bzw. Prävalenzsteigerung mit zunehmendem Alter beobachtet [48, 64, 114]. In der hier vorgestellten Studie aus Schleswig-Holstein betrug das mediane Alter der GPA-/WG-Patienten 63,5 Jahre (range: 11-80J.) vs. den Daten einer GPA-/WG-Prävalenzerhebung aus Großbritannien mit 59 Jahre (range: 47-70J.) für den Zeitraum 1990-2005 [118]. In Australien wurde für die GPA/WG ein medianes Alter von 55 Jahren (range: 14-78J.), bei der MPA von 63 Jahren (range: 6-75J.) und für das CSS von nur 38 Jahren (range: 27-72J.) errechnet [87]. Die Werte aus Norddeutschland für 2006 liegen mitunter höher: GPA/WG 63,5 Jahre (range: 11-80J.), MPA 61 Jahre (range: 37-101J.) und CSS 55 Jahre (range: 32-89J.). Vergleichbar dazu sind die Ergebnisse der schwedischen Studie nach Mohammad et al. Dort ist für die GPA-/WG-Patienten ein medianes Alter von 64 Jahren (range: 15-85) ermittelt worden und bei der MPA von 70 Jahren (range: 28-90,5J.). Beim CSS wurde, ebenso wie in Australien und Norddeutschland, der jüngste Altersmedian der drei AAV mit 58,5 Jahren (range: 45,5-76J.) beobachtet [83]. Ein etwas höheres medianes Alter zeigten die Daten aus Neuseeland mit Angabe eines medianen Alters von 66 Jahren für die GPA/WG (range: 27-91J.) und 70,5J. bei der MPA (range: 41-94J.) [35]. In allen Studien weltweit wurde ein medianes Alter der GPA/WG und MPA ≥ 50 J. gesehen, für das Churg-Strauss-Syndrom ebenso in Europa, nicht jedoch in Australien. Das höhere Lebensalter, die Bevölkerung nach dem 50. Lebensjahr, ist mit einem signifikant erhöhten PSV-Erkrankungsrisiko verbunden ($p < 0.0001$).

Die RZA tritt definitionsgemäß erst jenseits des 50. Lebensjahres auf und weist mit entsprechend zunehmendem Alter auch steigende Inzidenzen und Prävalenzen auf

[64, 86]. So konnte für die RZA-Patienten in Schleswig-Holstein 2006 ein medianes Alter von 74 Jahren (range: 56-95 Jahre) ermittelt werden. In den wenigen anderen vorliegenden Prävalenzstudien zur Riesenzellarteriitis wurden keine Angaben zum medianen Alter gemacht.

4.3 Geschlechterverteilung in Prävalenzstudien

Das ausgeglichene Geschlechterverhältnis der AAV in Norddeutschland (n: 35 AAV-Patienten/35 AAV-Patientinnen) für 2006 entspricht den Beobachtungen anderer internationaler Prävalenz- und Inzidenzstudien. Zwar zeigen vereinzelte Studien leicht erhöhte AAV-Prävalenzraten der Männer, andere wiederum bei den Frauen (für SH; n: GPA/WG m=23/w=23, MPA m=7/w=6, CSS m=6/w=5). Es ist jedoch keine eindeutige Geschlechterpräferenz der AAV daraus abzuleiten [3]. Das Vaskulitisregister SH erfasste seit 1998 ein ebenfalls ausgewogenes Geschlechterverhältnis für die AAV [48].

Für die AAV fanden Ormerod und Cook in einer Prävalenzstudie aus Australien ein ebenso ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (m:w=0.976) [87]. In einer Erhebung zur Prävalenz der GPA/WG in Norwegen und Großbritannien wurde jeweils ein leichtes Überwiegen der männlichen Patienten gesehen mit m=62% in Norwegen und m=51% in GB [68, 118]. Als Einheit betrachtet bilden die AAV einer Pariser Studie ein beinahe identisches Geschlechterverhältnis ab (n: m=22 vs. w=23) mit geringfügiger Mehrheit männlicher GPA-/WG- (n: m=12/w=9) und auch CSS-Patienten (m=5/w=3), aber klarer Dominanz der Frauen bei den MPA-Erkrankten (m=5/w=11) [78]. Für das CSS beobachtete man in Schweden dagegen ein gleichhäufiges Auftreten (mit n: 2:2), die MPA gemäß den Ergebnissen aus Frankreich vermehrt bei Frauen (n: m=13 vs w=14). Bei der WG überwog der Männeranteil leicht (n: m=26 vs. w=20) [83].

Die RZA zeigt sowohl bei Inzidenz- als auch Prävalenzuntersuchungen eine klare weibliche Prädominanz. Eine Feststellung, die sich auch für den norddeutschen Raum mit m=219/Mio. E. \geq 50J. vs. w=612/Mio. E. \geq 50J. bestätigen ließ, wobei die Altersstruktur zumindest partiell als ursächlich zu erachten ist, da der Anteil der

weiblichen Bevölkerung höher ist als der der männlichen (w=55% vs. m=45%). Dies kann jedoch nicht alleinige Erklärung für das Ausmaß des Geschlechterunterschieds sein.

In internationalen Studien lässt sich eine ähnliche Geschlechterverteilung unter RZA-Erkrankten konstatieren: So war die jährliche Neuerkrankungsrate der Frauen (230/Mio. E. ≥ 50 J.) in Olmsted County/USA mehr als drei mal so hoch wie bei den Männern (70/Mio. E. ≥ 50 J.) [77]. In Dänemark ist von einer zwei- bis dreifach erhöhten weiblichen Prävalenz (189/Mio. E. ≥ 50 J.) gegenüber den Männern (77/Mio. E. ≥ 50 J.) die Rede [14] und in Island bestand die Gruppe 133 RZA-Erkrankter aus 94 Frauen und nur 39 Männern [7]. Ebenso in einer Prävalenzstudie aus Japan, auch dort sind die Männer unter den RZA-Patienten unterrepräsentiert mit nachstehendem Verhältnis von m=1 : w=1,7 [67].

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die AAV mit geringfügigen Abweichungen ein nahezu ausgeglichenes Vorkommen bei beiden Geschlechtern zeigen. Die RZA hingegen tritt weltweit eindeutig und vielfach bestätigt erheblich häufiger in der weiblichen Bevölkerung auf [14, 117].

4.4 Prävalenzanstieg zwischen 1994 und 2006

In der deutschlandweit ersten Studie zur Untersuchung der PSV-Prävalenz über einen Zeitraum von 12 Jahren (1994-2006) wurde für eine stabile Population in Schleswig-Holstein ein signifikanter Anstieg der Periodenprävalenz ANCA-assoziiierter Vaskulitiden und der Riesenzellarteriitis gezeigt. Aktuelle Studien aus Großbritannien, Norwegen und Australien geben einen Prävalenzanstieg der AAV vor [68, 87, 118], der bei stabiler Inzidenz für SH anhand vorliegender Studie erstmalig auch für Deutschland bestätigt werden konnte. Über einen Zeitraum von 12 Jahren wurde bei allen Entitäten (GPA/WG, MPA, CSS und RZA) eine Verdopplung, teilweise sogar Verdreifachung der Ausgangswerte registriert. Dabei zeigte sich die Prävalenzzunahme von 1994 bis 2006 im Einzelnen wie folgt (pro Mio. Einwohner): für die GPA/WG von 58 Fällen auf 98 Fälle, bei der MPA von 9 Erkrankten auf 28 Erkrankte und beim CSS von 7 auf 24; 1994 waren es für die RZA 87 Patienten bei der

Bevölkerung ≥ 50 J. 240, 2006 wurden 171 Patienten/Mio. E. erfasst bzw. 440 bei der Bevölkerung ≥ 50 J. (Siehe hierzu auch Abbildung 6). Gleichzeitig konnten durch das Vaskulitisregister SH seit 1998 bis dato stabile AAV-Inzidenzraten für Schleswig-Holstein beobachtet werden: für die GPA/WG 8/Mio. Einwohner pro Jahr, für die MPA 2,8/Mio. E. pro Jahr und für das CSS 1/Mio. E. pro Jahr [48].

Zu ähnlichen Ergebnissen für die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA/WG) kam eine kürzlich publizierte britische Studie, in der über 15 Jahre hinweg ca. 3,6 Mio. Menschen erfasst wurden. Von 1990 bis 2005 konnte eine stabile Inzidenz von 8,4 Neuerkrankungen/Mio. E./Jahr beobachtet werden (GPA-/WG-Inzidenz in Norddeutschland: 8/Mio. E./Jahr [48]). Im selben Zeitraum verdoppelte sich die Prävalenz von 29 /Mio. E. auf 65 [118]. Eine weitere, jedoch deutlich frühere Untersuchung zur Inzidenz und Prävalenz der GPA/WG im europäischen Raum stammt aus Norwegen (vergleiche Abb.7/Anhang 7.3). Die Studie wurde in drei Zeitabschnitte (1984-1988, 1989-1993, 1994-1998) unterteilt. Die Periodenprävalenz der GPA/WG (pro Mio. E.) stieg kontinuierlich für die ersten fünf Jahre von 30 auf 63 im zweiten 5-Jahres-Abschnitt. In der letzten Periode wurde sogar eine Verdreifachung auf 109 gegenüber den ersten Prävalenzwerten festgestellt. Gleichzeitig wurden für die GPA/WG, entgegen den Daten aus Großbritannien und Norddeutschland, steigende Inzidenzzahlen (pro Jahr und Mio. Einwohner ≥ 15 J.) von 5,2 Neuerkrankungen für die Jahre 1984-1988 bis hin zu 12 Neuerkrankungen während des letzten Untersuchungsabschnitts 1994-1998 beobachtet [68]. Allerdings erfasste die norwegische Studie im Vergleich zu Großbritannien und Schleswig-Holstein auch einen erheblich früheren Zeitraum, in dem sich die Diagnostik wie die ANCA-Testung und schließlich die Klassifikation durch das ACR und die CHCC erst etablieren mussten [54, 61, 107]. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich möglicherweise nur um eine scheinbare Inzidenzzunahme handelte und eher die Häufigkeit der Diagnosen zunahm [111]. Ferner zeigte eine epidemiologische Studie der PSV für Australien vergleichbare Werte zu den für Schleswig-Holstein erhobenen Prävalenzen. Es wurde eine ähnliche Zeitspanne von 10 Jahren (1995-2005) untersucht und ebenfalls eine deutliche Prävalenzsteigerung bei stabiler Inzidenz gesehen (Median: 8,6 bei der GPA/WG, 3,7 bei der MPA und 2,2 fürs CSS (pro Mio E. ≥ 15 J. und pro Jahr)). In der zweiten Periode (2000-2004) zeigte

sich eine deutliche Zunahme vs. den ersten 5 Jahren (1995-1999) mit folgenden Prävalenzen (pro Mio. E. ≥ 15 J.): GPA/WG 95 vs. 64, MPA 39 vs. 17 und für das CSS 22 vs. 12 – ähnlich den Prävalenzraten für Schleswig-Holstein, siehe dazu auch Abbildung 7/Anhang 7.3 [87]. Mohammad et al. beschrieben Inzidenz, Überleben und Screeningmethoden als die stärksten Einflussfaktoren der Prävalenz [83]. Demnach kann die Steigerung der Prävalenz in drei populationsbezogenen Studien für Norddeutschland, Großbritannien und Australien mit stabilen Inzidenzraten und über einen vergleichbaren Zeitraum hinweg starkes Indiz für ein deutlich verbessertes Outcome bei AAV-Patienten sein. Diese Vermutung bestätigen drei kürzlich publizierte Studien (von Holle et al., Stratta et al. und Eriksson et al.), in denen für die GPA/WG und andere AAV ein erheblich verbessertes Langzeit-Outcome über die letzten Jahrzehnte hinweg gezeigt werden konnte [27, 52]. Für bestimmte Subgruppen wurde sogar eine Angleichung der Lebenserwartung an die Normalbevölkerung beobachtet [105]. In den vergangenen Jahrzehnten haben verbesserte Therapiemöglichkeiten, sensitiveres diagnostisches Procedere, wachsende Aufmerksamkeit für die PSV und eine dadurch gezielte Frühdiagnostik und frühzeitige Therapie zu sinkenden Sterberaten bei Vaskulitis-Erkrankten geführt [52]. In einer frühen britischen GPA-/WG-Studie der Jahre 1975-1985 betrug die mediane Überlebenszeit aller 265 Patienten nur 8,5 Jahre, die Sterblichkeitsrate sogar 55% [1]. Reinhold-Keller et al. berichteten über 155 monozentrisch-erfasste GPA-/WG-Patienten (1966-1993), die einheitlich stadien- und aktivitätsadaptiert behandelt wurden, sich regelmäßiger Kontrollen und einer Vaskulitisschulung unterzogen. Für einen medianen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren resultierte eine mediane Überlebenszeit von 21,7 Jahren, eine Mortalitätsrate von 14% und im Vergleich zur Normalbevölkerung eine 2,1-fach erhöhte Übersterblichkeitsrate [91]. Holle et al. verglichen zwei weitere GPA-/WG-Patientengruppen desselben Behandlungszentrums (Vaskulitis-Zentrum Lübeck/Bad Bramstedt) mit dieser historischen Kohorte und fanden einen sukzessiven Rückgang der Standard Mortality Ratio (SMR) von 1,41 für den Zeitraum 1994-1998 bis hin zu einer SMR von 1,03 (1999-2002) [52]. Eriksson et al. unterschieden zwei Gruppen in jeder befanden sich sowohl GPA-/WG-, als auch MPA-Patienten, die einen waren vor 1997 diagnostiziert worden, die anderen danach. Im Vergleich zeigten sie eine verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate derer, die ab 1997 diagnostiziert worden waren, mit einer

rückläufigen SMR von 2,5 (ED vor 1997) auf 1,6 (ED ab 1997) [27]. Überdies ergab eine Langzeitbeobachtung Vaskulitis-Erkrankter (1975-2002), wie Stratta et al. berichten, eine Annäherung der Lebenserwartung einiger Subgruppen (für Frauen <60J. mit ED nach 1993) an die Normalbevölkerung [105].

Gestalteten sich die therapeutischen Ansätze der AAV bis in die 90er Jahre des letzten Jahrhunderts noch empirisch [109], wurden nach und nach Ergebnisse aus Therapiestudien (meist in kontrolliert-randomisierter Form) Grundlage der Behandlung [60]. Mit Einführung des Cyclophosphamids wurden deutlich verbesserte Überlebensraten erzielt, das jedoch in der Langzeittherapie hohe Therapie-bedingte Morbidität und Mortalität hervorrief [49]. Heute gelten, je nach AAV-Untergruppe, Schwere und Ausdehnung, stratifizierte Therapierichtlinien, die ebenso die toxischen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva berücksichtigen und versuchen, diese mit gezielten Therapieregimen und -ergänzungen (z.B. Mesna zur Uroprotektion bei CYC, CYC-sparende Bolusgabe bzw. kalkulierte Infektionsprophylaxe) so gering wie möglich zu halten oder aber bei leichteren Verläufen („early systemic“) gänzlich CYC-freie Induktionsprotokolle vorsehen [84]. Weiterhin haben Entwicklung und Gebrauch einer international einheitlichen PSV-Nomenklatur und Klassifikation [54, 61] sowie die Etablierung der ANCA-Testung seit Mitte der 80er Jahre die Frühdiagnostik der PSV vereinfacht und ermöglichen eine umgehende Therapieinduktion [106-107]. Dementsprechend konnten Holle et al. beim Vergleich dreier GPA-/WG-Patientengruppen (mit ED zwischen 1966-2002) eine stetige Abnahme der Zeitspanne vom Einsetzen erster Symptome bis zur Erstdiagnose zeigen. 1966-1993 brauchte es im Median 8 Monate bis die Diagnose einer GPA/WG gestellt wurde, 1994-1998 noch 5 Monate und 1999-2002 nur 4 Monate [52]. Gleichermaßen stellen auch Eriksson et al. und Takala et al. eine Verkürzung der Diagnosedauer bei WG-und MPA-Patienten fest [27, 106]. Eine frühe Diagnostik zum Zeitpunkt erster Symptommanifestationen sowie effizientere, stadien- und aktivitätsadaptierte Behandlung mit Reduktion der Medikamententoxizität bedingen einen Rückgang der Sterblichkeit bei AAV-Patienten [52, 105].

Anders für die RZA, hier geht man allgemein von keiner reduzierten Lebenserwartung gegenüber der Normalbevölkerung aus [96]. Trotzdem wurde in Schleswig-Holstein von 1994 bis 2006 eine Verdopplung der Prävalenzwerte für die

RZA ermittelt. Woran könnte diese Prävalenzzunahme bei vermutlich konstanten Überlebensraten also liegen? Eine Erklärung könnte die Zunahme der älteren Bevölkerung 1994 (36% der Gesamtbevölkerung HL/SE ≥ 50 J.) versus 2006 (39% der Gesamtbevölkerung HL/SE ≥ 50 J.) sein, die entscheidend zu einem gesteigerten Vorkommen der PSV besonders der RZA beitragen. Die AAV und RZA betreffen vermehrt die Altersgruppe jenseits des 50. Lebensjahres [117] und vor allem die RZA weist kontinuierlich steigende Inzidenzen mit dem Lebensalter auf [64]. Ein signifikanter Anstieg der älteren Bevölkerung ≥ 50 J. ist in Lübeck mit $p < 0.0001$ (von 39% der Gesamteinwohnerzahl auf 40%) und für den Lankreis Segeberg mit $p < 0.0001$ zu beobachten (von 34% auf 37%). Diese Entwicklung kann ein wesentlicher Grund für die Verdopplung der RZA-Prävalenzen im Beobachtungszeitraum 1994-2006 sein. Eine weitere Erklärung kann die verbesserte Dokumentation der Patientendaten 2006 vs. 1994 liefern. Die zunehmende elektronische Datenverarbeitung (EDV-gestützte Registrierung von Patienten) in ambulanten Praxen, Kliniken und auch der Krankenkassen, wie sie heutzutage vs. 1994 weithin genutzt wird, bietet die Möglichkeit einer unkomplizierteren und umfassenderen Akquirierung epidemiologisch relevanter Informationen.

Die Voraussetzung der Studienregion im Allgemeinen, mit einem städtischen wie auch einem ländlichen Teil, Stabilität und Zusammensetzung der Bevölkerung, erweisen sich als vorteilhaft für eine epidemiologische Untersuchung dieser Art. Sie wurde identisch zur Vorgängerstudie 1994 gewählt, dabei blieben ihre Charakteristika (Einwohnerzahl, Geschlechterverhältnis, medizinische Versorgung) größtenteils un- bis geringfügig verändert (siehe Tabelle 16 /Anhang 7.2) [92]. Insgesamt hat die Anzahl der niedergelassenen Ärzte zugenommen. Doch nicht nur das, auch die Aufmerksamkeit für die PSV scheint in den vergangenen Jahren, u.a. durch regelmäßige Schulung in Vaskulitisseminaren, bei Ärzten und Patienten gewachsen zu sein [100]. Die Diagnosen werden früher und in weniger ausgedehnten Krankheitsstadien gestellt, Rückfälle rechtzeitig erkannt und sofort behandelt [91]. Die Zusammenschau der Entwicklungen vergangener Jahre (in Therapie, Diagnostik und Krankheitsbewusstsein) belegt ein verbessertes Outcome der Vaskulitispatienten und konnte für Schleswig-Holstein indirekt anhand steigender Prävalenzraten der PSV beobachtet werden.

4.5 Prävalenzunterschiede zwischen Stadt und ländlicher Region

Aktuell konnten 2006 für die RZA, die GPA/WG und auch die MPA signifikant höhere Prävalenzen in der Stadt Lübeck vs. dem Landkreis Segeberg erfasst werden. Dabei wurden folgende Werte (pro Mio. E.) ermittelt: Für die RZA ≥ 50 J. in HL 586 vs. SE mit 311, die GPA/WG kam mit 114 Fällen in der Stadt und nur 85 Fällen im ländlichen Gebiet vor, bei der MPA waren es 43 in Lübeck vs. 16 im Kreis Segeberg. Das CSS fand sich hingegen häufiger in der ländlichen Region (35) verglichen mit der Stadt (10). Bereits 1994 zeigte die RZA (≥ 50 J.) signifikant höhere Prävalenzen für Lübeck ($p < 0.01$) mit 355/Mio. E. versus dem Landkreis Segeberg mit 115/Mio. E. Dieser Unterschied Stadt/Land konnte auch 2006 reproduziert werden, GPA/WG und MPA zeigten in der Vorgängerstudie keine signifikanten Prävalenzunterschiede zwischen städtischer versus ländlicher Region. Es ist möglich, dass die Fallzahlen aus dem Jahre 1994 zu gering waren, um einen wirklichen Unterschied zwischen Lübeck und dem Kreis Segeberg abbilden zu können. Allgemein jedoch lassen Unterschiede hinsichtlich der Prävalenzraten für Stadt und Land einen Einfluss von Umweltfaktoren vermuten. Im städtischen Großraumgebiet könnten Inhalationsallergene und Luftverschmutzung Trigger für das Entstehen einer Autoimmunerkrankung bzw. einer PSV sein [100]. Die signifikant erhöhte RZA-Prävalenz in der Stadt, sowohl 1994 wie auch für 2006, und ebenso das vermehrte städtische Auftreten der GPA/WG und MPA 2006 unterstützen diese Theorie, bleiben aber spekulativ. Aufgrund einer gesteigerten Komorbidität zwischen Allergien und Patienten mit systemischer Vaskulitis vermuteten Cuadrado et al. einen Zusammenhang mit Umweltallergenen und mit genetischen Einflussfaktoren [20]. Allerdings konnten bisher keine konkreten Auslöser gefunden werden [26]. Von Lane et al. stammt dazu eine weitere Studie, mit dem Ziel die Exposition PSV-Erkrankter gegenüber potenziellen Inhalationsnoxen zu ermitteln. Untersucht wurde u.a. der exogene Einfluss von Landwirtschaft bzw. landwirtschaftlicher Arbeit, Silikatstäuben und Lösungsmitteln. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der landwirtschaftlichen Arbeit mit entsprechender Allergenexposition und dem Auftreten primär systemischer Vaskulitiden gesehen, weiterhin konnten bisherige Berichte über den Zusammenhang zu Silikatstäuben und auch Lösungsmitteln bestätigt werden [71]. Doch erfolgte diese Untersuchung, ebenso andere, retrospektiv

nach Diagnosesicherung einer PSV und unterliegen hiermit dem „recall-bias“. Nicht so in einer kürzlich publizierten schwedischen Studie, die einen Einfluss von Umweltfaktoren bei WG-Patienten unabhängig von der Befragung der Patienten untersuchte. Dabei ließ sich kein erhöhtes Risiko einer GPA-/WG-Erkrankung bei Exposition gegenüber verschiedenster Inhalationspartikel finden [66].

Eine weitere Erklärung für das häufigere Vorkommen der RZA wie AAV in der Stadt vs. dem Landkreis kann die unterschiedliche Altersstruktur der beiden Regionen sein. In Lübeck sind 40% der Bevölkerung jenseits des 50. Lebensjahres und haben somit ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine der AAV oder eine RZA, in Segeberg sind es nur 37%. Da die RZA eine eindeutige Prädominanz für das weibliche Geschlecht aufweist und laut Definition erst ab dem 50. Lebensjahr auftritt [117], ist davon auszugehen, dass folgender demographischer Unterschied die RZA-Prävalenzraten entscheidend beeinflusst: Es liegt ein Überwiegen der älteren Einwohnerinnen ≥ 50 J. im Stadtgebiet Lübeck mit 44% vor gegenüber einer deutlich niedrigeren Rate von 39% in der ländlichen Region Segebergs. Bei einer Erhebung zur Inzidenz der PSV in Spanien sind keine statistisch signifikanten Unterschiede der Neuerkrankungsraten für Stadt (15,7/Mio. E. ≥ 15 J.) versus Land (10,6/Mio. E. ≥ 15 J.) festgestellt worden [37]. Ähnlich hatten in New York State zwar einige Studienbezirke erhöhte GPA-/WG-Prävalenzen zu vermelden, doch zeigten sich diese unabhängig von der infrastrukturellen Einteilung in Stadt oder Landkreis [99]. In einer australischen Studie mit erwachsener Bevölkerung ≥ 15 J. wurden für den Zeitraum 2000-2004 höhere Werte für GPA-/WG-Prävalenz (129/Mio. E.) und MPA-Inzidenz (14,4 /Mio. E./Jahr) in ländlichen Regionen verglichen mit dem städtischen Einzugsgebiet beobachtet (GPA-/WG-Prävalenz: 82/Mio. E., MPA-Inzidenz: 1,6./Mio. E./Jahr) [87]. Einer Zusammenschau von Scott et al. ist zu entnehmen, dass das CSS in Norfolk/England häufiger in ländlichen Gebieten zu finden ist [100]. Eine Beobachtung, die mit den aktuellen Studienergebnissen für Schleswig-Holstein einhergeht, in denen das CSS mit einer Prävalenz von 35 Fällen/Mio. E. vs. 10 Fälle/Mio. E. ebenfalls häufiger im Landkreis Segeberg als in der Stadt HL gesehen wurde. Doch bleiben die Ursachen letztendlich weiterhin unklar, bei weitestgehend unbekannter Ätiopathogenese wird, durch Studienergebnisse gestützt, ein Zusammenspiel von Genetik und exogenen Einflussfaktoren vermutet. Nur wenige epidemiologische Studien haben bisher den Einfluss von Stadt vs. Land auf das

Vorkommen der PSV untersucht, gültige Vergleiche und Schlüsse sind daher nur sehr begrenzt möglich und bedürfen dringend weiterer Untersuchung.

4.6 Methodenkritik

In der vorliegenden Studie wurde eine möglichst umfassende Datenakkumulation zur Prävalenzerhebung der AAV und RZA angestrebt. Die Daten sind nach den Richtlinien des Datenschutzes erfasst worden. Alle Rückmeldungen wurden reevaluiert. Waren diese unvollständig oder konnte keine gesicherte Diagnose einer Vaskulitis festgestellt werden, so ist telefonisch Kontakt zu den Arztpraxen aufgenommen worden. Dadurch konnten in der Regel fehlende Daten fraglicher Fälle erhoben werden, andernfalls erfolgte ein Ausschluss. Ebenfalls ausgeschlossen wurden unklare PSV-Fälle des Screenings der Krankenhäuser, bei denen trotz intensiver Bemühungen keine Einsicht in die Patientenakte vorgenommen werden konnte. Um möglichst valide Daten zu erheben, wurden nur robuste Erkrankungs- und Patientenangaben in die Studie aufgenommen. Daraus resultiert eine hohe Zahl ausgeschlossener Patienten (n=50). Es ist anzunehmen, dass der wahre Wert für die Prävalenz der AAV und RZA höher liegt als angegeben. Im Allgemeinen erfordern die primär systemischen Vaskulitiden eine medikamentöse Therapie und werden auch nach Erreichen einer Remission von einem ortsansässigen Hausarzt oder Rheumatologen betreut. Akute Fälle der Region werden fast ausnahmslos in den umliegenden Krankenhäusern oder im Vaskulitiszentrum des Klinikum Bad Bramstedt bzw. des Universitätsklinikums, Campus Lübeck behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die Vielzahl der unterschiedlichen Quellen eine nahezu flächendeckende Erfassung der PSV für die Region Lübeck/Landkreis Segeberg erlaubte. Die Zahl der nicht registrierten Fälle beschränkt sich somit lediglich auf eine kleine Anzahl von zugezogenen Patienten in Remission und mit behandelndem Arzt außerhalb des Studiengebiets bzw. bei aktiver Erkrankung mit Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus. In wenigen Fällen, in denen zwar ausführliche und vollständige Patienten- und Erkrankungsdaten gemeldet wurden, aber keine Einwilligungserklärung zur Einsicht in die Patientenakte existierte bzw. keine bestätigende Doppelmeldung vorlag, wurde dem Urteil der niedergelassenen Ärzte

bezüglich der Diagnosestellung vertraut. Die verbesserte Aufmerksamkeit und Aufklärung der niedergelassenen Ärzte über die systemischen Vaskulitiden machen Fehldiagnosen unwahrscheinlich.

Der Zusammenschluss des KBB und der UKSH/HL zum Vaskulitiszentrum sowie die Verbindung zum Vaskulitisregister SH bedingt eine Beziehung dieser drei Quellen untereinander. Dieser Umstand schließt eine Analyse nach dem Capture-Recapture-Verfahren aus. Wie in anderen Prävalenzstudien angewandt, kann es dazu dienen, eine Schätzung der wahren Fallzahl vorzunehmen [78, 83].

Die besondere Stärke dieser Studie liegt darin, dass sie nach völlig identischem Studiendesign bereits 1994 durchgeführt wurde, weiterhin eine städtische und ländliche Region einschloss. Die Wiederholung der Studie für 2006 mit einem durchweg signifikanten Prävalenzanstieg für alle untersuchten Vaskulitis-Entitäten im Vergleich zu 1994 konnte auf eindrucksvolle Art und Weise die wesentlich verbesserte Prognose dieser früher meist fatal verlaufenden Erkrankungen dokumentieren.

4.7 Auswirkungen und Ausblick zum Prävalenzanstieg

Im ersten Fallbericht einer PSV wurde diese als „*eigenthümliche*“, „*überhaupt noch wenig bekannte oder unbekannte Krankheit*“ beschrieben. Aus damaliger Sicht ließ sie sich in keinen „*bekanntes nosologischen Rahmen*“ einordnen, ihre Prognose schien fatal [24]. Über die vergangenen Jahrzehnte hinweg hat sich der Blickwinkel gewandelt. Es mehrten sich die Berichte über einzelne PSV-Vorkommen und Studien der 70er-80er Jahre, die bereits davon ausgingen, dass die PSV häufiger seien als bisher angenommen [99, 111]. Die Entdeckung der anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts und deren enge Assoziation zu GPA/WG, MPA und CSS führte zu einem sprunghaft gesteigerten Interesse an diesen Krankheitsbildern, gleichzeitig nahm die Diagnosehäufigkeit deutlich zu [2, 107]. Die Angaben zu steigenden Inzidenz- und Prävalenzraten [15, 68] rückten die PSV zunehmend in den Fokus klinischer

Forschung und führten zu Errungenschaften, die eine sensitivere Diagnostik, optimierte Therapie und internationale Vergleichbarkeit förderten [46, 52, 110]. Gegenwärtig sehen die westlichen Industrienationen einem demographischen Wandel, hin zu einer immer älter werdenden Bevölkerung, entgegen [13, 102]. Gerade das höhere Lebensalter weist eine Prädisposition für viele Erkrankungen und im Besonderen auch für die AAV und RZA auf, die signifikant höhere Inzidenz- und Prävalenzraten für die Bevölkerung jenseits des 50. Lebensjahres zeigen [117]. Zum Ende des 19. Jahrhunderts stand man den PSV noch ratlos gegenüber: *„er machte auf den ersten Blick den Eindruck eines verlorenen Menschen, dessen wenige Tage gezählt sind“* (Kusmaul und Maier über Carl Seufrath, aus dem ersten Fallbericht zur MPA [24]). Zu Beginn des 21. Jahrhunderts haben sich Therapien etabliert, die weitgehend auf kontrollierten Studien basieren [84], einhergehen mit deutlich verbessertem Langzeit-Outcome und kontinuierlicher Senkung der Übersterblichkeitsraten bei AAV-Erkrankten bzw. sogar die Annäherung einiger Untergruppen (subsets) an die der Normalbevölkerung bedingen [52, 96, 105].

Die Prävalenz der PSV-Erkrankten nimmt zu, dies konnte in der aktuellen Studie aus Schleswig-Holstein/Norddeutschland ebenso gesehen werden, wie zuvor in anderen Ländern Europas (Norwegen, Großbritannien) [68, 118] als auch in Australien [87]. Es zeigten sich fast doppelt erhöhte Prävalenzen aller AAV-Entitäten und der RZA für 2006 gegenüber der Vorgängerstudie aus dem Jahr 1994. Damit liegen Daten vor, die weiterführende Überlegungen im Rahmen des Gesundheitssystems anregen und eine effektive Ressourcenplanung fordern [18]. Die primär systemischen Vaskulitiden sind heutzutage als chronische Erkrankungsbilder, die einer intensiven medizinischen Betreuung bedürfen, zu betrachten. In Studien zur Lebensqualität PSV-Erkrankter wurde eine erhebliche Belastung der einzelnen Patienten und ihrer Familien aber auch der Gesellschaft im Allgemeinen gesehen [69]. Reinhold-Keller et al. beleuchteten unterschiedliche Bereiche, in denen Patienten nach Diagnose und erstmaligem Auftreten ihrer GPA-/WG-Erkrankung eingeschränkt waren und dadurch folglich an Lebensqualität verloren [94]. Ein knappes Drittel der Patienten war aufgrund der GPA/WG auf längere Sicht nicht arbeitsfähig bzw. litt unter einer dauerhaften Behinderung. Mehr als die Hälfte der Patienten war innerhalb der letzten 12 Monate für eine mediane Dauer von 17 Tagen stationär behandelt worden. Ein

niedergelassener Arzt wurde von nahezu allen Patienten regelmäßig (1-2 x pro Monat), oft (zu 48%) auch wöchentlich aufgesucht. Diese Umstände bedingten einen Verlust von 14 Arbeitstagen pro Jahr (im Median). Gleichzeitig wurde eine deutliche Minderung der Lebensqualität besonders bei den nicht berufstätigen GPA-/WG-Erkrankten versus Patienten mit sozialer Integration durch Arbeit gesehen [94]. Kostenrechnungen aufgrund von Arbeitsausfall, Krankenhausaufenthalten und peripheren Versorgungsleistungen lassen sich aus diesen Angaben nur erahnen und wurden für eine ähnliche Studie aus den USA auf ca. 40 Mio. US-Dollar pro Jahr geschätzt, ungeachtet zusätzlicher indirekter Kosten [51]. Das genaue Ausmaß der sozioökonomischen Auswirkungen bleibt bis dato unklar und wird sicherlich Gegenstand weiterer Forschungen sein. Damit eine Einschätzung der wirtschaftlichen Belastung des Gesundheitssystems erfolgen kann, sind aktuelle Daten zur PSV-Prävalenz unverzichtbar. Die vorliegenden Studienergebnisse der Prävalenzerhebung der AAV und RZA 2006 für eine stabile Bevölkerung des norddeutschen Raums können daher einen profunden Beitrag zu einer optimierten medizinischen Gesundheitsplanung leisten.

5 Zusammenfassung

Die primär systemischen Vaskulitiden (PSV=AAV+RZA) sind eine heterogene Krankheitsgruppe, gemeinsam ist ihnen eine nekrotisierende entzündliche Veränderung der Blutgefäße. Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)/Wegenersche Granulomatose (WG), das Churg-Strauss-Syndrom (CSS) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) werden als ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) klassifiziert. Ihr gemeinsames Charakteristikum ist der Nachweis anti-neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper (ANCA) und die weitestgehende Abwesenheit von Immunkomplexablagerungen in den geschädigten Kleingefäßen (pauci-immun). Die Riesenzellerarteriitis ist häufigste PSV.

Hintergrund:

In den letzten Jahrzehnten konnten v. a. im europäischen Raum robuste epidemiologische Daten zu den PSV erhoben werden. Dabei zeigten sich für die AAV stabile Inzidenzraten über mehr als 10 Jahre. Die Daten zur Prävalenz der AAV hingegen sind heterogen, mit 24 GPA-/WG-Fällen/Mio. Einwohner (E.) für Frankreich bis hin zu 160 GPA-/WG-Patienten/Mio. E. in Schweden. Studien zur GPA/WG aus Norwegen, Großbritannien und Australien haben über einen Zeitraum von 10-15 Jahren einen signifikanten Prävalenzanstieg gezeigt. Die Periodenprävalenz aller PSV-Entitäten wurde bereits 1994 für die Stadt Lübeck und den ländlichen Kreis Segeberg untersucht.

Ziel der Studie:

Dies gab Anlass, nach 12 Jahren für die gleiche Region in Schleswig-Holstein anhand identischen Studiendesigns, nochmals die Prävalenz der AAV und Riesenzellerarteriitis (RZA) für das Jahr 2006 zu untersuchen.

Methodik:

Die Daten folgender Quellen wurden erhoben und gescreent: aller niedergelassenen Ärzte, Krankenhäuser, immunologischer Referenzlabore, Krankenkassen, Gesundheitsämter, Rentenversicherer, des Statistischen Landesamtes der Einzugsgebiete und des Vaskulitisregisters Schleswig-Holstein. Es wurde um die anonymisierte Meldung folgender Patientenangaben gebeten: Vaskulitistyp, 2. Buchstabe des Nachnamens, Geschlecht, Geburtsjahr, Erstdiagnosedatum, Tod (ja/nein) und Postleitzahl des Wohnortes 2006. Alle Rückläufe wurden reevaluiert, die

AAV und RZA wurden gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology und der Chapel-Hill-Consensus-Conference klassifiziert. Berücksichtigung fanden außerdem die EULAR-Empfehlungen zur Durchführung epidemiologischer Studien.

Ergebnisse:

Insgesamt konnten 150 Patienten mit AAV und RZA ermittelt werden, was einer Gesamtprävalenz von 320/Mio. E. (95%-ige Konfidenzintervalle (CI) 288;352) entspricht. Die Prävalenz der AAV betrug 149/Mio. E. (95%CI 126;174), für die einzelnen Entitäten (pro Mio. E.): 98 GPA/WG (95%CI 79;117); 28 MPA (95%CI 18;38); 24 CSS (95%CI 14;35). Höhere Prävalenzraten wurden für die RZA gefunden mit 171/Mio. E. (95%CI 146;197), bei der älteren Bevölkerung waren es 440 RZA-Fälle/Mio.E ≥ 50 J. (95%CI 399;481). Die RZA ist mit 237/Mio. E. (95%CI 207;267) doppelt so oft in Lübeck wie im Kreis Segeberg (116 (95%CI 95;137)) gemeldet worden. Die AAV traten mit 166/Mio. E. (95%CI 141;191) ebenfalls häufiger in der Stadt (HL) auf als in Segeberg 136 (95%CI 123;159). Gegenüber den Studienergebnissen aus dem Jahre 1994 (pro Mio. E.: GPA/WG 58, MPA 8, CSS 7, RZA 87, RZA ≥ 50 J. 240) ergab sich ein signifikanter Anstieg der Periodenprävalenz sowohl für die AAV als auch die RZA auf ca. das Doppelte oder mehr. Ebenso wurde, wie bereits 1994, eine signifikant höhere AAV-Prävalenz (mit $p < 0.0001$) für die Bevölkerung ≥ 50 J. ermittelt (297/Mio. E. ≥ 50 J. vs. 52/Mio. E. < 50 J.). Wie ebenfalls zuvor beschrieben, ließ sich auch 2006 ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis der AAV und eine klare Dominanz weiblicher RZA-Fälle feststellen.

Schlussfolgerung:

Die aktuellen Prävalenzraten der Studie für den norddeutschen Raum lassen sich in den internationalen Kontext einordnen. Für die GPA/WG im Vergleich: Großbritannien 65/Mio. E.; Norwegen 95/Mio. E. ≥ 15 J., Australien 95/Mio. E. ≥ 15 J. vs. - Deutschland 98/Mio. E. Wie zuvor bereits in Norwegen, Großbritannien und Australien konnte ebenso eine Verdopplung der Prävalenzwerte (bei stabiler Inzidenz für Norddeutschland) gezeigt werden. Grund für den Prävalenzanstieg kann das verbesserte Outcome bei Vaskulitispatienten sein. Wie jüngst in Studien zur GPA/WG gezeigt, konnten optimierte Behandlungsstrategien und sensitivere Diagnostikmethoden, die eine Früherkennung und rechtzeitige Behandlung ermöglichen, die Übersterblichkeit deutlich senken. Die Ursachen für die Prävalenzunterschiede zwischen Stadt und Land bleiben unklar.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, Peel ET, Wood JB: Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 83(302): 427-38. (1992)
- 2) Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J: Systemic vasculitis in the 1980s--is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? *J R Coll Physicians Lond* 24(4): 284-8. (1990)
- 3) Aries PM, Gross WL, Herlyn K: Primär systemische Vaskulitiden. *Gefäßchirurgie* 12(6): 429-434. (2007)
- 4) Aries PM, Schneeweis C: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV). *Der Kardiologe* 3(4): 339-350. (2009)
- 5) Arning L, Holle JU, Harper L, Millar DS, Gross WL, Eppelen JT, Wiczorek S: Are there specific genetic risk factors for the different forms of ANCA-associated vasculitis? *Ann Rheum Dis* 70(4): 707-8. (2011)
- 6) Ärztekammer Schleswig-Holstein: Listen der Facharztverteilung für die Region HL/SE. (2009)
- 7) Baldursson O, Steinsson K, Bjornsson J, Lie JT: Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum* 37(7): 1007-12. (1994)
- 8) Ball GV, Bridges S: Vasculitis. Gross WL, Lamprecht P, Holl-Ullrich K, Csernok E, and Hellmich B: Part 5: Vasculitic diseases and syndromes and related disorders / Wegener's granulomatosis: pathogenesis, clinical and immunodiagnostic aspects, treatment. 2.Auflg., 391-428, Oxford University Press, New York, 2008
- 9) Ball GV, Bridges SL: Vasculitis. Guillemin L, Pagnoux C, and L. T: Part 5: Vasculitic diseases and syndromes and related disorders / Microscopic polyangiitis. 2.Auflg., p. 355-364, Oxford University Press, New York, 2008
- 10) Ball GV, Bridges SL: Vasculitis. Specks U: Part 5: Vasculitic diseases and syndromes and related disorders/ Churg-Strauss syndrome 2.Auflg., p.429-438, Oxford University Press, New York, 2008
- 11) Ball GV, Bridges SL: Vasculitis. Neshor G and Neshor R: Part 5: Vasculitic diseases and syndromes and related disorders/ Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. 2.Auflg., p.307-322, Oxford University Press, New York, 2008

-
- 12) Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, Brogan P, Calabrese L, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, Flores-Suarez LF, Fujimoto S, de Groot K, Guillevin L, Hatemi G, Hauser T, Jayne D, Jennette C, Kallenberg CG, Kobayashi S, Little MA, Mahr A, McLaren J, Merkel PA, Ozen S, Puechal X, Rasmussen N, Salama A, Salvarani C, Savage C, Scott DG, Segelmark M, Specks U, Sunderkoetter C, Suzuki K, Tesar V, Wiik A, Yazici H, Luqmani R: EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* (2010)
 - 13) Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Lix L, Banerjee D, Clarke AE: Polymyalgia rheumatica prevalence in a population-based sample. *Arthritis Rheum* 61(9): 1264-7. (2009)
 - 14) Boesen P, Sorensen SF: Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum* 30(3): 294-9. (1987)
 - 15) Carruthers DM, Watts RA, Symmons DP, Scott DG: Wegener's granulomatosis--increased incidence or increased recognition? *Br J Rheumatol* 35(2): 142-5. (1996)
 - 16) Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27(2): 277-301. (1951)
 - 17) Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA: The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 39(1): 87-92. (1996)
 - 18) Cotch MF: The socioeconomic impact of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 12(1): 20-3. (2000)
 - 19) Csernok E, Lamprecht P, Gross WL: Diagnostic significance of ANCA in vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2(4): 174-5. (2006)
 - 20) Cuadrado MJ, D'Cruz D, Lloyd M, Mujic F, Khamashta MA, Hughes GR: Allergic disorders in systemic vasculitis: a case-controlled study. *Br J Rheumatol* 33(8): 749-53. (1994)
 - 21) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DR: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 52(8): 2461-9. (2005)

-
- 22) de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150(10): 670-80. (2009)
 - 23) Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, Puccini R, Colangelo C, Bombardieri S: Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 41(11): 1286-94. (2002)
 - 24) Deutsches Archiv für klinische Medizin (Kussmaul A. / Maier K.): Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht 484-517, 1866, <http://www.archive.org> (Zugriff am: 30.09.2010)
 - 25) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: www.dimdi.de (Zugriff am: 11.08.2010)
 - 26) Duna GF, Cotch MF, Galperin C, Hoffman DB, Hoffman GS: Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol* 16(6): 669-74. (1998)
 - 27) Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, Nilsson JA, Skogh T: Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med* 265(4): 496-506. (2009)
 - 28) Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC, Kallenberg CG, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Specks U, Watts RA: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 63(4): 863-4. (2011)
 - 29) Fauci AS, Haynes B, Katz P: The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 89(5 Pt 1): 660-76. (1978)
 - 30) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98(1): 76-85. (1983)
 - 31) Fletcher R, Fletcher S, Wagner E: *Klinische Epidemiologie (Grundlagen und Anwendung)*. Haerting J and Rink C: Deutsche Ausgabe. Übersetzung der 3. Aufl., Ullstein Medical Verlagsgesellschaft mbH&Co., Wiesbaden, (1999)
 - 32) Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW, Jr., et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 33(8): 1135-6. (1990)

- 33) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Nakao H, Nuno H: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(5): 1016-22. (2006)
- 34) Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR: Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 360(9341): 1197-202. (2002)
- 35) Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL: The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology (Oxford)* 45(5): 624-8. (2006)
- 36) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Rivas MJ, Rodriguez-Ledo P, Llorca J: Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis in northwestern Spain: trend over an 18 year period. *Ann Rheum Dis* 60(4): 367-71. (2001)
- 37) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J: The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 49(3): 388-93. (2003)
- 38) Gross WL: *Rheumatologischer Leitfaden für die Praxis*. 1. Aufl., 129-152, CIBA-GEIGY Verlag, Wehr, (1996)
- 39) Gross WL: Primary systemic vasculitis. I. General overview. *Internist (Berl)* 40(7): 779-94. (1999)
- 40) Gross WL: Primary systemic vasculitides. Part III. Pathogenesis and therapy. *Internist (Berl)* 40(11): 1194-215. (1999)
- 41) Gross WL: Primary systemic vasculitis. II: Disease picture. *Internist (Berl)* 40(9): 951-68; quiz 968. (1999)
- 42) Guillevin L, Lhote F: Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol* 101 Suppl 1: 22-3. (1995)
- 43) Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, Lesavre P, Ludemann J, Rasmussen N, Sinico RA, Wiik A, van der Woude FJ: Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 53(3): 743-53. (1998)
- 44) Harrison CV: Giant-Cell or Temporal Arteritis: a Review. *J Clin Pathol* 1(4): 197-211. (1948)

-
- 45) Hasley PB, Follansbee WP, Coulehan JL: Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of a case and review of the literature. *Am Heart J* 120(4): 996-9. (1990)
 - 46) Hellmich B, Csernok E, Gross WL: 20 years with ANCA (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies): from seromarker to a major pathogenic player in vasculitis. *J Leukoc Biol* 74(1): 1-2. (2003)
 - 47) Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E: Nachrichten in Kürze: Untersuchung systemischer Vaskulitiden in Lübeck und Kreis Segeberg. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 61(8/08): 11-12. (2008)
 - 48) Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E: Stable incidence of systemic vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105(19): 355-61. (2008)
 - 49) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116(6): 488-98. (1992)
 - 50) Hoffman GS: Classification of the systemic vasculitides: antineutrophil cytoplasmic antibodies, consensus and controversy. *Clin Exp Rheumatol* 16(2): 111-5. (1998)
 - 51) Hoffman GS, Drucker Y, Cotch MF, Locker GA, Easley K, Kwok K: Wegener's granulomatosis: patient-reported effects of disease on health, function, and income. *Arthritis Rheum* 41(12): 2257-62. (1998)
 - 52) Holle JU, Gross WL, Latza U, Noelle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E: Improved outcome of 445 Wegener's granulomatosis patients in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* (2010)
 - 53) Hollenhorst RW, Brown JR, Wagener HP, Shick RM: Neurologic aspects of temporal arteritis. *Neurology* 10: 490-8. (1960)
 - 54) Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW, Jr., Masi AT, et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 33(8): 1065-7. (1990)
 - 55) Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 33(8): 1122-8. (1990)
 - 56) Hunder GG: The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases. *Ann Intern Med* 129(5): 417-8. (1998)

-
- 57) Hunder GG: The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc* 81(8): 1071-83. (2006)
- 58) Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR: Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Ann Intern Med* 88(2): 162-7. (1978)
- 59) Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM: Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 84(3): 223-43. (1997)
- 60) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349(1): 36-44. (2003)
- 61) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37(2): 187-92. (1994)
- 62) Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337(21): 1512-23. (1997)
- 63) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363(3): 211-20. (2010)
- 64) Kermani TA, Schafer VS, Crowson CS, Hunder GG, Gabriel SE, Matteson EL, Warrington KJ: Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 69(4): 780-1. (2010)
- 65) Knight A, Ekbohm A, Brandt L, Askling J: Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975-2001. *J Rheumatol* 33(10): 2060-3. (2006)
- 66) Knight A, Sandin S, Askling J: Occupational risk factors for Wegener's granulomatosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 69(4): 737-40. (2010)
- 67) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H: Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum* 49(4): 594-8. (2003)
- 68) Koldingsnes W, Nossent H: Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 43(11): 2481-7. (2000)

-
- 69) Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG: Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 49(6): 826-37. (2003)
- 70) Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA: Primary renal vasculitis in Norfolk--increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 15(1): 23-7. (2000)
- 71) Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG: Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 48(3): 814-23. (2003)
- 72) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 63(2): 65-81. (1984)
- 73) Lapraik C, Watts R, Scott DG: Modern management of primary systemic vasculitis. *Clin Med* 7(1): 43-7. (2007)
- 74) Last JM: Guidelines on ethics for epidemiologists. *Int J Epidemiol* 19(1): 226-9. (1990)
- 75) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW, Jr., et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33(8): 1101-7. (1990)
- 76) Luqmani RA, Robinson H: Introduction to, and classification of, the systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 15(2): 187-202. (2001)
- 77) Machado EB, Michet CJ, Ballard DJ, Hunder GG, Beard CM, Chu CP, O'Fallon WM: Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum* 31(6): 745-9. (1988)
- 78) Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S: Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 51(1): 92-9. (2004)
- 79) Maryent SL, Hennekens C, Buring J: *Epidemiology in Medicine*. 1. Aufl., 54-72, Lippincott, Williams & Wilki, Philadelphia, (1987)
- 80) Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 33(8): 1094-100. (1990)

-
- 81) Matteson EL: Historical perspective on the classification of vasculitis. *Arthritis Care Res* 13(2): 122-7. (2000)
 - 82) McLaren JS, Stimson RH, McRorie ER, Coia JE, Luqmani RA: The diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody testing in a routine clinical setting. *QJM* 94(11): 615-21. (2001)
 - 83) Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M: Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 46(8): 1329-37. (2007)
 - 84) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R: EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68(3): 318-23. (2009)
 - 85) Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, Nordborg E: The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population. *Rheumatology (Oxford)* 42(4): 549-52. (2003)
 - 86) Nordborg E, Nordborg C: Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology (Oxford)* 42(3): 413-21. (2003)
 - 87) Ormerod AS, Cook MC: Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J* 38(11): 816-23. (2008)
 - 88) Ostberg G: An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 237: Suppl 237:1-59. (1973)
 - 89) Phillip R, Luqmani R: Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 26(5 Suppl 51): S94-104. (2008)
 - 90) Rao JK, Allen NB, Pincus T: Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 129(5): 345-52. (1998)
 - 91) Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B, Heller M, Gross WL: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 43(5): 1021-32. (2000)
 - 92) Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL: Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 39(12): 1396-402. (2000)

- 93) Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K: High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 47(3): 326-32. (2002)
- 94) Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL: Effect of Wegener's granulomatosis on work disability, need for medical care, and quality of life in patients younger than 40 years at diagnosis. *Arthritis Rheum* 47(3): 320-5. (2002)
- 95) Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F, Mantovani W, Rossi F, Castri C, Capozzoli N, Baricchi R, Boiardi L, Chiaravalloti F, et al.: Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum* 34(3): 351-6. (1991)
- 96) Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE: Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum* 51(2): 264-8. (2004)
- 97) Savage CO, Harper L, Adu D: Primary systemic vasculitis. *Lancet* 349(9051): 553-8. (1997)
- 98) Schölmerich J, Burdach S, Drexler H, Hallek M, Hiddemann W, Hörl WH, Klein HE, Landthaler M, Lenz K, Mann K, Mössner J, Müller-Ladner U, Reichen J, Schmiegel WH, Schröder JO, Seeger W, Stremmel W, Suttorp N, Weilemann LS, Wöhrle J, Zeuner R: Medizinische Therapie 2007/2008. Schroeder J, Mueller-Ladner U, and Gause A: Sektion III: Immunologisch bedingte Krankheiten / Kapitel 16 Vaskulitiden. 3. Aufl., 178-197, Springer Verlag, Berlin, (2007)
- 99) Scott DG, Bacon PA, Elliott PJ, Tribe CR, Wallington TB: Systemic vasculitis in a district general hospital 1972-1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis of 80 cases. *Q J Med* 51(203): 292-311. (1982)
- 100) Scott DG, Watts RA: Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis* 59(3): 161-3. (2000)
- 101) Socias R, James DG, Pozniak A: Wegener and Wegener's granulomatosis. *Thorax* 42(12): 920-1. (1987)
- 102) Statistikamt für Hamburg und Schleswig-Holstein: www.statistik-nord.de (Zugriff am: 11.08.2010)
- 103) Statistisches Bundesamt Deutschland: www.destatis.de (Zugriff am: 12.08.2010)

-
- 104) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363(3): 221-32. (2010)
- 105) Stratta P, Marcuccio C, Campo A, Sandri L, Messuerott A, Colla L, Rosso S, Mazzucco G, Mariani L, Ciccone G: Improvement in relative survival of patients with vasculitis: study of 101 cases compared to the general population. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21(3): 631-42. (2008)
- 106) Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M: Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scand J Rheumatol* 37(6): 435-8. (2008)
- 107) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, van der Giessen M, van der Hem GK, The TH: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1(8426): 425-9. (1985)
- 108) Wainwright J, Davson J: The renal appearances in the microscopic form of periarteritis nodosa. *J Pathol Bacteriol* 62(2): 189-96. (1950)
- 109) Walton EW: Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 2(5091): 265-70. (1958)
- 110) Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D: Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 66(2): 222-7. (2007)
- 111) Watts RA, Carruthers DM, Scott DG: Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 25(1): 28-34. (1995)
- 112) Watts RA, Jolliffe VA, Carruthers DM, Lockwood M, Scott DG: Effect of classification on the incidence of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 39(7): 1208-12. (1996)
- 113) Watts RA, Scott DG: Classification and epidemiology of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 11(2): 191-217. (1997)
- 114) Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG: Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 43(2): 414-9. (2000)
- 115) Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DG: Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 60(2): 170-2. (2001)

- 116) Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Bentham GA: Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 60(12): 1156-7. (2001)
- 117) Watts RA, Lane S, Scott DG: What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19(2): 191-207. (2005)
- 118) Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, Macgregor AJ: Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum* 61(10): 1412-6. (2009)
- 119) Wohlwill F: Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. *Virchows Archiv* 246(1): 377-411. (1923)
- 120) Zeek PM, Smith CC, Weeter JC: Studies on periarteritis nodosa; the differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity. *Am J Pathol* 24(4): 889-917. (1948)
- 121) Ziegler A: Medizinische Biometrie (Skript zur Vorlesung). 71-78, Universität zu Lübeck, Biometrisches Institut, Lübeck, (2005)

7 Anhang

7.1 Tabelle 15: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) in Bezug auf Alter/ Geschlecht

Tabelle 15: Prävalenzzahlen 2006 (AAV/RZA) in Bezug auf Alter/ Geschlecht

Vaskulitis	Alter		Geschlecht	
	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre	männlich	weiblich
GPA/WG	21 (12;30)	220 (191;249)	101 (81;121)	95 (76;114)
MPA	14 (7; 21)	50 (36;64)	31 (20;42)	25 (15;35)
CSS*	17 (9;25)	28 (18;38)	22 (13;31)	25 (15;35)
RZA**	0	440 (399;481)	79 (62;96)	252 (221;283)
AAV	52 (38;66)	297 (263;331)	154 (130;178)	145 (122;168)
PSV	52 (38;66)	737 (684;790)	234 (204;268)	397 (358;436)

Alle Angaben der Prävalenz wie folgt: Patienten/1Mio. Einwohner (mit 95%Konfidenzintervallen)
Bevölkerungsdaten Statistikamt Nord: 31.12.06

*1 Pat. keine Altersangabe

**1Pat. keine Angabe der Geschlechtszugehörigkeit

7.2 Tabelle 16: Charakteristika der Studienregion 1994 vs. 2006

Tabelle 16: Charakteristika der Studienregion 1994 vs. 2006

	Städtische Region Lübeck		Ländliche Region Segeberg	
	1994	2006	1994	2006
Einwohnerzahl*	217 133	211 213	232 365	257 749
männl./weibl.(%)	47/53	48/52	49/51	49/51
Bevölkerung ≥50J.	84 422	85 338	78 300	96 565
% aller Einwohner	39***	40***	34****	37****
% aller männl. E.	34***	37***	31****	36****
% aller weibl. E.	43***	44***	36****	39****
med. Versorgung				
Universitätsklinikum	Ja	Ja	Ja**	Ja**
allgemeine Krankenhäuser	6	3	7	5
rheumatologische Ambulanz	Ja	Ja	Ja	Ja
niedergelassene Ärzte	422	502	254	316
Arztdichte	1:514	1:421	1:915	1:816

*Statistische Daten für den 30. Juni 1994 und den 31. Dezember 2006

**Das Klinikum BB ist bettenführende Abteilung der Universitätsklinik Lübeck, Campus HL

***p<0.0001 für 1994 vs. 2006 (Lübeck)

****p<0.0001 für 1994 vs. 2006 (Segeberg)

7.3 Abbildung 7: Internationaler Prävalenzanstieg der GPA/WG

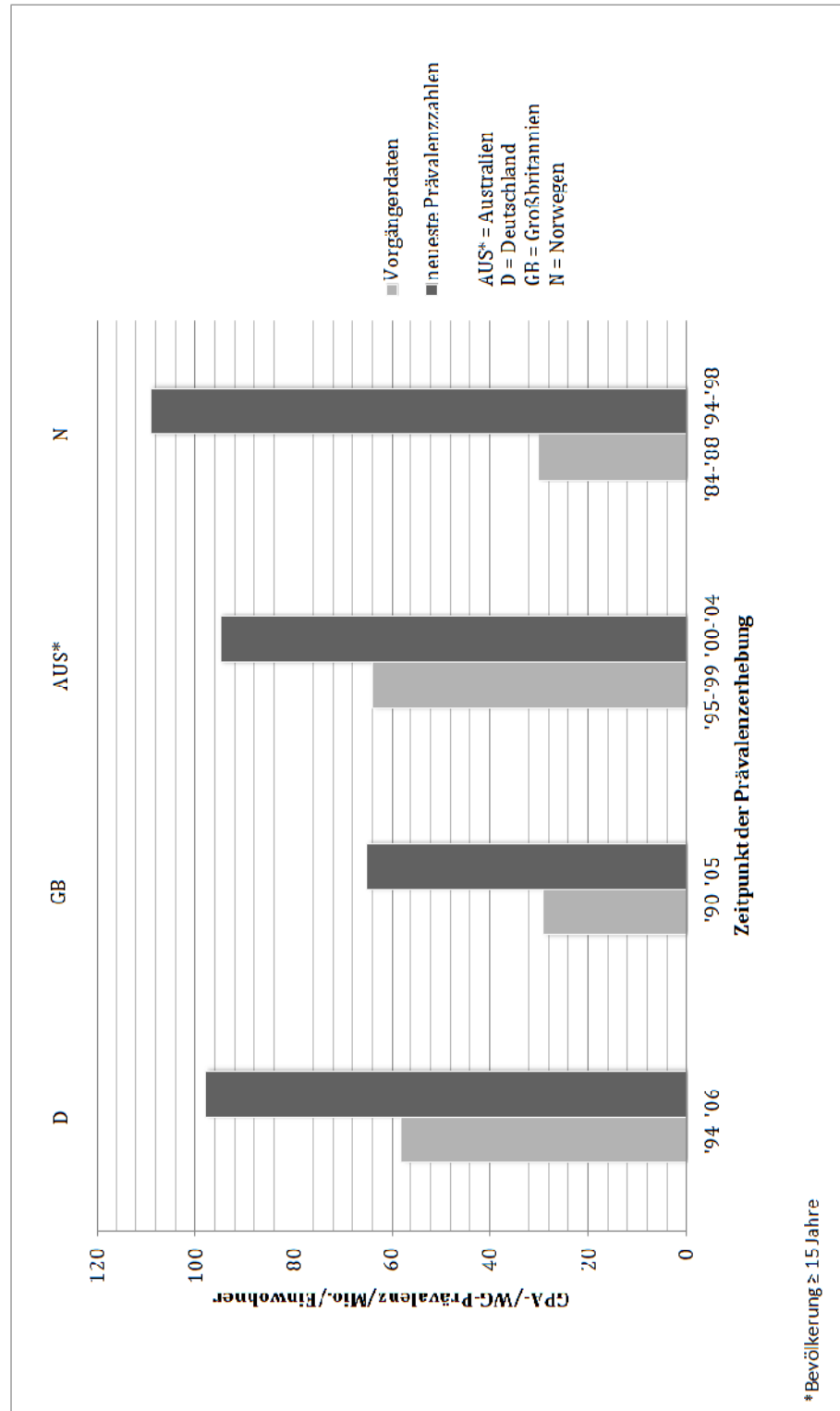


Abbildung 7: Vergleich des Prävalenzanstiegs (GPA/WG) weltweit

7.4 Studienanschreiben an niedergelassene Ärzte und Kliniken

Klinik für Rheumatologie
und Immunologie



KLINIKUM BAD BRAMSTEDT • Postfach 1448 • 24572 Bad Bramstedt

Leitender Arzt
Prof. Dr. med. Wolfgang-Ludwig Gross

Internist, Facharzt für Rheumatologie
und Klinische Immunologie

Telefon 04192 / 90 - 25 76

Fax 04192 / 90 - 23 89

E-Mail gross@klinikumbb.de

Bad Bramstedt/ Lübeck, November 2008

Durchführung einer epidemiologischen Studie zur Prävalenz von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Wegenerscher Granulomatose, Churg Strauss Syndrom, Mikroskopische Polyangiitis) und der Riesenzellerarteriitis zwischen 1.1.2006 und 31.12.2006 in Lübeck und im Kreis Segeberg

Sehr geehrte/-r Frau/Herr Kollegin/-e,

wir möchten Sie herzlich um Unterstützung der o.g. Untersuchung bitten. Als eine der ersten Untersuchungen zur Epidemiologie von Vaskulitiden haben wir vor über 10 Jahren die Perioden-Prävalenz von primär systemischen Vaskulitiden (PSV) für Lübeck und den Landkreis Segeberg für das Jahr 1994 erhoben. Ein wesentliches Ergebnis war die signifikant höhere Prävalenz der Riesenzellerarteriitis (RZA) in Lübeck vs. Landkreis Segeberg. Seit 1998 verfolgen wir im Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein die Inzidenz von primär systemischen Vaskulitiden für das gesamte Bundesland. Inzwischen liegen neben Daten zur RZA auch Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz von ANCA-assoziierten Vaskulitiden, speziell der Wegenerschen Granulomatose (WG) aus anderen europäischen Ländern, den USA und Neuseeland vor. Danach ergeben sich für Schweden, Norwegen, Großbritannien, USA und Deutschland für die Inzidenz der WG weitgehend einheitliche Daten mit ca. 8 Neuerkrankungen pro Jahr und 1 Million Einwohner. Für die Prävalenz der WG finden sich dagegen sehr heterogene Daten zwischen 24 (Frankreich) und 160 (Schweden) Fälle/Million. Ob es sich dabei um echte Unterschiede in der Prävalenz handelt bei nahezu identischer Inzidenz, oder diese durch methodische Unterschiede vorgetäuscht werden, muss offen bleiben. **Im Rahmen einer Promotion (Cand. med. Frederike Buckert) möchten wir nun erneut die Prävalenz der RZA und der ANCA-assoziierten Vaskulitiden für das Jahr 2006 in Lübeck und im Kreis Segeberg untersuchen.**

Dazu möchten wir Sie herzlichst um Ihre Mithilfe bitten.

Das genaue Vorgehen entnehmen Sie bitte dem beiliegenden Infobogen auf der Rückseite des Meldebogens. Für diese anonymisierte Meldung wird keine Einwilligung des Patienten benötigt. Für die Durchführung dieser Studie liegt das positive Votum der Ethikkommission des UKSH Campus Lübeck vor, sie wurde dem Datenschutzbeauftragten des Landes Schleswig-Holstein vorgelegt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. L. Gross

PD Dr. Eva Reinhold-Keller

Dr. Karen Herlyn, M.P.H

7.5 Informationsblatt und Rückmeldebogen für die Kliniken

(Bögen für die Arztpraxen in leicht modifizierter Form)

Durchführung einer epidemiologischen Studie zur Ermittlung der Perioden-Prävalenz von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Wegenerscher Granulomatose, Churg Strauss Syndrom, Mikroskopische Polyangiitis) und der Riesenzellarteriitis zwischen 01.01.2006 und 31.12.2006

Um welche Krankheiten geht es?

Wegenersche Granulomatose	ICD 10 – M.31.3
Churg Strauss Syndrom	ICD 10 – M.30.1
Mikroskopische Polyangiitis	ICD 10 – M.31.7
Riesenzellarteriitis	ICD 10 – M.31.6, 31.5

ALLE Patienten mit o.g. Diagnosen !

Stationär, ambulant, unabhängig vom Diagnosezeitpunkt, bekannte oder neue Erkrankungen, sowohl Erst- als auch Nebendiagnosen, auch Verdachtsfälle oder Todesfälle

Welcher Zeitraum ?

1.1.2006 – 31.12.2006 (Aufnahme- bzw. Behandlungszeitraum)

Wie wird erfasst?

Daten aller Patienten in umseitige Liste eintragen. Für diese anonymisierte Meldung ist keine Einverständniserklärung des Patienten nötig!

Bitte nach Bad Bramstedt faxen:

Ausgefüllter umseitiger Bogen mit anonymisierten Patientendaten
(auch wenn Sie keine entsprechenden Fälle in 2006 hatten)

Bitte an den Patienten schicken:

- + Patientenansreiben in Ihrem Namen
- + unser Anschreiben an den Patienten
- + Einwilligungserklärung des Patienten
- + an uns voradressierter und frankierter Umschlag

Bei Unklarheiten oder Rückfragen, bitte rufen Sie uns jederzeit an:

Tel: 04192-90-2192

Tel: 0451-500-6247

Durchführung einer epidemiologischen Studie zur Perioden-Prävalenz von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Wegenerscher Granulomatose, Churg Strauss Syndrom, Mikroskopische Polyangiitis) und der Riesenzellarteriitis zwischen 1.1.2006 und 31.12.2006

Vaskulitis-Typ (ICD)	Männlich=1 Weiblich=2	Tod Ja/Nein	Diagn.zeitpunkt (wenn bekannt)	Geb.jahr des Patienten	PLZ Wohnort des Patienten	2. Buchstabe Nachname Pat.

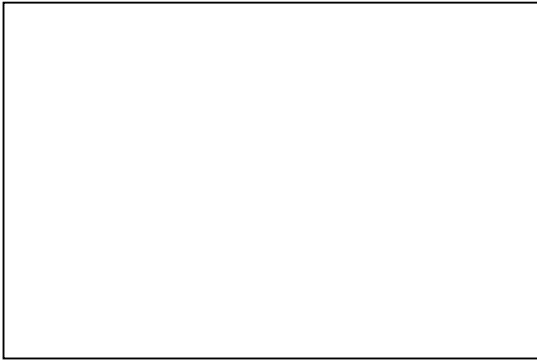
Keine Vaskulitis-Fälle 0

Bitte diesen Bogen zurückschicken (auch wenn keine Vaskulitis-Patienten behandelt wurden)

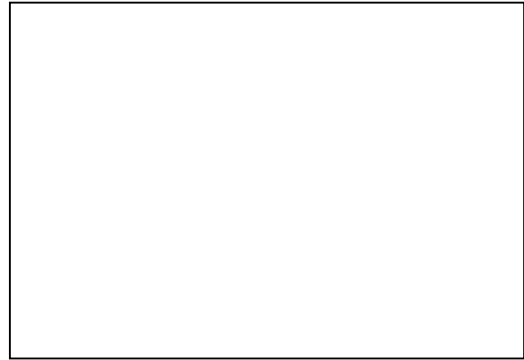
Forschungslabor
 Zu Hd. Frau Michaela Beck
 Rheumaklinik Bad Bramstedt
 Oskar-Alexander-Straße 26
 24576 Bad Bramstedt
 Oder per Fax: 04192-90-2381

.....
 Name und Stempel der Klinik / Abteilung

7.6 Patientenbenachrichtigung der Klinik



Name / Adresse Patient



Name / Stempel der Klinik

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die Innere Krankenhausabteilung der Rheumaklinik Bad Bramstedt / Poliklinik für Rheumatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck hat sich mit der Bitte an uns gewandt, Patienten mit Vaskulitiden (Blutgefäßentzündung) zu ermitteln, die 2006 in unserem Haus behandelt wurden.

Dem beiliegenden Schreiben an Sie können Sie entnehmen, dass die Kollegen die Häufigkeit dieser Krankheitsbilder in Lübeck und im Kreis Segeberg untersuchen möchten. Da bisher die Ursachen dieser Krankheiten weitgehend unbekannt sind und damit auch keine gezielte Behandlung möglich ist, lassen sich durch diese Untersuchung vielleicht Ansätze von Auslösern oder „Risikofaktoren“ einer Vaskulitis erkennen. Frühere Untersuchungen der Kollegen hatten bereits ein häufigeres Auftreten einiger Vaskulitisformen in Städten im Vergleich zu ländlichen Gebieten ergeben.

Wir möchten dieses Anliegen gerne unterstützen und bitten Sie herzlich um Ihre schriftliche Zustimmung, krankheitsbezogene Daten an die Bad Bramstedter Kollegen weitergeben zu dürfen (Entlassungsberichte, Blut- und Röntgenbefunde, Behandlung).

Bitte schicken Sie beiliegenden Bogen ausgefüllt an die Bad Bramstedter Adresse.
In der Hoffnung, dass auch Sie diese Untersuchung unterstützen verbleiben wir

mit freundlichen Grüßen

.....
Ärztlicher Direktor / Chefarzt

7.7 Praxisansreiben bei positiver Rückmeldung

Klinik für Rheumatologie
und Immunologie



KLINIKUM BAD BRAMSTEDT • Postfach 1448 • 24572 Bad Bramstedt

Leitender Arzt
Prof. Dr. med. Wolfgang-Ludwig Gross

Internist, Facharzt für Rheumatologie
und Klinische Immunologie

Telefon 04192 / 90 - 25 76

Fax 04192 / 90 - 23 89

E-Mail gross@klinikumbb.de

Bad Bramstedt/Lübeck, Januar 2009

Erhebung der Prävalenz der Vaskulitis in Schleswig-Holstein

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

wir danken Ihnen herzlich für Ihre Rückmeldung eines Patienten für die Prävalenzuntersuchung der Vaskulitiden in 2006 in Schleswig-Holstein.

In der Anlage senden wir Ihnen eine Einverständniserklärung, ein Informationsschreiben für den Patienten sowie einen frankierten Rückumschlag zu und möchten Sie bitten, diese Unterlagen an den Patienten weiterzuleiten.

Nach Einverständnis des Patienten möchten wir Sie um Übermittlung der relevanten Befunde bitten und werden uns ggfs. telefonisch bei Ihnen melden. Für Rückfragen stehen wir Ihnen und dem Patienten selbstverständlich gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W.L. Gross

PD Dr. Eva Reinhold-Keller

Dr. K. Herlyn, M.P.H

7.8 Patienteninformation zur Einwilligung

Klinik für Rheumatologie
und Immunologie



KLINIKUM BAD BRAMSTEDT • Postfach 1448 • 24572 Bad Bramstedt

Leitender Arzt
Prof. Dr. med. Wolfgang-Ludwig Gross

Internist, Facharzt für Rheumatologie
und Klinische Immunologie

Telefon 04192 / 90 - 25 76

Fax 04192 / 90 - 23 89

E-Mail gross@klinikumbb.de

Bad Bramstedt/ Lübeck, Dezember 2009

Information zur Einwilligungserklärung

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir haben uns an alle Ärzte und Krankenhäuser der Stadt Lübeck und im Landkreis Segeberg mit der Frage gewandt, ob dort im Jahr 2006 Patienten mit einer Vaskulitis (Blutgefäßentzündung) behandelt wurden.

Unsere Abteilung beschäftigt sich seit vielen Jahren mit Ursachenforschung und Behandlung dieser Krankheitsbilder. Bislang gibt es aber nur wenige Daten darüber, wie häufig Vaskulitiden in der Bevölkerung sind. Wir haben bereits Mitte der 90er Jahre die Häufigkeit von Vaskulitiden in der Stadt Lübeck und im Kreis Segeberg untersucht und fanden, dass Vaskulitiden in der Stadt deutlich häufiger vorkommen als in der ländlichen Region. Nun möchten wir dieser Frage nochmals nachgehen vor dem Hintergrund der heute wesentlich verbesserten Möglichkeiten zur Erkennung und Behandlung von Vaskulitiden. Wir möchten dabei möglichst vollständig alle Patienten in der o.g. Region erfassen.

Dabei sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen

Um Ihre Krankheitsdaten zu erfassen, möchten wir Sie um Ihr schriftliches Einverständnis und Rücksendung des beiliegenden Bogens im vorfrankierten Umschlag herzlichst bitten. *Ihre Einwilligung geschieht jedoch freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden, wodurch Ihnen zu keinem Zeitpunkt ein Nachteil entstehen würde.* Die Daten sind ausschließlich den an dieser Studie beteiligten Ärzten zugänglich; sie sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die Auswertung erfolgt anonymisiert, anschließend werden alle Daten komplett gelöscht. Für das Projekt haben wir die Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Lübeck und des Datenschutzbeauftragten des Landes Schleswig-Holstein. Wir würden uns sehr über Ihre Unterstützung freuen. Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W.L. Gross

PD Dr. Eva Reinhold-Keller

Dr. K. Herlyn, M.P.H

7.9 Einverständniserklärung der Patienten

(Identisch für Kliniken und Arztpraxen)

Einverständniserklärung

Ich bin mit der Teilnahme an der Vaskulitis-Untersuchung und Weitergabe von krankheitsbezogenen Daten (Krankenhausentlassungsbericht, Blut- und Röntgenbefunde, durchgeführte Behandlung) an die Rheumaklinik Bad Bramstedt / Poliklinik für Rheumatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein / Campus Lübeck einverstanden. **Ich kann meine Zusage jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne einen mir daraus entstehenden Nachteil zurückziehen.**

Name des Patienten:

Geb. datum:.....

Adresse:

Straße.....

PLZ und Ort.....

Tel.

Email-Adresse.....

Diagnose:

Wann und wo festgestellt?.....

Krankenhausaufenthalte 2006:.....

Krankenhausaufenthalte vor 2006:.....

.....

.....

Name und Adresse Ihres Hausarztes:.....

.....

.....

.....

Sind Sie bereits in der Rheumaklinik Bad Bramstedt behandelt worden?

Ja

Nein

Wenn ja, wann?.....

Datum, Ort.....Unterschrift

8 Danksagung

Meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. med. E. Reinhold-Keller, möchte ich meinen Dank aussprechen, nicht nur für die Vergabe des Dissertationsthemas, sondern auch für die kontinuierliche Förderung und gute Betreuung während der gesamten Durchführung vorliegender Doktorarbeit.

Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. med. K. Herlyn für ihre unkomplizierte Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und Unterstützung in vielfältigen Anliegen und Fragen.

Zudem möchte ich mich ganz herzlich beim Klinikum Bad Bramstedt und insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. W.-L. Gross bedanken für die Bereitstellung und Einsicht in epidemiologische Patientendaten.

Ich bin der klinischen Forschungsgruppe KFO 170, in erster Linie aber Frau M. Beck und Frau C. Möck, sehr zu Dank verpflichtet für ihre Bemühungen und ihr Engagement, vor allem während der Phase der Datenakkumulation.

Außerdem danke ich dem Verein zur Förderung der Erforschung und Bekämpfung rheumatischer Erkrankungen e.V. für die finanzielle Unterstützung des vorliegenden Forschungsprojektes.

Großer Dank gilt meinem Bruder Martin Eckardt, der mich in unermüdlicher Geduld zu jeder Tages- und Nachtzeit in computertechnischen Fragestellungen beraten hat.

Gleichermaßen danke ich meinen Eltern R. Buckert, U. Bieber-Eckardt und Dr. med. K. Eckardt für ihre vielfache Fürsorge und Begleitung während des gesamten Entstehungsprozesses meiner Dissertation und darüber hinaus in all den Studienjahren.

Besonders bedanken für fachlichen Rat und freundschaftliche Hilfe möchte ich mich auch bei Lisa Marcinowski und Sophia Wilden. Sebastian Winter danke ich für seine Mithilfe bei der Literaturverwaltungsoptimierung und Linda Schittenhelm für ihr faltkräftiges Engagement beim rechtzeitigen Briefversand.

Ich bin dankbar für die etlichen Wege nach Bad Bramstedt, bei denen mein altersschwaches Auto mich tapfer begleitet hat.

9 Publikationen

09/2012 Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in North Germany

Kongreßbeiträge/Posterpräsentationen

09/2010 Gesellschaft für Rheumatologie
DGRH-Kongress/Hamburg

04/2010 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Internistenkongress/Wiesbaden