

Aus der
1. Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie,
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Die Mainzer Vaskulitis-Kohorte
Subgruppenanalyse 2006 – 2019

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Theresa Katharina Albertin
aus Überlingen

Mainz 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 27. Mai 2021

Für meine Eltern und Ehemann

In Liebe und Dankbarkeit

Für bedingungslose Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Definition und Einführung	3
2.2 Historie	3
2.3 Klassifikation	5
2.3.1 Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz	5
2.3.2 Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology	7
2.3.3 Bedeutung und Mängel der Klassifikationssysteme	8
2.4 Epidemiologie	9
2.4.1 Unterschiede in Bezug auf das Alter	10
2.4.2 Unterschiede in Bezug auf die Geographie und Ethnie	10
2.5 Pathogenese	12
2.5.1 Pathogenese der großen und mittelgroßen Gefäßvaskulitiden	13
2.5.2 Pathogenese der Kleingefäßvaskulitiden	16
2.6 Klinik	19
2.6.1 Krankheitsaktivität	20
2.7 Diagnostik	22
2.7.1 Laboruntersuchung	22
2.7.2 Bildgebende Verfahren	24
2.7.3 Weitere diagnostische Mittel	25
2.8 Therapie	26
3 Material und Methoden	33
3.1 Patientenkollektiv	33
3.2 Datenerfassung	35
3.2.1 Patientenliste	36

3.2.2	Patientenstammdaten	37
3.2.3	Erstdiagnose	38
3.2.4	Nebendiagnosen	39
3.2.5	Laborbefunde	40
3.2.6	Organbeteiligung	41
3.2.7	Therapie	42
3.2.8	Aktivitätsscores	43
3.2.9	Datenauswertung	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Gesamtkollektiv	46
4.2	Subgruppenanalyse Großgefäß- und Kleingefäßvaskulitis	47
4.2.1	Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Entitäten	47
4.2.2	Geschlechterverteilung	49
4.2.3	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	50
4.2.4	Diagnosesicherung	51
4.3	Weiterführende Subgruppenanalyse der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden	53
4.3.1	Organbeteiligung	53
4.3.2	Therapie	56
4.3.3	Aktivitätsscores	58
4.3.4	Laborwerte	62
4.3.5	Überleben nach Erstdiagnose	66
5	Diskussion	68
5.1	Das Register	68
5.1.1	Vor- und Nachteile von Registern	69
5.2	Datenerhebung und -analyse	70
5.3	Heterogenität der Erkrankung	71
5.4	Diagnosestellung	71
5.5	Therapie	72
5.5.1	Leitlinie zur Behandlung von Großgefäßvaskulitiden	72
5.5.2	Therapiekonzept unserer Großgefäßvaskulitiden im Vergleich zu den Leitlinien	75

5.5.3	Mögliche Gründe für Therapieunterschiede	76
5.6	Ausblick	78
6	Zusammenfassung	79
7	Literaturverzeichnis	80
8	Anhang	87
8.1	CHCC-Kriterien	87
8.2	ACR-Kriterien	91
8.2.1	ACR criteria for the classification of Giant Cell Arteritis from Hunder	91
8.2.2	ACR Classification criteria for Takayasu's arteritis from Arend	91
8.2.3	ACR Classification criteria for Henoch-Schönlein purpura from Mills	92
8.2.4	ACR Classification criteria for hypersensitivity vasculitis from Calabrese	92
8.2.5	ACR Classification criteria for the classification of polyarteriits nodosa from Lightfoot	93
8.2.6	ACR Classification criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome from Masi	94
8.2.7	ACR Classification criteria for the classification of Wegner's granulomatosis from Leavitt	95
8.3	Vasculitis Damage Index (VDI)	96
8.4	Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)	97
9	Danksagung	98
10	Tabellarischer Lebenslauf	99

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
ALT	Alanin-Transaminase
ANA	antinukleären Antikörpern
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-GBM	Anti-glomeruläre Basalmembran
AP	alkalische Phosphatase
APC	Antigenpräsentierende Zellen
AST	Aspartat-Transaminase
BD	Morbus Behçet
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BVAS	Birmingham Vasculitis Acitivity Score
cANCA	Cytoplasmatische antineutrophile zytoplasmatische Autoantikörper
CD4	Cluster of Differentiation 4
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
COPD	Chronic obstructive lung disease
CRP	C-reaktives Protein
CS	Cogan-Syndrom
CT	Computertomographie
CV	Kryoglobulinämische Vaskulitis
CYC, CTX	Cyclophosphamid
DZ	Dendritische Zellen
ED	Erstdiagnose
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EULAR	European League Against Rheumatism
GC	Glucocorticoid
GCA / RZA	Riesenzell-Arteriitis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HUV	Hypokomplementäre Urtikaria-Vaskulitis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFN	Interferon
IgAV	Immunglobulin A-Vaskulitis
IL	Interleukin
KD	Kawasaki-Krankheit
LLV	Large Vessel Vasculitis / Großgefäßvaskulitis
LVV	Vaskulitis der großen Gefäße

MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
MVV	Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße
PAN	Panarteriitis nodosa
pANCA	Perinukleärer antineutrophiler zytoplasmatischer Autoantikörper
PDGF	platelet-derived growth factor
PR3	Proteinase 3
RCT	Randomisierte kontrollierte Interventionsstudie
RF	Rheumafaktor
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RTX	Rituximab
SOV	Einzel-Organ Vaskulitis
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SQL	Structured Query Language
SVV	Vaskulitis der kleinen Gefäße
SVV	Small Vessel Vasculitis / Kleingefäßvaskulitis
T _H	T-Helferzellen
TKA	Takayasu-Arteriitis
TLR	Toll-Like-Receptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TPE	Therapeutischer Plasmaaustausch
TTE	transthorakale Echokardiographie
VDI	Vasculitis Damage Index
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor VEGF
VSMC	vaskulären glatten Muskelzellen
VVV	Vaskulitis variabler Gefäßgröße
y-GT	γ-Glutamyltransferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitstrahl über die wichtigsten historischen Eckdaten für die Beschreibung der primär systemischen Vaskulitiden	4
Abbildung 2: Gefäßbefallsmuster der Vaskulitisformen (nach (13))	7
Abbildung 3: Mögliche epidemiologische Einflüsse auf die Entstehung primär systemischer Vaskulitiden	12
Abbildung 4: Patientenliste der Datenbank	36
Abbildung 5: Eingabefenster Patientenstammdaten	37
Abbildung 6: Eingabefenster Erstdiagnose	38
Abbildung 7: Eingabefenster Nebendiagnosen	39
Abbildung 8: Eingabefenster Laborbefunde	40
Abbildung 9: Eingabefenster klinischer Verlauf	41
Abbildung 10: Eingabefenster Therapieverlauf	43
Abbildung 11: Eingabefenster BVAS	44
Abbildung 12: Eingabefenster VDI	44
Abbildung 13: Verteilung des Gesamtkollektiv in Klein- und Großgefäßvaskulitiden	46
Abbildung 14: Geschlechterverteilung Gesamtkollektiv	46
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Entitäten innerhalb der Subgruppe der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden	48
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Entitäten innerhalb der Subgruppe ANCA assoziierten Kleingefäßvaskulitis	49
Abbildung 17: Geschlechterverteilung der Subgruppe der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden	49
Abbildung 18: Geschlechterverteilung der Subgruppe ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitis	50
Abbildung 19: Altersverteilung bei Erstdiagnose einer nicht ANCA assoziierten Vaskulitis	50
Abbildung 20: Altersverteilung bei Erstdiagnose einer ANA assoziierten Kleingefäßvaskulitis	51

Abbildung 21: Art der Diagnosesicherung bei nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden	52
Abbildung 22: Art der Diagnosesicherung bei ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden	53
Abbildung 23: absolute Patientenzahl verschiedener Therapien über den gesamten Beobachtungszeitraum	56
Abbildung 24: Box-Plot-Grafik der medianen Steroiddosis über die Zeit	57
Abbildung 25: Line-Plot-Grafik der medianen Steroiddosis über die Zeit	57
Abbildung 26: Absolute Häufigkeit des BVAS Wert bei Erstdiagnose einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis	58
Abbildung 27: Absolute Häufigkeit des BVAS Wert nach 12 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis	59
Abbildung 28: Absolute Häufigkeit des VDI Wert bei Erstdiagnose einer nicht ANCA- assoziierten Vaskulitis	60
Abbildung 29: Absolute Häufigkeit des VDI Wert nach 12 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis	60
Abbildung 30: Absolute Häufigkeit des VDI Wert nach 24 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis	61
Abbildung 31: Absolute Häufigkeit des VDI Wert nach 60 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis	62
Abbildung 32: Box-Plot-Grafik der medianen CRP Konzentration über die Zeit	63
Abbildung 33: Line-Plot-Grafik der medianen CRP Konzentration über die Zeit	63
Abbildung 34: Box-Plot-Grafik der medianen Kreatinin Konzentration über die Zeit	64
Abbildung 35: Line-Plot-Grafik der medianen Kreatinin Konzentration über die Zeit	65
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlecht	66
Abbildung 37: Vergleich zwischen nicht interventionellen Studien und RCTs (modifiziert nach (94))	69
Abbildung 38: Schematische Darstellung der medikamentösen Therapieempfehlung einer Riesenzellerarteriitis (RZA). GC Glukokortikoid, MTX Methotrexat, tgl. täglich, mg Milligramm, i.v. intravenös (nach (95))	73

Abbildung 39: Schematische Darstellung der medikamentösen Therapieempfehlung einer Takayasu-Arteriitis (TAK). GC Glukokortikoid, aTNF Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonist, tgl. täglich, mg Milligramm (nach (95))	74
Abbildung 40: VDI nach www.vasculitis.org ((103))	96
Abbildung 41: BVAS nach www.vasculitis.org ((103))	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die jährliche Inzidenz von ANCA-assoziierten primärer systemischen Vaskulitiden in Europa (nach (23))	9
Tabelle 2: Prävalenz ausgewählter systemischer Vaskulitiden in Europa (nach (23))	9
Tabelle 3: Makrophageneffektorfunktionen bei Gefäßläsionen der Riesenzellerarteriitis (nach (38))	15
Tabelle 4: Klinische Merkmale der wichtigsten primär systemischen Vaskulitiden (nach (24))	19
Tabelle 5: Definition der Aktivitätsstadien nach den EULAR-Empfehlungen von 2018 (nach (62))	21
Tabelle 6: Laboruntersuchungen und ihre Bedeutung für die Diagnostik der primären systemischen Vaskulitis (24, 68, 69)	23
Tabelle 7: Bildgebende Verfahren und ihre Bedeutung für die Diagnostik der primären systemischen Vaskulitis (24, 70-72)	24
Tabelle 8: Behandlungen und Medikamente die bei den wichtigsten primär systemischen Vaskulitiden eingesetzt werden (nach (24, 78))	29
Tabelle 9: Organbeteiligung bei Erstdiagnose	54
Tabelle 10: Namen und Definitionen der primär systemischen Vaskulitiden der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012 (nach (13-15))	87
Tabelle 11: Namen und Definitionen der sekundär systemischen Vaskulitiden der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012 (nach (13-15))	90
Tabelle 12: ACR criteria for the classification of Giant Cell Arteritis from Hunder (nach (96))	91
Tabelle 13: ACR Classification criteria for Takayasu's arteritis from Arend (nach (97))	91
Tabelle 14: ACR Classification criteria for Henoch-Schönlein purpura from Mills (nach (98))	92
Tabelle 15: ACR Classification criteria for hypersensitivity vasculitis from Calabrese (nach (99))	92
Tabelle 16: ACR Classification criteria for the classification of polyarteriitis nodosa	

	VII
from Lightfoot (nach (100))	93
Tabelle 17: ACR Classification criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome from Masi (nach (101))	94
Tabelle 18: ACR Classification criteria for the classification of Wegner's granulomatosis from Leavitt (nach (102))	95

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die primären systemischen Vaskulitiden sind Erkrankungen, welche zu den selteneren Diagnosen zählen. Insgesamt gibt es wenige epidemiologische Analysen, welche die genaue Prävalenz und Inzidenz untersuchen. Meistens sind dies Bestandsaufnahmen von kleinen Kollektiven, oder von nicht repräsentativen Bevölkerungsgruppen. Langfristig lässt sich jedoch sagen, dass diese Art von Erkrankungen immer häufiger diagnostiziert werden (1).

Vaskulitiden sind Entzündungen der Blutgefäßwände. Diese können alle Gefäße des Organismus betreffen und somit auch jedes Organ beeinträchtigen. Somit handelt es sich hierbei um eine Multiorganerkrankung von autoimmuner Genese. Um das breite Spektrum der Erkrankungen besser klassifizieren zu können, teilte man diese schon früh nach ihrer Gefäßgröße in Klein-, Mittel- und Großgefäßvaskulitiden ein (2).

Ein aussagekräftiges Register, welches sich mit primär systemischen Vaskulitiden beschäftigt, wurde bereits 1998 in Schleswig-Holstein etabliert. Nach dessen Vorbild wurde 2005 die hier verwendete Datenbank des „Vaskulitis-Register Universitätsmedizin Mainz“ erstmalig bearbeitet. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Datenerfassung des Patientenkollektivs der rheumatologischen Ambulanz der 1. Medizinischen Klinik der Universität Mainz. Die Datenbank wurde für diese Promotionsarbeit weitergeführt und vervollständigt.

Bei einem so seltenen und komplexen Krankheitsbild ist es wichtig, genügend Daten zu Verfügung zu haben, um genauere Aussagen über die Eigenschaften der einzelnen Untergruppen treffen zu können.

Das Ziel dieser Arbeit soll es sein, die genau Datenerfassung darzustellen und die deskriptive Auswertung der daraus resultierenden Ergebnisse vorzustellen. Diese sollen als Grundlage für weitere epidemiologische Untersuchungen angesehen werden. Außerdem können daraus für den klinischen Alltag die diagnostischen Möglichkeiten und eingesetzten Therapien optimiert werden.

Da die primären systemischen Vaskulitiden eine Gruppe von Erkrankungen sind, welche sich sehr stark unterscheiden, soll hier lediglich ein Überblick über die untersuchten Entitäten gegeben werden. Im Kapitel der Diskussion, befassen wir uns hauptsächlich mit den Großgefäßvaskulitiden, da diese der Großteil unseres Kollektivs darstellt.

Da diese Datenbank glücklicherweise von mehreren Gesichtspunkten untersucht werden kann und die einzelnen Erkrankungen separat betrachtet werden können, lassen sich für die Zukunft viele Möglichkeiten der weiteren Untersuchung des Kollektivs erahnen.

In einer weiteren Arbeit werden hauptsächlich die ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden und deren Therapiestrategien untersucht und ausgewertet.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition und Einführung

„Vaskulitiden sind Entzündungen, die sich initial und primär in der Gefäßwand abspielen (3).“ Solche Entzündungen können aufgrund von autoimmunen Prozessen oder durch Infektionen entstehen. Dies führt dann zu Veränderungen und Schädigungen der Gefäßwand (4). Manifestationen äußern sich in verschiedenen Krankheitsbildern, die entweder klinisch oder histopathologisch definiert sind. Die Symptomatik hängt von der Lokalisation, dem Entzündungsausmaß des betroffenen Gefäßes, dessen Kaliber und des befallenen Organs ab (3).

Insgesamt kann man zwischen drei ätiologischen Gruppen unterscheiden (4):

1. Die idiopathische, primäre systemische Vaskulitis
2. Die auf Boden anderer Erkrankungen entstandene sekundäre Vaskulitis
3. Die isolierte organbezogene Vaskulitis

In dieser Arbeit befassen wir uns mit der erstgenannten Vaskulitisgruppe.

2.2 Historie

Im Jahr 1952 wurden die Vaskulitiden erstmals klassifiziert. Erwähnt wurden sie jedoch bereits im 18. Jahrhundert durch Michaelis und Matani. Als erste Autoren einer eigenen Krankheitsentität gelten jedoch Adolf Kußmaul und Rudolf Robert Maier (5). 1866 beschrieben sie die Periarteriitis nodosa welche von Ferrari 1903 in Polyarteriitis nodosa umbenannt wurde. Er erkannte, dass die Entzündung von der Gefäßwand ausging (5, 6).

Bereits 1802 sprach William Herberden erstmals von einer Erkrankung die später als Henoch-Schönlein Purpura bekannt wurde. Erst 35 Jahre später beschrieb Johann Lukas Schönlein die kutane Purpura und 66 Jahre nach Herberden ergänzte Eduard Heinrich Henoch die Symptome Bauchschmerzen und Nierenbeteiligung (7).

Der deutsche Pathologe Friedrich Wegener benannte 1936 eine weitere Vaskulitisform, die Wegener Granulomatose. Erstmals beschrieben wurde sie jedoch von H. Klinger 1931 (8). Die definitive Beschreibung fand 1954 von Godman und Churg statt (6, 9).

Jacob Churg und Lotte Strauss waren amerikanischen Pathologen, die 1951 eine in Kombination mit Eosinophilie und Asthma bronchiale auftretende Form der Vaskulitis skizzierten. Heute wird diese Form eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) genannt. Die Erstbeschreiber sprachen von allergischer Angiitis und Granulomatose, da sie bei allen Patienten eine Allergie vermuteten. Heute ist man der Meinung, dass sie nicht immer allergischer Ätiologie entspringt (10).

Die Pathologin Pearl M. Zeek teilte 1952 erstmals die Erkrankungen nach der Gefäßgröße ein. Auf ihrer Basis folgten viele weitere Klassifikationssysteme. Weitere Meilensteine waren zum einen die Unterscheidung in primäre und sekundäre Vaskulitiden, zum anderen auch die Entdeckung histopathologischer Marker wie der ANCA (anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies) (5). Die Erstbeschreibung der ANCA fand 1982 durch Davies, Moran und Niall statt. Dies ermöglichte ein weiteres Verständnis der Vaskulitiden und eine genauere Klassifizierung. ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind die Wegener-Granulomatose, EGPA und mikroskopische Polyangiitis (11, 12).

Die neuesten und wichtigsten Klassifikationssysteme stellen die 1990 veröffentlichten ACR- (American College of Rheumatology) Kriterien und die 1994 publizierte CHCC- (Chapel-Hill Consensus Conference) Kriterien dar (5). Das CHCC-System wurde 2012 überarbeitet und hat sich gegenüber anderen Systemen am stärksten durchgesetzt (3).

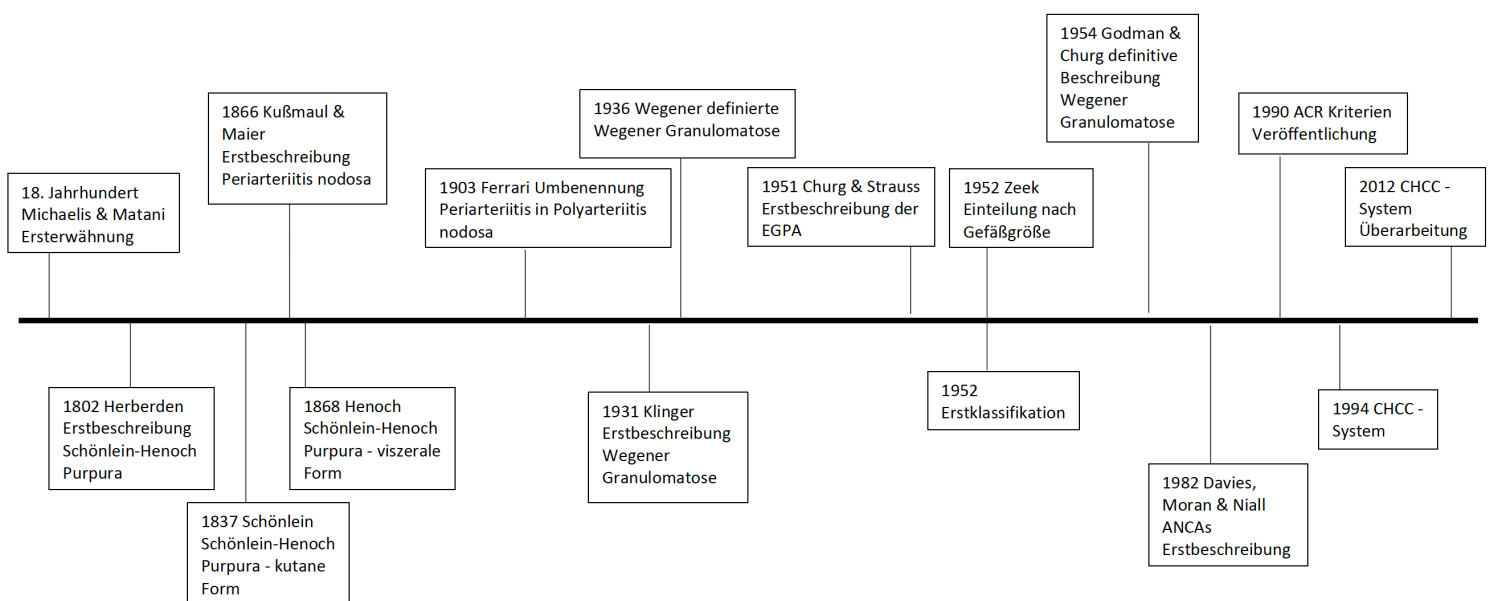


Abbildung 1: Zeitstrahl über die wichtigsten historischen Eckdaten für die Beschreibung der primär systemischen Vaskulitiden

2.3 Klassifikation

2.3.1 Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz

Systemische Vaskulitiden stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, welche sich in Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Histopathologie stark unterscheiden. Die Chapel-Hill-Konsensuskonferenz von 1994 hatte zur Aufgabe, ein Nomenklatorsystem zu entwickeln, welches diese Erkrankungen gruppiert. Dabei richtet sich die erste Einteilung hauptsächlich nach der Größe des befallenen Gefäßes. Mittlerweile werden auch die Ätiologie wie primäre und sekundärer Vaskulitis und die Pathogenese z.B. Immunphänomene berücksichtigt. Man einigte sich auf Definitionen und Namen der Vaskulitiden, jedoch nicht auf das Vorkommen bestimmter Befunde oder Diagnosekriterien (13, 14). Somit wird klar, dass ein für den Namen verwendeter histopathologischer Begriff zwar bei der Erkrankung häufig vorkommt, jedoch nicht obligat für die Diagnosestellung vorliegen muss (13).

2012 wurde die Chapel-Hill-Nomenklatur revidiert. Die wesentlichen Änderungen bezogen sich zum einen auf die Änderung bestimmter Krankheitsnamen und gleichzeitiges Ersetzen von Eponymen. So wurde aus der Wegener-Granulomatose die Granulomatose mit Polyangiitis und aus dem Churg-Strauss-Syndrom die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (13, 15). Das Ablösen des Begriffes Wegener Granulomatose war auch der Tatsache geschuldet, dass Friedrich Wegener im Nationalsozialismus eine enge Verbindung zum Nazi-Regime pflegte. 1947 wurde er entnazifiziert, seine genau Rolle bleibt jedoch bis heute unklar (6). Für bspw. die Takayasu-Arteriitis konnte kein passender pathophysiologischer Begriff gefunden werden und wurde somit beibehalten (13).

Zum anderen wurden 5 neue Kategorien und 5 neue Krankheitsentitäten in das Nomenklatorsystem aufgenommen. Im Anhang befinden sich tabellarisch aufgelistet die Nomenklatur mit den dazugehörigen Definitionen. Im Folgenden wird das seit 2012 geltende Nomenklatorsystem zusammengefasst (13, 14):

1. Primär systemische Vaskulitiden:

- Vaskulitis der großen Gefäße (LVV)
 - Takayasu-Arteriitis (TAK)
 - Riesenzell-Arteriitis (Morbus Horton) (GCA)
- Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße (MVV)
 - Panarteriitis nodosa (PAN)
 - Kawasaki-Krankheit (KD)

- Vaskulitis der kleinen Gefäße (SVV)
 - Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) -assoziierte Vaskulitis (AAV)
 - Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
 - Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Krankheit) (GPA)
 - Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
 - Immunkomplexvaskulitis
 - Anti-glomeruläre Basalmembran (Anti-GBM) -Vaskulitis
 - Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)
 - IgA-Vaskulitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
 - Hypokomplementäre Urtikaria-Vaskulitis (HUV) (Anti-C1q-Vaskulitis)
- Vaskulitis variabler Gefäßgröße (VVV)
 - Morbus Behçet (BD)
 - Cogan-Syndrom (CS)
- Einzel-Organ Vaskulitis (SOV)
 - Kutane leukozytoklastische Angiitis
 - Kutane Arteriitis
 - Primäre zentrale Nervensystems- Vaskulitis
 - Isolierte Aortitis
 - Andere

2. Sekundär systemische Vaskulitiden:

- Vaskulitis assoziiert mit systemischen Erkrankungen
 - Lupus-Vaskulitis
 - Rheumatoide Vaskulitis
 - Sarkoide Vaskulitis
 - Andere
- Vaskulitis in Verbindung mit wahrscheinlicher Ätiologie
 - Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis
 - Hepatitis-B-Virus-assoziierte Vaskulitis
 - Syphilis-assoziierte Aortitis
 - Medikamenten-induzierte Immunkomplexvaskulitis
 - Medikamenten-induzierte ANCA-assoziierte Vaskulitis
 - Tumor-assoziierte Vaskulitis
 - Andere

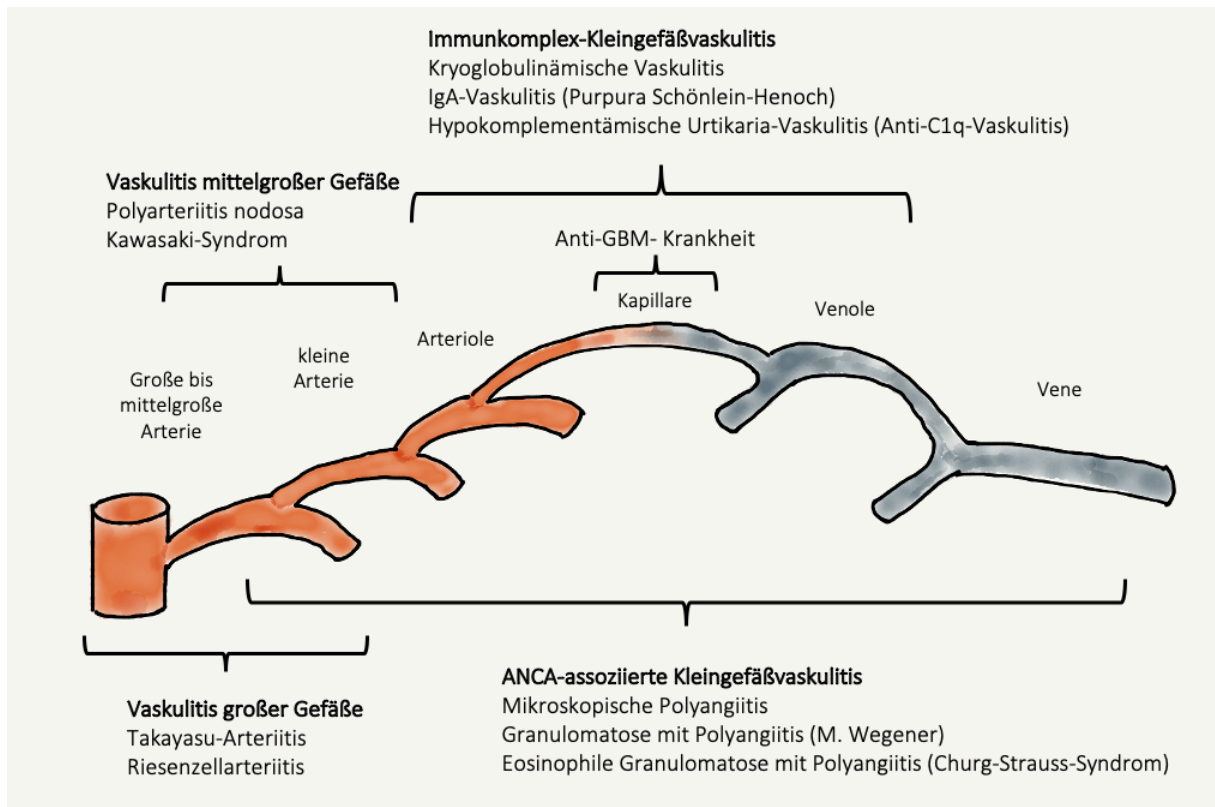


Abbildung 2: Gefäßbefallsmuster der Vaskulitisformen (nach (13))

Durch diese weit verbreitete Abbildung wird klar, dass die Bezeichnung wie Großgefäßvaskulitis oder Vaskulitis mittelgroßer Gefäße, sich immer auf Arterien bezieht. Außerdem beschreibt die Gefäßgröße nur den hauptsächlichsten Befall. Kleingefäßvaskulitiden können auch größere Gefäße befallen. Umgekehrt ist jedoch eine Entzündung kleiner Gefäße bei Großgefäßvaskulitiden, äußerst selten (16).

2.3.2 Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology

Eine weitere Möglichkeit Vaskulitiden zu klassifizieren, ist mit Hilfe der ACR- (American College of Rheumatology) Kriterien. Auch diese stellen lediglich Klassifikationskriterien dar und keine Diagnosekriterien. Es wurden klinische Befunde für die jeweilige Erkrankung definiert, welche zum einen bei den allermeisten Patienten vorlagen, welches die Sensitivität darstellt. Zum anderen solche Befunde, welche bei Patienten mit anderen Erkrankungen nicht vorlagen, was die Spezifität beschreibt. Somit können die Erkrankungen identifiziert und von anderen unterschieden werden. Sie beschreiben jedoch nicht alle Manifestationsmöglichkeiten einer Erkrankung und sind somit keine harten Diagnosekriterien (17).

Die ARC-Kriterien existieren nur für 7 Formen der Vaskulitis (17):

- Polyarthritus nodosa
- Churg-Strauss-Syndrom (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)
- Wegener-Granulomatose (Granulomatose mit Polyangiitis)
- Überempfindlichkeitsvaskulitis
- Henoch-Schonlein-Purpura (neu IgA-Vaskulitis)
- Riesenzell- (Temporal-) Arteriitis (neu Riesenzellarteriitis)
- Takayasu-Arteriitis

Die einzelnen ACR-Klassifikationskriterien befinden sich im Anhang.

2.3.3 Bedeutung und Mängel der Klassifikationssysteme

Die genaue Einordnung um welche Art von Vaskulitis es sich handelt, ist von großer Bedeutung. Daraus ergeben sich deutliche Unterschiede vor allem in der Therapie und der Prognose (18).

Beide Klassifikationssysteme sind vor allem als Grundlage für epidemiologische Studien konzipiert worden (19). Sowohl das CHCC- als auch das ACR-Klassifikationssystem sind lediglich Hilfsmittel zur Standardisierung und nicht zur Diagnosestellung. Zum Teil erhält man bei der gleichzeitigen Anwendung beider Systeme, unterschiedliche Ergebnisse. Wahrscheinlich kommt dieser Unterschied dadurch zustande, da das CHCC-System u.a. auch die mikroskopische Polyangiitis berücksichtigt, die ACR Klassifikation jedoch nicht. (20, 21).

In der Praxis ist es dennoch empfehlenswert sich auf die Klassifikationssysteme zu beziehen. Übergeordneter Goldstandard der Diagnosesicherung stellt die histopathologische Sicherung der Diagnose dar. Dies ist leider nicht immer möglich, da das zu biopsierende Gefäß nicht immer gut erreichbar ist. Somit bleibt dem Arzt nur eine Bewertung der Kombination aller vorliegenden Befunde. Ein immer größerer Stellenwert hat die Antikörper-Diagnostik. Vor allem für die Diagnosestellung einer ANCA-assoziierten Vaskulitis ist sie elementar (22). Die Diagnosestellung und relevante Befunde werden im Kapitel Diagnostik genauer erklärt.

2.4 Epidemiologie

Erst seit einigen Jahren sind immer mehr statistische Daten zur Inzidenz der einzelnen Vaskulitiden vorhanden (23). Die allgemeine jährliche Inzidenz von primär systemischen Vaskulitiden liegt im Schnitt zwischen 40 bis 54 Fälle pro Einer Million Personen und ist somit eine seltene Erkrankung (24). Die folgenden zwei Tabellen sollen einen groben Überblick über die Prävalenz und Inzidenz der Vaskulitiden in Europa geben:

Tabelle 1: Die jährliche Inzidenz von ANCA-assoziierten primärer systemischen Vaskulitiden in Europa (nach (23))

Land	Studie	GPA	EGPA	MPA
Norwegen	Watts et al. (25)	10.5*	0.5*	2.7*
Großbritannien	Watts et al. (26)	10.2*	4.2*	5.8*
Deutschland	Reinhold-Keller et al. (27)	6.0-12*	1*	3*
Spanien	Gonzalez-Gay et al. (28)	4.9*	0.9*	11.6*

*Inzidenz/Millionen Einwohner/Jahr

Tabelle 2: Prävalenz ausgewählter systemischer Vaskulitiden in Europa (nach (23))

Land	Studie	Jahr	Bevölkerung	GPA	EGPA	MPA	PAN	Gesamt
Norddeutschland	Reinhold-Keller et al. (29)	1994	449,498	58	7	9	9	-
Süddeutschland	Reinhold-Keller et al. (29)	1994	426,485	42	2	0	2	-
Schweden	Mohammad et al. (30)	1995	-	56	-	-	-	-
Schweden	Mohammad et al. (30)	2003	287,479	157	7	66	28	257
Norwegen	Reinhold-Keller et al. (27)	1998	467,964	95	-	-	-	-

Großbritannien	Watts nach [Unpublished data] (23)	2000	429,000	109	38	28	-	177
Frankreich	Mahr et al. (31)	2002	1,093,515	24	11	25	31	90

Die Vaskulitiden unterscheiden sich in vielen verschiedenen epidemiologischen Gesichtspunkten, von denen einige im Folgenden skizziert werden sollen.

2.4.1 Unterschiede in Bezug auf das Alter

Es wurde bereits diskutiert, ob auch eine Unterscheidung der Vaskulitiden nach dem Alter der Patienten möglich wäre, was jedoch noch nicht durchgeführt wurde (7).

Im Kindesalter sind am häufigsten das Kawasaki-Syndrom und die IgA-Vaskulitis vertreten. Das Kawasaki-Syndrom hat eine Inzidenz von 900 pro Million/Jahr bei Kindern im Alter von 5 Jahren und jünger. Die IgA-Vaskulitis hingegen kommt bei < 14 Jährigen auf 700 pro Million/Jahr (7).

Die ANCA assoziierte Vaskulitis und die Riesenzellerarteriitis sind dagegen Erkrankungen, die sich eher im mittleren, bis höheren Lebensalter manifestieren. Die ANCA assoziierte Vaskulitis hat eine Inzidenz von 65 pro Million/Jahr bei den 65-74-Jährigen. Die Riesenzellerarteriitis kommt bei etwas älteren Patienten mit einer Inzidenz von 655 pro Million/Jahr bei den 70-79-Jährigen vor (7).

Auch innerhalb der ANCA-assoziierten Vaskulitiden gibt es verschiedene Manifestationsalter. Die EGPA tritt im Durchschnitt bei 59 Jährigen, die MPA bei 69 Jährigen auf (7).

2.4.2 Unterschiede in Bezug auf die Geographie und Ethnie

In Nordeuropa ist die Granulomatose mit Polyangiitis am häufigsten vertreten. In Südeuropa kommt die mikroskopische Polyangiitis am häufigsten vor. In Japan ist ebenfalls die MPA die meistvertretene Erkrankung, mit großem Abstand zur GPA als zweithäufigste Vaskulitis (7, 32). Genauer gesagt ist die Prävalenz der ANCA-assoziierten Vaskulitis bei Europäern mit 104,7 pro Millionen Einwohner, doppelt so hoch ist wie bei Nicht-Europäern mit 52,5 pro Millionen Einwohnern (31). Eine Studie aus Norfolk (Großbritannien) beschreibt, dass die Prävalenz der ANCA-assoziierten Vaskulitis mit insgesamt 254,9 pro Million Einwohner, noch höher ist.

Die Verteilung in absteigender Reihenfolge ist: GPA (148,1 pro Million), MPA (65,3 pro Million) und EGPA (45,7 pro Million) (7).

In diesem Zusammenhang lassen sich auch deutliche Unterschiede in der ANCA-Spezifität feststellen. Diese können nicht vollständig mit den verschiedenen Phänotypen in Verbindung gebracht werden. Die Riesenzellarteriitis und die Granulomatose mit Polyangiitis sind beide durch ein zyklisches Muster des Ausbruchs gekennzeichnet. Dies könnte man mit einer möglichen Infektion als Ursache erklären (7, 33).

PR3 ANCA, welche hauptsächlich bei Granulomatose mit Polyangiitis vorkommt, konnte vermehrt in Großbritannien und Nordeuropa nachgewiesen werden. In Südeuropa, Asien und Indien ist hingegen hauptsächlich die Myeloperoxidase (MPO) ANCA vertreten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass auch HLA eine ähnliche Verteilung aufweist. In Nordeuropa ist HLA B27 mit 14% deutlich häufiger vertreten als z.B. in Japan mit nur 0,3%.

So genannte genomweite Assoziationsstudien (GWAS) beschreiben die Bedeutung der verschiedenen Gene für die Phänotypen der Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis, in Bezug auf die unterschiedlichen ANCA-Typen (MPO und PR3). So sollen auch, je nach Breitengrad, UV-Strahlen einen Einfluss auf GPA, nicht jedoch auf MPA haben (34).

Des Weiteren werden die geographischen Unterschiede mit einem Erdbeben in der japanischen Großstadt Kobe von 1995 in Verbindung gebracht. Die Inzidenz der ANCA assoziierten Vaskulitiden verdreifachten sich nach diesem Unglück. Die Ursache dahinter vermutet man, aufgrund des erhöhten Vorkommens von Siliciumdioxid oder Asbest (35).

Der anfangs vermutete Einfluss der Landwirtschaft auf die den ANCA-Subtypen, konnte sich jedoch nicht als Signifikant herausstellen (36, 37).

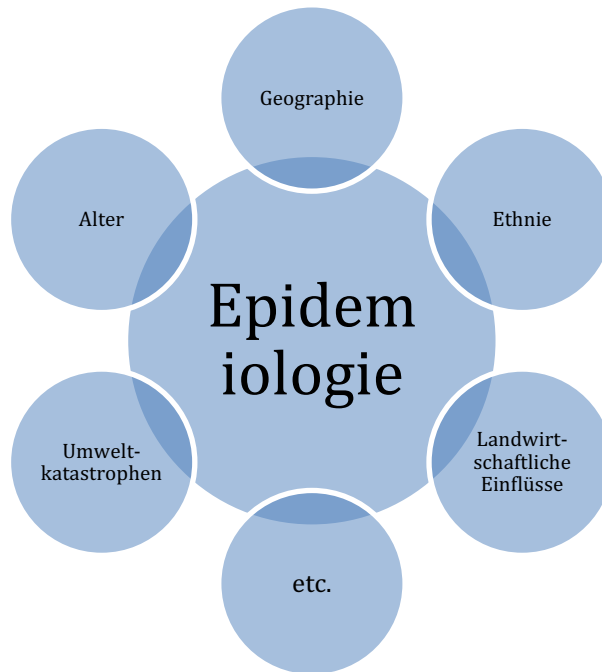


Abbildung 3: Mögliche epidemiologische Einflüsse auf die Entstehung primär systemischer Vaskulitiden

2.5 Pathogenese

Insgesamt sind Entzündungen der Gefäße seltene aber schwerwiegende Erkrankungen (38). Die genaue Pathogenese dieser Erkrankungen ist bislang nicht in Gänze verstanden (24). Histologisch äußern sich Vaskulitiden durch eine Trias aus (7):

- Leukozyteninfiltration
- Fibrinoidnekrose der Blutgefäßwand
- Thrombotischer Gefäßverschluss

Eine weitere Möglichkeit der Gefäßschädigung ist die Schwächung der Gefäßwand durch die Entzündung. Dies führt dann anstatt zum Verschluss, zur Aneurysmenbildung. Die Aneurysmenbildung konnten vor allem bei eher großen Gefäßen (GCA, TAK), bei denen nur ein Teil der Gefäßwand betroffen ist, beobachtet werden. Daraus resultieren dann entweder Infarkte lebenswichtiger Organe oder schweren Blutungen infolge rupturierter Aneurysmen (7, 38).

2.5.1 Pathogenese der großen und mittelgroßen Gefäßvaskulitiden

Das Verständnis der Pathogenese der mittleren und großen Gefäßvaskulitiden hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Mittlerweile weiß man, dass das Blutgefäß selbst das Immunsystem aktiviert und eine T-Zell vermittelte Immunreaktion auslöst und unterhält (38-40). Es wurde nachgewiesen, dass die Gefäßwände der großen Gefäße neben Endothel, Muskelschicht und Bindegewebe der Adventitia auch dendritische Zellen enthalten, die eine Überwachungsfunktion von immunstimulatorischen Vorgängen in der Umgebung zur Aufgabe haben (38, 41, 42).

Die pathogenen Ereignisse z.B. einer Riesenzellarteriitis laufen in einzelnen Schritten ab. Vaskuläre dendritische Zellen (DZ) in der Adventitia der Gefäßwand erkennen ein Gefahrenpotential. Daraufhin reifen sie zu effektiven antigenpräsentierenden Zellen (APC) aus und die Toleranz der arterieninternen Immunzellen bricht zusammen (s.u.). Diese aktivierten vaskulären DZ rekrutieren nun T-Zellen und halten diese durch Aufrechterhaltung der Antigen Präsentation in der Adventitia, wo sie ihren Aktivierungszyklus beginnen. Die aktivierten T-Zellen differenzieren sich zu Effektoren mit folgenden Aufgaben: Zytokinfreisetzung, Chemoattraktion, Zellyse und es entsteht ein Matrixschaden. Von den T-Zellen rekrutierte Effektor-Makrophagen setzen dann folgende Stoffe frei: reaktive Sauerstoffspezies (ROS), platelet-derived growth factor (PDGF), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) und Metalloproteinasen. Das alles hat zur Folge, dass die Arterienwand folgenden Umbauprozessen unterzogen wird: Adventitiaverdickung, Verlust von vaskulären glatten Muskelzellen, Intimahyperplasie und daraus resultierender Stenose des Gefäßes. Somit wird die Erkrankung wahrscheinlich durch einen Fehler in der angeborenen Immunabwehr ausgelöst. (38).

Welcher Reiz diese Kaskade auslöst ist aktuell Gegenstand der Forschung. Neben einer genetischen Prädisposition und beispielsweise Polymorphismen im HLA Gen, werden auch immer wieder Infektionen als zugrundeliegende Reize von außen diskutiert. Parvovirus B19 und auch *Chlamydia pneumoniae* werden immer wieder als Auslöser untersucht (43). Neueste Untersuchungen haben ergeben, dass bei einer Mehrheit der Patienten mit einer Riesenzellarteriitis das Varizella-Zoster-Virus Antigen nachgewiesen werden konnte (44).

Um die oben zusammengefasste komplexe Abfolge der Kaskade genauer verstehen zu können, werden im Folgenden die einzelnen Protagonisten genauer beschrieben:

Vaskuläre dendritische Zellen verfügen über Rezeptoren, sogenannte toll-like-receptors (TLR), mit denen sie Gefahrensignale erkennen können. Je nach Region in der sich die Arterie befindet, verfügt sie über andere Rezeptoren. Außerdem verfügen die großen Gefäße, wie Aorta und A. carotis, über zwei DZ-Netzwerke. Das eine befindet sich in der subendothelialen Region, das andere in der proximalen Adventitia. In den anderen Aortenästen ist hauptsächlich das Netzwerk der Adventitia vertreten (38, 42).

Es sind 9 verschiedene humane TLR bekannt, welche Teile von Bakterien, Viren oder auch körpereigene gewebeschädigende Produkte detektieren. Je nach Gefäßregion des Körpers wird ein anderes TLR-Profil exprimiert, das zur Gefäßspezifität führt. Generell exprimieren alle Arterien TLR, jedoch in unterschiedlicher Konzentration und Kombination der 9 verschiedenen TLR. Außerdem kann man die toll-like-Rezeptoren unterscheiden, je nach dem was sie erkennen. Für die Erkennung von viralen Produkten sind TLR 7 und 9 zuständig, TLR 2, 4, 5, und 6 können Bakterien erkennen (38, 42).

Gefahrensignale gelangen durch die Gefäßwand versorgenden Gefäßen, die Vasa vasorum, zu den dendritischen Zellen der Adventitia. Somit hat diese neben der Stützfunktion, nach neuesten Erkenntnissen, auch eine Immunüberwachungsfunktion. Physiologisch sind in der Adventitia keine CD11 positiven Makrophagen/Monozyten, B- oder T-Zellen vorhanden. Man vermutet, dass diese DZ die Gefäßwand vor solchen Immunzellen schützen, da eine Gefäßwandentzündung nicht immer vorteilhaft ist. Sie bilden somit eine Hürde für die Aktivierung einer Immunantwort und werden auch als tolerogene dendritische Zellen bezeichnet (38, 42, 45, 46). Im weiteren Verlauf der Vaskulitis der großen Gefäße, besiedeln die aktivierten DZ die entzündete Wand sehr dicht (47).

Die T-Zellen spielen ebenfalls eine besondere Rolle in der Pathogenese. Die Riesenzellarteriitis ist beispielsweise abhängig von T-Zellen (48). Dies zeigt sich in der Granulombildung, für die T-Zellen mitverantwortlich sind. Welche CD4 positiven T-Zellen genau für die Erkrankung ausschlaggebend sind, weiß man hingegen noch nicht. Man vermutet, dass verschiedene T-Zell Untergruppen für bestimmte Effektormechanismen verantwortlich sind. Man konnte nachweisen, dass T-Zellen

welche die Gefäßwand infiltrieren, eine Antigenspezifität aufweisen und somit am Krankheitsprozess beteiligt sind (38, 49). Außerdem sind in der Adventitia T-Zellen zu finden, welche Interferon- (IFN-) γ produzieren und somit für die Informationsübertragung und Steuerung von Makrophagen und Monozyten zuständig sind (38, 50). Sie haben noch viele weitere Aufgaben wie z.B. Aktivierung von Zellen, Steuerung der Immunantwort, anlocken von Zellen mittels Chemokinen und durch ausgeschüttete Zytokine auch deren Differenzierung. Im Laufe eines Lebens verändert sich die Bildung von T-Zellen. Der Thymus bildet sich zurück und somit auch der T-Zell Pool. Mittels Autoproliferation vermehren sich die vorhandenen T-Zellen, was vor allem in der 2. Lebenshälfte des Menschen stattfindet und zur Immunalterung führt. Welche Probleme hieraus entstehen ist noch unklar, aber es könnte eine Erklärung für das erhöhte Vorkommen der Vaskulitiden bei 60-80-Jährigen sein (38).

Verschiedenste Makrophagen sind für die letztendliche Wandschädigung und den Umbauprozess verantwortlich. Makrophagen der Adventitia produzieren Interleukine (IL-1, IL-6) und Makrophagen der Media setzen reaktive Sauerstoffspezies frei (38, 51, 52). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die einzelnen biologischen Effekte der von Makrophagen freigesetzten Stoffe:

Tabelle 3: Makrophageneffektorfunktionen bei Gefäßläsionen der Riesenzellarteriitis (nach (38))

Produkt	Biologischer Effekt
Metalloproteinasen	Matrixabbau
PDGF	Myofibroblasten Mobilisierung und Expansion
VEGF	Neoangiogenese
Reaktive Sauerstoffspezies	Oxidative Schädigung von vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC) und Endothelzellen
Proinflammatorische Monokine (IL-1, IL-6)	Zellaktivierung, verstärkte Adhäsion, Effektorzellendifferenzierung

Wie oben bereits angedeutet, vermutet man schon länger, dass Infektionen durch Viren und Bakterien eine Rolle bei der Entstehung von Vaskulitiden spielen. Nach den aufgeführten Erkenntnissen könnte man sich sogar vorstellen, dass diese Infektionen nicht nur die Gefäßwand selbst, sondern auch entfernte Organe des Körpers betreffen. Auch dass verschiedene Pathogene unterschiedliche Vaskulitiden auslösen, je nachdem welche Rezeptoren sie aktivieren, ist vorstellbar (38, 53, 54).

2.5.2 Pathogenese der Kleingefäßvaskulitiden

2.5.2.1 ANCA-assoziierte Vaskulitis

Zu den ANCA assoziierten Vaskulitiden zählen die mikroskopische Polyangiitis (MPA), Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)(13). Vor allem ihre Pathophysiologie war in den letzten Jahren großer Bestandteil der Forschung. Es sind viele verschiedene Zellen an der Pathogenese beteiligt (55):

- Immunzellen: T-Zellen, B-Zellen und dendritischen Zellen
- Entzündungszellen: neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen
- ortsständige Zellen: Endothelzellen und Fibroblasten

Gerade bei diesen Erkrankungen spielen die neutrophilen Granulozyten eine entscheidende Rolle. Sie sind zum einen das Ziel der Autoimmunreaktion, zum anderen sind sie an der Steuerung der Kapazität der Zytokinausschüttung anderer Zellen zuständig und haben einen endothelzerstörenden Effekt (55). Sie kommen gehäuft in perivaskulären Infiltraten der betroffenen Gefäße vor und die hohe Anzahl an antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper sprechen für ihre Bedeutsamkeit. Es gibt zwei relevante Arten von ANCA, die jeweils gegen ein anderes Enzym der Neutrophilen gerichtet ist: die Proteinase 3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO) (56).

Bei der GPA sind zu 90% Anti-PR3-ANCA vorhanden und nur zu 10% Anti-MPO-ANCA. Bei der MPA sind Anti-MPO-ANCA jedoch zu 75% vorherrschend. Die EGPA zeichnet sich nur zu 38% mit Anti-MPO-ANCA aus (55, 57-59).

Beide Proteine sind in der azurophilen Granula der Neutrophilen enthalten. Um dagegen Antikörper entwickeln zu können, benötigt es wohl eine Kombination aus mikrobieller Infektion, genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und eingenommenen Medikamenten. Dadurch kommt es zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten. Diese präsentieren

zytoplasmatische Proteine, wie MPO und PR3, an ihrer Zelloberfläche, an denen ANCAs ansetzen können. Das führt zur Bindung der Neutrophilen an das Endothel, durch das sie hindurch wandern und sich dort sammeln. In der Gefäßwand degranulieren sie, produzieren reaktive Sauerstoffradikale und führen somit zur Gewebeschädigung, welche zum Austritt von Gerinnungsfaktoren und Serumproteinen führt. Dadurch kommt es letztendlich zur Fibrinoidnekrose. Der Entzündungsprozess wird weiter aufrecht gehalten durch Produktion von ANCAs durch aktivierte B-Zellen und einen Überschuss an dem T-Zell-Subtyp Th17 (60).

Bei der Granulomatose mit Polyangiitis kann man zwischen der vaskulitischen Form und der granulomatösen unterscheiden. Die granulomatöse läuft hauptsächlich im Respirationstrakt ab und ist durch T_H 1-Immunreaktionsmerkmale gekennzeichnet. Das bedeutet mit hauptsächlichem Vorkommen der T_H1-Lymphozyten und somit der zellulären Immunantwort. Die vaskulitische Form zeigt T_H 2-Immunreaktionsmerkmale und ist somit durch die T_H2-Lymphozyten vorwiegend der humoralen Immunantwort zuzuschreiben. In der akuten Phase konnte auch ein Anstieg der T_H17-Lymphozyten beobachtet werden, welche für die Regulation des Entzündungsprozesses eine wichtige Rolle spielen. In der chronischen Phase beobachtete man ein Defekt der regulatorischen T-Zellen, die für die Unterdrückung des Immunsystem verantwortlich sind und eine Autoimmunerkrankung verhindern sollen (55).

Die oben beschriebene Rolle der B-Lymphozyten, ist außerdem durch die Wirksamkeit des biotechnologisch hergestellten CD20-Antikörper Rituximab, demonstriert worden (55).

2.5.2.2 Immunkomplexvaskulitis

Schon sehr früh vermutete man Antigen-Antikörper-Komplementkomplexe, sogenannte Immunkomplexe, als Auslöser für primär systemische Vaskulitiden (61). Nach der neuesten CHCC-Klassifikation zählen zu dieser Gruppe: Anti-glomeruläre Basalmembran (GBM) Vaskulitis, Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV), IgA-Vaskulitis (IgAV) und Hypokomplementäre Urtikaria-Vaskulitis (13). Hier finden sich immunhistochemisch humorale Immunkomponenten innerhalb der Gefäßwand (61).

Wird ein gesunder Körper mit einem fremden Antigen konfrontiert, bildet das spezifische Immunsystem Antikörper dagegen. Dieser Antikörper bindet das Antigen

und bildet so einen neutralisierenden Komplex, der anschließend durch das retikuloendotheliale System beseitigt wird. Findet diese Beseitigung nicht adäquat statt, kann es zur Ablagerung solcher Immunkomplexen kommen und zur Aktivierung des Komplementsystems. Gründe für eine solche Fehlfunktion können Endothelschäden oder ein Missverhältnis der Löslichkeit der Komplexe sein. Die Folge ist eine Entzündungsreaktion mit Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, deren Degranulierung und Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen sowie lysosomaler Enzymen. Das führt dann zu Gewebenekrosen und endet im Vollbild einer Vaskulitis (62).

Weitere Merkmale sind zum einen eine polyklonale Hypergammaglobulinämie und das Vorkommen verschiedener Autoantikörper wie antinukleären Antikörpern (ANA) oder Rheumafaktoren (RF). Auch ein Anstieg von Interleukin 10 und 6 oder Kryoglobuline können ein Zeichen einer Immunkomplexvaskulitis sein. Außerdem kann es zur Erniedrigung von Komplementfaktoren, hauptsächlich C3 und C4, und einer herabgesetzten gesamthämolytischen Komplementaktivität (CH50) kommen (61).

Immunkomplexvaskulitiden sind außerdem häufig mit bestimmten Medikamenteneinnahmen und bakterieller oder viraler Infektionen assoziiert. Beispiele hierfür sind die kryoglobulinämische Vaskulitiden, welche in 60-90% der Fälle mit einer Hepatitis C Infektion in Verbindung gebracht werden kann. Bei der IgA-Vaskulitis nimmt man u.a. eine Streptokokkeninfektion als Ursache an. Hier kommt es zur Ablagerung von IgA Immunkomplexen in der Gefäßwand, welche ihr den Namen verleiht. Die kutane leukozytoklastische Vaskulitis ist ein Beispiel für eine medikamentenassoziierte Hypersensitivität, es können aber auch parainfektiose Geschehen verantwortlich für die Immunkomplexbildung sein. Auch bei der Panarteriitis nodosa spielen in 10% der Fälle eine Infektion mit HBV, HIV oder HCV eine ursächliche Rolle (63).

2.6 Klinik

Durch die Tatsache, dass praktisch jedes Gefäß und damit jedes Organ betroffen sein kann, ist das klinische Bild je nach Befall sehr unterschiedlich. Die Klinik kann von Beeinträchtigung eines einzelnen Organs bis hin zum Multisystemerkrankung führen (24).

Wenn der Kliniker sich bewusst ist, dass diese verschiedenen Manifestationen ein Zeichen einer Vaskulitis sein können, ermöglicht es eine schnellere Diagnose und kann zum Beispiel für den Erhalt eines Organs von großer Bedeutung sein (14).

Die meisten Vaskulitiden äußern sich durch prodromale Symptome, konstitutionelle Störungen und organspezifische Manifestationen. Oft beginnen die Erkrankungen jedoch mit unspezifischen Symptomen. Zu diesen zählen Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Hautausschläge, Myalgien oder Arthralgien. Die ersten Symptome können jedoch auch lebensbedrohlich sein und sich mit Bluthusten oder Nierenversagen äußern (24).

In der folgenden Tabelle werden die Typischen Merkmale der verschiedenen Vaskulitiden beschrieben:

Tabelle 4: Klinische Merkmale der wichtigsten primär systemischen Vaskulitiden (nach (24))

Vaskulitis	Organbeteiligung	Alter	Klinische Merkmale
Takayasu-Arteriitis	Aorta und ihre Hauptäste	30 - 40	Deutlich niedrigerer Blutdruck und schwächerer Puls in den oberen Extremitäten, Kälte und Taubheit der Finger, Sehstörungen, Bluthochdruck, neurologisches Defizit
Riesenzellarteriitis	Extrakraniale Äste der Halsschlagader, oft mit Beteiligung der Schläfenarterie	50 - 60	Fieber, Sehstörungen, Gesichtsschmerzen und Kopfschmerzen (oft im Verlauf der oberflächlichen Schläfenarterie)
Polyarteriitis nodosa	Nieren- und viszerale Organe, keine Lungenbeteiligung	30 - 40	Fieber, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Bauchschmerzen, Melaena, periphere Neuritis, renale Ischämie

Kawasaki-Erkrankung	Koronararterien, Aorta und ihre Abgänge	2 - 4	Fieber, Bindehautentzündung, abschuppender Hautausschlag, vergrößerte zervikale Lymphknoten
Polyangiitis mit Granulomatose	Obere und untere Atemwege, Niere	40 - 50	Pneumonitis mit bilateralen knötchenförmigen und kavitären Infiltraten, Schleimhautulzeration des Nasen-Rachen-Raums, chronische Sinusitis, Glomerulonephritis
Mikroskopische Polyangiitis	Haut, Lunge, Herz, Niere, Leber, Gastrointestinaltrakt	50 - 60	Tastbare Purpura, Lungenblutung, Glomerulonephritis
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	Atmungstrakt, Herz	50 - 60	Allergische Rhinitis, Asthma bronchiale, periphere Eosinophilie
Henoch-Schönlein Purpura	Haut, Gastrointestinaltrakt, Niere, Gelenke	3 - 8	Purpura, Arthritis, Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen, Glomerulonephritis
Essenzielle Kryoglobulinämie	Haut, Niere	40 - 50	Wiederkehrende palpatorische Purpura, Polyarthralgie, Glomerulonephritis
Kutane leukozytoklastische Vaskulitis	Haut	Jedes Alter	Palpable Purpura, Hautinfarkte, nekrotische Papeln, Urtikaria

2.6.1 Krankheitsaktivität

Wichtig für die Dokumentation und Verlaufsbeschreibung der Erkrankung ist das vorherrschende Aktivitätsstadium. Auch für den Umgang mit Rezidiven und der daraus folgenden Therapieänderung ist die genaue Kenntnis über die einzelnen Stadien elementar. Ein Beispiel für die Definition der einzelnen Aktivitätsstadien, wurde von der European League Against Rheumatism (EULAR) 2018 definiert und werden kurz in folgender Tabelle präsentiert ((64)).

Tabelle 5: Definition der Aktivitätsstadien nach den EULAR-Empfehlungen von 2018 (nach (62))

Aktivitätsstadium	EULAR-Konsensus-Definition
Aktive Erkrankung	1. Vorhandensein typischer Anzeichen oder Symptome einer aktiven Großgefäßvaskulitis UND 2. mindestens einer der folgenden Punkte: a. Gegenwärtige Aktivität in Bildgebung oder Biopsie b. Ischämische Komplikationen, die der Großgefäßvaskulitis zugeschrieben werden können c. Persistierend erhöhte Entzündungswerte (nach Ausschluss anderer Ursachen)
Schub	Verwendung dieses Begriffes wird nicht empfohlen
Rezidiv	Verwendung der Begriffe „schweres“ und „leichtes“ Rezidiv wird empfohlen (s. unten)
Schweres Rezidiv	Wiederauftreten einer aktiven Erkrankung mit einem der folgenden Punkte: 1. Klinische Zeichen einer Ischämie (einschließlich Kieferclaudicatio, visuellen Symptomen, der RZA zuschreibbarem Visusverlust, Kopfhautnekrose, Insult, Claudicatio der Extremitäten) 2. Nachweis einer aktiven aortalen Entzündung, die zu fortschreitender Großgefäßdilatation, -stenose oder -dissektion führt
Leichtes Rezidiv	Wiederauftreten einer aktiven Erkrankung, die nicht die Kriterien eines schweren Rezidivs erfüllt
Refraktär	Unmöglichkeit, eine Remission zu induzieren (mit Nachweis einer Reaktivierung der Erkrankung, wie oben unter „aktive Erkrankung“ definiert) trotz des Einsatzes der Standardtherapie
Remission	Abwesenheit aller klinischen Anzeichen und Symptome, die einer Großgefäßvaskulitis zuzuordnen sind, und Normalisierung von BSG und CRP; zusätzlich sollte es bei Patient(inn)en mit extrakranieller Erkrankung keinen Hinweis auf progrediente Gefäßstenosen oder -dilatation geben (Frequenz wiederholter Bildgebung sollte individuell entschieden werden)
Anhaltende Remission	1. Remission für mindestens 6 Monate UND 2. Erreichen der individuellen GC-Zieldosis

GC-freie Remission	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anhaltende Remission UND 2. beendete GC-Therapie (immunsuppressive Therapie kann weiter erfolgen)
GC Glucocortikoid	

2.7 Diagnostik

Dadurch, dass bislang keine validierten Diagnosekriterien vorhanden sind, wird in der klinischen Praxis oftmals mit Hilfe der ACR- und CHCC- Kriterien entschieden. Man sollte bedenken, dass sich Vaskulitiden auch wie andere neoplastische, infektiöse oder auch autoimmune Erkrankungen äußern können. Eine bösartige Genese der Symptome muss somit immer in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden (24). Durch eine frühzeitige Diagnosestellung kann schnellstmöglich eine Therapie begonnen und weitere Schäden vermieden werden (65). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das größere Verständnis für die Erkrankung und die Möglichkeit der ANCA-Testung, die diagnostische Verzögerung zwischen 1980-90 und 1991-2000 von 17 auf 4 Monate reduziert werden konnte. Dies konnte die Erblindung bei einer Riesenzellerarteriitis fast vollständig verhindern (66, 67).

Die Diagnosestellung einer primären systemischen Vaskulitis setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen (24):

- Erkennung einer kompatiblen klinischen Präsentation
- Spezifische Labortests (z.B. Antikörper Befunde) oder Bildgebung
- Bestätigende Histologie

2.7.1 Laboruntersuchung

Mit Hilfe von Labortest können andere Krankheiten ausgeschlossen, die Organbeteiligung bestimmt, der Krankheitsverlauf und die Nebenwirkung sowie die Wirkung von Therapien überwacht werden (24).

Die folgende Tabelle fasst mögliche Laboruntersuchungen und deren Bedeutung zusammen:

Tabelle 6: Laboruntersuchungen und ihre Bedeutung für die Diagnostik der primären systemischen Vaskulitis (24, 68, 69)

Laboruntersuchung	Bedeutung für die Klinik
Blutbild	<ul style="list-style-type: none"> • Häufiges Vorkommen von Leukozytose, Anämie und Thrombozytopenie • Eosinophilie bei EGPA • Kontrolle der Knochenmarkssuppression durch Therapie
Akute Phase Parameter	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes CRP und BSG Beschleunigung sind unspezifisch, aber häufig • Eine Inaktive Vaskulitis kann mit normalen werten einhergehen • Eine Riesenzellerarteriitis mit erhöhter BSG ist wahrscheinlich und kann zur Überwachung der Krankheitsaktivität genutzt werden
Nierenfunktionstest, Urinanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Harnstoff-Stickstoff- und Serum-Kreatinin-Messungen • Urinanalyse: Proteinurie und Hämaturie deuten auf eine mögliche Glomerulonephritis hin • Urinanalysen und Kreatinin Bestimmung kann zur Krankheitsaktivitätsmessung genutzt werden • Bei Behandlung mit Cyclophosphamid sollte die mögliche Blasentoxizität überwacht werden
Leberfunktionstest	<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin und Leberenzyme (AST, ALT, AP, γ-GT) geben z.B. Hinweise auf eine Polyarteriitis nodosa • Bei Therapie mit Lebertoxischen Medikamenten wie Methotrexat und Azathioprin soll die Leberfunktion überwacht werden
Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)	<ul style="list-style-type: none"> • Heterogene Gruppe von Autoantikörper • Basieren auf indirekte Immunfluoreszenzmuster: zytoplasmatische (PR3) cANCA und perinukleäre (MPO) pANCA • Bestätigung durch Enzymimmunoassay • Kommen bei EGPA (v.a. MPO-ANCA), GPA (v.a. PR3-ANCA) und MPA (v.a. MPO-ANCA) vor • Quantitativer Marker für den Grad der Entzündung • Behandlungsansprechen kann überwacht werden • Negatives Ergebnis schließt die Erkrankungen nicht aus • Kann auch positiv sein bei Infektionen, CED oder medikamenteninduzierter Vaskulitis

EGPA= eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, CRP= C-reaktives Protein, BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit, AST= Aspartat-Transaminase, ALT= Alanin-Transaminase, AP= alkalische Phosphatase, γ GT= γ -Glutamyltransferase, PR3= Proteinase 3, MPO= Myeloperoxidase, GPA= Granulomatose mit Polyangiitis, MPA= mikroskopische Polyangiitis, CED= chronisch entzündliche Darmerkrankung

2.7.2 Bildgebende Verfahren

Die wichtigsten Bildgebenden Verfahren und ihre Bedeutung werden in der nächsten Tabelle verdeutlicht:

Tabelle 7: Bildgebende Verfahren und ihre Bedeutung für die Diagnostik der primären systemischen Vaskulitis (24, 70-72)

Bildgebung	Bedeutung für die Klinik
Thorax-Röntgen	<ul style="list-style-type: none"> • Unspezifische Befunde wie: Infiltrate, Knoten, fleckige Konsolidierung, Pleuraergüsse und Kardiomegalie
Angiographie	<ul style="list-style-type: none"> • Gefäßverschlüsse, Aneurysmen • PAN: Aneurysmen in Mesenterial- und Nierenarterien • Computertomographie-Angiographie und die Magnetresonanztomographie können verdickte Gefäßwände und intraluminale Pathologien darstellen • Vor allem zur Diagnose und Überwachung des Kawasaki-Syndroms und der Takayasu-Arteriitis genutzt
Echokardiographie	<ul style="list-style-type: none"> • TTE: Koronararterienanomalie (Ektasie, Aneurysma) bei Kawasaki-Syndrom • Untersuchung von Blutfluss und Stenosegrad der Koronararterien bei Takayasu Arteriitis
Ultraschall	<ul style="list-style-type: none"> • Vor allem bei Großgefäßvaskulitiden wichtig • GCA: Arteria temporalis mit Stenose, Verschluss oder Halozeichen
Computertomographie	<ul style="list-style-type: none"> • Sinonasale GPA: Verdickung der Nasenschleimhaut, punktierte knöcherne Zerstörung der Mittellinie • CT-Thorax: Knötchen oder Herde
<p>PAN= Panarteriitis nodosa, TTE= transthorakale Echokardiographie, GCA= Riesenzell-Arteriitis, GPA= Granulomatose mit Polyangiitis, CT= Computertomographie</p>	

2.7.3 Weitere diagnostische Mittel

Unter bestimmten Gegebenheiten kann es notwendig sein eine Nervenleitgeschwindigkeit zu messen. Sind beispielsweise die Nervenversorgenden Vasa nervum betroffen, äußert sich dies klinisch in einer sensorischen und motorischen Neuropathie. Solche neurologischen Manifestationen kommen hauptsächlich bei der PAN, GPA und EGPA vor (24).

Ein sehr wichtiges und aussagekräftiges diagnostisches Mittel ist die Gefäßbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung. Hierdurch kann eine definitive Diagnose der Vaskulitis gestellt werden. Das Präparat kann auf das Muster der Gefäßentzündung, das Vorhandensein von Immunglobulinen oder Komplementen mittels Immunfluoreszenz untersucht werden. Es ist die invasivste Form der Diagnostik und kann andere Verdachtsdiagnosen ausschließen. Ein negatives Ergebnis schließt die Vaskulitis als Erkrankung jedoch nicht aus (24).

Als Checkliste, die mögliche Symptome und Anzeichen einer Vaskulitis enthält, eignet sich der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (s. Anhang). Außerdem kann er für die Überwachung der Krankheitsaktivität genutzt werden (24).

Ein Fragebogen zur Beurteilung des Gesamtausmaßes der Erkrankung stellt der Vasculitis Damage Index (VDI) (s. Anhang) dar. Er erfasst zuverlässig Daten, ist praktisch in der Anwendung und kann so die äußerst wichtige Anamnese unterstützen (73).

Auch die ACR-Kriterien können einem bei der genaueren Suche nach der Vaskulisentität helfen. Wie schon beschrieben sind sie nur für 7 Untergruppen vorhanden aber differenzieren diese sehr gut (s. Anhang) (17).

Wenn nach ausreichender Diagnostik eine Vaskulitis nicht bestätigt werden konnte und Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden, empfiehlt es sich weiter den Verlauf zu beobachten, Untersuchungen zu wiederholen und einen therapeutischen Versuch zu starten (65).

2.8 Therapie

Die Behandlung von Vaskulitiden unterteilt sich in drei Phasen: Eine Induktionstherapie um eine Remission zu erlangen, die Erhaltungstherapie innerhalb der Remission und im Falle eines Rückfalls, dessen weitere Behandlung. Außerdem muss man für die Therapie das Ausmaß der Erkrankung berücksichtigen. Die Schwere der Vaskulitis lässt sich ebenfalls in drei Gruppen einteilen, nach denen sich unter anderem die Behandlung richtet (24):

- Früher Erkrankungsbeginn und lokalisiertes Ausmaß
- Generalisiertes Erkrankungsausmaß mit drohender Organbeteiligung
- Schwere, lebensbedrohliche Erkrankung

Patienten, bei denen die Vaskulitis früh erkannt wird und lokalisiert auftritt, startet man die Remissionsinduktion mit einer Kombination aus Steroiden und Methotrexat (MTX) oder Cyclophosphamid (72, 74, 75). Studien haben gezeigt, dass MTX mit einer höheren Rückfallrate behaftet ist (76, 77). Aus diesem Grund wird ein Rückfall oder ein Nichtansprechen von MTX mittels Cyclophosphamid weiterbehandelt. Auch die Patientengruppe, die unter einem generalisierten Krankheitsausmaß und einer drohenden Organbeteiligung leidet, sollte mittels eines Steroids und Cyclophosphamid therapiert werden (72, 74, 75).

Cyclophosphamid kann entweder täglich, in Form einer Tablette in niedriger Dosierung, oder intravenös alle zwei bis drei Wochen mittels einer Infusion verabreicht werden. Es konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Verabreichungsformen in Bezug auf Remissionsrate oder Rückfallrisiko gezeigt werden. Steroide werden meist oral verabreicht. Die Dosierung einer Induktionstherapie ist 1mg pro kg Körpergewicht Prednison. Die Maximaldosis sind 60mg täglich. Intravenöse Steroide werden meist nur kurz vor bzw. mit den ersten intravenösen Cyclophosphamidgaben verabreicht (74, 78).

Sind Patienten lebensbedrohlich erkrankt wie zum Beispiel einer schweren Niereninsuffizienz oder Lungenblutungen, werden ebenfalls eine Kombination aus Steroiden und Cyclophosphamid gegeben. Zusätzlich führt man einen adjuvanten Plasmaaustausch durch (74, 78).

Die Möglichkeit eines therapeutischen Plasmaaustausches (TPE) stützt sich auf die Ergebnisse der MPEX Studie. Die Wirkung dieser Therapie begründet sich bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) in der direkten Entfernung der ANCAs und

inflammatorische Zytokine aus dem Organismus. Diese Therapie soll als Bridging Maßnahme verstanden werden, bis die eigentliche immunsuppressive Therapie seine Wirkung zeigt. Eine neuere Studie namens PEXIVAS, hatte als Ziel diese Therapiemöglichkeit auf ihre Wirkung zu untersuchen und mögliche Mängel der MPEX Studie zu verbessern. PEXIVAS ist eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie (RCT), welche einen TPE-Arm mit einem nicht-TPE-Arm vergleicht. Innerhalb der Interventionsgruppen wurden die Patienten noch in einen Standard-GC-Arm und einen schnellen-GC-Arm randomisiert. Statistisch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den TPE-Armen nachgewiesen werden. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass im Einzelfall eine Therapie mit TPE sinnvoll sein kann, trotz der negativen Studiendaten hierfür. Eine standartmäßige Durchführung der TPE bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird somit nicht mehr empfohlen (79-82).

Die Erhaltungstherapie wird gestartet, wenn nach drei bis sechs Monaten der Induktionstherapie die Remission eingetreten ist. Hierfür haben sich vor allem zwei Medikamente bewährt: Methotrexat oder Azathioprin. Die vorher bestehende Steroiddosis wird langsam ausgeschlichen. Die Dauer der Erhaltungstherapie wird bis zu 24 Monate fortgesetzt (24, 83). Es gibt jedoch auch Patientengruppen, bei denen sich die Erhaltungstherapie länger hinzieht. Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis und Patienten die über längeren Zeitraum ANCA positiv bleiben, werden bis zu 5 Jahre weiter behandelt. Darunter sind auch vereinzelte Patienten, die auf unbestimmte Zeit behandelt werden müssen. Ein Auslassversuch wird dann in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Mit einem Rückfall muss auch bei bestehender Remission gerechnet werden (74).

Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einer ANCA assoziierten Vaskulitis nicht regelmäßig auf diese getestet werden sollten. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den ANCA Werten und der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden. Somit soll sich die Therapie nicht alleine auf diesen Laborwert stützen (84).

Die Behandlung eines Rückfalls kann zum einen durch die Erhöhung der Steroiddosis durchgeführt werden, zum anderen kann auch die immunsupprimierende Therapie optimiert werden oder ein Steroid erneut mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden (24).

In den letzten Jahren haben sich Medikamente, welche gezielt gegen bestimmte Komponenten des beteiligten Immunsystems gerichtet sind, immer stärker durchgesetzt. Sie werden vor allem eingesetzt, wenn die voran beschriebene Therapie nicht ausgereicht hat. Solche Medikamente sind beispielsweise (85, 86):

- Rituximab (Rituxan®) ist ein anti-CD20 chimärer Maus/menschlicher monoklonaler Antikörper
- Infliximab (Remicade®) ist ein menschlicher chimärer Anti-Tumornekrosefaktor (TNF) - α monoklonaler Antikörper
- Adalimumab (Humira®) ist ein vollständig humanisierter monoklonaler IgG1-anti-TNF- α -Antikörper
- Etanercept (Enbrel®) ist ein Fusionsprotein des p75 TNF- α -Rezeptors und außerdem ein Immunglobulin G1
- Anakinra (Kineret®) ist ein rekombinanter Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
- Tocilizumab (RoActemra®) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor
- intravenöse Immunglobuline

Insbesondere Rituximab (RTX) etabliert sich immer mehr in der Induktions- und Erhaltungstherapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Die positive Wirkung konnte in diversen Studien nachgewiesen werden. Für die Zulassung waren die Analysen der RITUXVAS und PAVE Studien ausschlaggebend. Es wurden in RCTs die Therapie von MPA und GPA mittels Rituximab, im Vergleich zu Cyclophosphamid (CYC) untersucht. Es stellte sich heraus, dass Rituximab dem CYC nicht unterlegen ist. Außerdem ist das Nebenwirkungsprofil von Rituximab deutlich positiver und empfiehlt sich somit z.B. bei jungen Patienten mit bestehendem Kinderwunsch (87, 88). Auch in den S1-Leitlinien für die Behandlung von AAV wird Rituximab für die GPA und MPA, vor allem in lebens- und organbedrohlichen Erkrankungsstadien empfohlen. Auch später für die remissionserhaltende Therapie wird RTX klar empfohlen. Weitere Vorteile von Rituximab sind sicher, dass RTX nur alle 3-6 Monate, einmal intravenös verabreicht werden muss, es wird sehr gut von den Patienten vertragen und es benötigt weniger Kontrollen im Vergleich zur Behandlung mittels CYC (81).

Was bei der Therapie der primär systemischen Vaskulitiden außerdem beachtet werden muss, sind die durch die Krankheit verursachte Endorganschäden. Außerdem sind die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie nicht zu

vernachlässigen. Beispielsweise begünstigen Cyclophosphamid und Steroide Infektionen, welche lebensbedrohliche Folgen haben können. Cyclophosphamid selbst kann als schwerwiegende Nebenwirkungen eine hämorrhagische Zystitis aber auch ein Blasenkarzinom hervorrufen. Gegen diese Toxizität wird empfohlen gleichzeitig ein Zytoprotektor wie Mesna zu verschreiben. Eine Prophylaxe gegen Pilzinfektionen wie z.B. durch *Pneumocystis jiroveci*, oder auch bakterielle Infektionen wird ebenfalls empfohlen. Außerdem sollte bei gerade jungen Patienten vor der Behandlung mit Cyclophosphamid, eine Beratung bezüglich der möglichen resultierenden Unfruchtbarkeit stattfinden. Die häufigen weiteren Nebenwirkungen durch langfristige Steroideinnahme müssen ebenfalls prophylaktisch behandelt werden. Hierrunter fällt z.B. eine Kombination der Prednisolontherapie mit einem Vitamin D und Kalzium Präparat (78).

In der nächsten Tabelle werden die gängig eingesetzten Medikamente der wichtigsten Vaskulitisentitäten zusammengefasst:

Tabelle 8: Behandlungen und Medikamente die bei den wichtigsten primär systemischen Vaskulitiden eingesetzt werden (nach (24, 78))

Vaskulitis	Therapie	Indikation
Großgefäßvaskulitis		
Riesenzellarteriitis und Takayasu Arteriitis	Prednisolon	Erstlinientherapie bei aktiver Takayasu-Arteriitis und bei Riesenzellarteriitis ohne Augensymptome
	Methylprednisolon	Ggf. bei Riesenzellarteriitis mit signifikanter Sehstörung
	Methotrexat	Zusätzlich zu Steroiden in der Erhaltungstherapie, Reduziert das Risiko eines ersten oder zweiten Rückfalls, Verminderte kumulative Dosis von Steroiden, Ermöglicht das frühere Absetzen von Steroiden
	Azathioprin	Zusatz zu Prednisolon zur Erhaltungstherapie
	Tocilizumab	Erstlinientherapie und Behandlung von Rezidiven bei Takayasu-Arteriitis (64)

	Bisphosphonat	Knochenschutz bei Langzeitsteroid
	Aspirin	In Verbindung mit einer Erhaltungstherapie zur Prävention zerebrovaskulärer und kardiovaskulärer ischämischer Ereignisse
Vaskulitis der mittleren Gefäße		
Polyarteriitis nodosa	Prednisolon	Erstlinien-Therapie
	Methylprednisolon	Fulminante Erkrankung
	Cyclophosphamid	Erstlinientherapie (in Kombination mit Steroiden bei nicht-hepatitis-B-assoziiierter Polyarthritits nodosa)
	Antivirale Mittel (Interferon alfa + Lamivudin)	Hepatitis B-assoziierte Polyarthritits nodosa
	Plasmapherese	Hepatitis B-assoziierte Polyarthritits nodosa
	Bisphosphonat	Knochenschutz bei Langzeitsteroid
Kawasaki Krankheit	Intravenöses Immunglobulin mit Aspirin	Erstlinien-Therapie
	Intravenöses Immunglobulin plus Heparin-Infusion	Second-line-Therapie bei nichtansprechen auf eine intravenöse Immunglobulin-Aspirin-Kombination
	Methylprednisolon gefolgt von Prednisolon	Zweitlinien-Therapie
Kleingefäßvaskulitis:		
ANCA-assoziierte Vaskulitis (Mikroskopische Polyangiitis, Granulomatose mit Polyangiitis und eosinophile	Prednisolon	First-Line-Therapie + Cyclophosphamid bei generalisierter Erkrankung & First-Line-Therapie bei lokalisierter/früher Erkrankung
	Methylprednisolon	Schwere Vaskulitis mit rasch fortschreitender Glomerulonephritis

Granulomatose mit Polyangiitis)	Methotrexat	Erstlinientherapie in Verbindung mit Steroiden bei lokalisierter/früher Erkrankung
	Cyclophosphamid	Erstlinientherapie bei generalisierter Krankheit, aggressiver lokaler Erkrankung und lebensbedrohlicher Krankheit
	Rituximab	Erstlinientherapie für GPA und MPA zugelassen. Vor allem bei drohender Organfunktionsstörung. Remissionserhaltender Therapie (81)
	Plasmapherese	Progressive schwere Nierenerkrankung, Einzelfallentscheidung
	Intravenöse Immunglobuline	Refraktäre oder rezidivierende Krankheit
	Azathioprin	Refraktäre oder rezidivierende Krankheit
	Biologicals allein oder in Kombination (Infliximab, Rituximab, Antithymozytenglobulin)	Refraktäre oder rezidivierende Krankheit
	Interferon alfa	Refraktäre oder rezidivierende Krankheit
	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	In Verbindung mit Prednisolon und Cyclophosphamid als Pneumocystis jiroveci Prophylaxe
	Bisphosphonat	Knochenschutz bei Langzeitsteroid
Kutane leukozytoklastische Angiitis	Antihistaminika + nicht-steroidale Entzündungshemmer	Symptomkontrolle bei Abwesenheit einer systemischen Erkrankung
	Prednisolon	Schwere Haut- oder Systemerkrankung

Essenzielle Kryoglobulinämie	Interferon alfa + orales Ribavirin	Hepatitis-C-bezogene kryoglobulinämische Vaskulitis
	Therapie wie bei ANCA- assoziierter Vaskulitis	Nicht-viral-bedingte kryoglobulinämische Vaskulitis
Henoch-Schönlein- Purpura	Steroide + Cyclophosphamid	Bei Nephritis (sonst meist Spontanremission)

Insgesamt ist die Behandlung der primär systemischen Vaskulitis kompliziert. Es muss eine gute Patientenschulung und regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Insgesamt konnten in den letzten Jahren immer bessere Therapieschemata verfolgt werden. Patienten mit Vaskulitiden die z.B. auf die Haut beschränkt sind haben meist sogar einen selbstlimitierenden Verlauf. Multisystembeteiligungen erfordern jedoch eine interdisziplinäre Behandlung der Patienten (24).

3 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Auswertung der klinischen Verläufe aller Patienten mit einer primär systemischen Vaskulitis vorgenommen. Die eingeschlossenen Patienten wurden in der rheumatologischen Klinik der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig und behandelt. Der Betrachtungszeitraum beträgt 13 Jahre (2006-2019).

Durch den Umstand, dass es sich um eine rein retrospektive Arbeit handelt, erfolgte die statistische Auswertung deskriptiv.

Um die Datenqualität hoch halten zu können, erfolgte vor Beginn der Erfassung eine ausführliche Einführung in die schon bestehende Datenbank, sowie in die klinische Dokumentation und Analyse einzelner Akten. Unklare Befunde wurden während der Erfassung regelmäßig besprochen.

3.1 Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv, welches untersucht wurde, umfasste alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2006 und 31.12.2019 in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Mainz mit einer primär systemischen Vaskulitis behandelt wurden. Identifiziert wurden die Patienten mit Hilfe der im Krankenhausinformationssystem nach ICD-10 codierten Diagnosen und in Einzelfällen anhand der dokumentierten Angaben in den Krankenakten der rheumatologischen Ambulanz. Es konnten nur annäherungsweise 100% der vorhandenen Vaskulitis Patienten erfasst werden, da die ICD-10 Codierung und die Klassifikation nach Chapel Hill nicht deckungsgleich sind. Außerdem existiert für die kutane leukozytoklastische Vaskulitis keine ICD-10 Codierung und wird somit in der Klinik meist mit einer verwandten Codierung verschlüsselt. Um trotzdem viele Patienten erfassen zu können, wurden mit sehr breiten Suchkriterien die erste Kollektivauswahl getroffen und im Nachhinein nochmals selektiert. Das daraus entstandene Kollektiv wurde dann untersucht.

Folgende ICD-10 verschlüsselte Diagnosen wurden als Suchkriterien eingesetzt (89-91):

- M30.0: Panarteriitis nodosa
- M30.1: Panarteriitis mit Lungenbeteiligung
 - Allergische Granulomatose (Churg-Strauss-Granulomatose)
- M30.3: Mukokutanen Lymphknotensyndrom (Kawasaki-Krankheit)
- M31.3: Wegener-Granulomatose
 - Granulomatose mit Polyangiitis mit
 - Lungenbeteiligung (J99.1)
 - Nierenbeteiligung (N08.5)
 - Nekrotisierende Granulomatose der Atemwege
- M31.4: Aortenbogen-Syndrom (Takayasu-Syndrom)
- M31.5: Riesenzelleriitis bei Polymyalgia rheumatica
- M31.6: Sonstige Riesenzelleriitis
- M31.7: Mikroskopische Polyangiitis
 - Mikroskopische Polyarteriitis
- M31.8: Sonstige näher bezeichnete nekrotisierende Vaskulopathien
- M31.9: Nekrotisierende Vaskulopathie, nicht näher bezeichnet
 - Hypokomplementämische (urtikarielle) Vaskulitis
- M35.3 Polymyalgia rheumatica
- D69.0 Purpura anaphylactoides
 - Schönlein-Henoch Purpura
- D89.1 Kryoglobulinämie
 - Essentielle Kryoglobulinämie

Zu Beginn wurden als Gesamtkollektiv 522 Patienten eingeschlossen. Nach genauerer Datenerhebung stellten sich 36 Patienten als falsch eingeschlossen oder mit mangelnder Anzahl an Daten dar. Das Untersuchungskollektiv wurde auf 486 Patienten reduziert, auf das sich diese Auswertung bezieht.

Patienten wurden in das Kollektiv eingeschlossen, wenn in ihrer Diagnoseliste eine nach Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)- Kriterien erfüllte primär systemischen Vaskulitis verzeichnet war. Außerdem mussten Sie im Untersuchungszeitraum mindestens einmal ambulant oder stationär in unserer Klinik vorstellig gewesen sein. Die Diagnosestellung musste hingegen nicht im Untersuchungszeitraum liegen.

Ausgeschlossen wurden Patienten die nach primärer ICD-10 Abfrage und anschließendem Aktenstudium die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die nur über eine Verdachtsdiagnose ohne Bestätigung oder mangelndes follow-up verfügten. Auch wenn fälschlicherweise eine primäre systemische Vaskulitis codiert wurde, verfolgten wir diese Patienten nicht weiter.

3.2 Datenerfassung

Die Erfassung und Analyse der Daten erfolgte retrospektiv für die Jahre 2006 bis 2019. Die bestehende Datenbank wurde bereits seit Beginn 2004 gepflegt. Die für das Vaskulitis-Register klinisch relevanten Parameter, wurden durch die vorliegende Literatur definiert und erfasst. Mittels dieser Planungsinformationen wurde ein semantisches Datenmodell entwickelt. Es erfolgte eine Umsetzung in ein Datenschema einer relationalen Datenbank. Das verwendete Datenbankmanagementsystem war PostgreSQL (Version 8.2.3) auf einem Linux-Server.

Zur Datenerfassung selber wurde das Datenbank-Frontend genutzt, ein spezialisiertes Programm mit einer graphischen Benutzeroberfläche, welches von Dr. Arndt Weinmann entwickelt wurde.

Das Datenbank-Frontend kategorisierte die Daten während ihrer Erfassung und validierte diese gleichzeitig. Es gab ebenfalls die Möglichkeit der Eingabe von Freitexten, diese wurden jedoch lediglich für ergänzende Informationen während der Datenerfassung genutzt und spielte bei der Datenauswertung später keine Rolle mehr.

Im Falle der Krankheitsaktivitätsscores wie der VDI und BVAS, wurden die abgeleiteten Werte ebenfalls mittels Frontend errechnet, wodurch die identische Berechnung der erfassten Werte innerhalb der Scores gewährleistet wurden.

Sämtliche Akten der Patienten wurden ausgewertet und auf die vorher festgelegten Parameter hin untersucht. Die Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst.

Die einzelnen Eingabefenster des Datenbank-Frontends werden im Folgenden genauer erläutert.

3.2.1 Patientenliste

Mittels der Patientenliste konnte man sich einen Überblick über das Gesamtkollektiv verschaffen. Über die Spalten gelangte man jeweils zu den Eingabefenstern, die für die Erfassung der einzelnen Daten zur Verfügung standen. Die Kodierung mittels Farben, gab Aufschluss über die Vollständigkeit der Datenerfassung. Die Zahlen zeigten die Anzahl der eingegebenen Datensätze.

Suchkriterien

View: v_vaskulitis

nur ToDos neue Daten 10.03.2013

nur persönliche ToDos

Patient	Geb.datum	T.datum	HA	Erkr	ND	Hist	HLA	Lab	DAI	M-Th	Verl	Th	Bild	US	FaBe	Akte	ToDo	St
UKMZM1 0000489	1951			VASCULITIS	4			39	2		1	6			15			
UKMZM1 0001093	1929			VASCULITIS	4			6	2		1	4			3			
UKMZM1 0000513	1938			VASCULITIS	5			184	4		1	6		1	41			
UKMZM1 0001224	1965			VASCULITIS	3			51	2		1	7	8		21			
UKMZM1 0000543	1939			VASCULITIS	2			98	3		1	4	8	1	29			
UKMZM1 0000510	1968			VASCULITIS	3			102	4		1	7	2		55			
UKMZM1 0001095	1928			VASCULITIS	6			725	4		1	2		1	11			
UKMZM1 0000527	1941			VASCULITIS	1			107	4		1	9		1	35			
UKMZM1 0001726	1948			VASCULITIS	8			206	2		1	3			22			
UKMZM1 0001097	1946			VASCULITIS	2			12	2		1			1	13			
UKMZM1 0001790	1959			VASCULITIS	6			5	2		1				2			
UKMZM1 0000810	1954			VASCULITIS	4			158	4		1	7	1	2	53			
UKMZM1 0001098	1935			VASCULITIS	2			17	2		1	2			8			
UKMZM1 0001727	1969			VASCULITIS	3			50	2		1	7			14			
UKMZM1 0000654	1937			VASCULITIS	6			517	5		1	12		3	53			
UKMZM1 0001412	1955			VASCULITIS	6			51	2		1	3			39			
UKMZM1 0001481	1929			VASCULITIS	4			25	2		1	3			23			
UKMZM1 0001246	1934	76,2 Jahre		VASCULITIS	4			217	2		1	11			16			
UKMZM1 0001728	1943			VASCULITIS	3			13	2		1	2			27			
UKMZM1 0001777	1987			VASCULITIS	2			38	2		1	3			13			
UKMZM1 0000539	1963			VASCULITIS	5			124	3		1	4		1	27			
UKMZM1 0001100	1928			VASCULITIS	1			19	2		1	6			22			
UKMZM1 0001101	1937			VASCULITIS	4			29	2		1	2		1	22			
UKMZM1 0001243	1941			VASCULITIS	1			48	3		1	5			17			
UKMZM1 0001782	1944			VASCULITIS	8			209	2		1	1			14			
UKMZM1 0000126	1955			VASCULITIS	4			53	2		1	6			47			
UKMZM1 0000514	1943			VASCULITIS	2			316	2		1	5	10		63			
UKMZM1 0001103	1958			VASCULITIS	5	3		76	3		1	4	4	2	29			
UKMZM1 0001105	1943			VASCULITIS	7			11	4		1			6	18			
UKMZM1 0001106	1953			VASCULITIS	2			36	4		1	3		3	11			
UKMZM1 0001797	1950			VASCULITIS	2			1	2		1	6			6			
UKMZM1 0001781	1933	76,7 Jahre		VASCULITIS	7			105	2		1	1			14			
UKMZM1 0001244	1959			VASCULITIS	4			96	2		1	4			3			
UKMZM1 0001245	1936			VASCULITIS	1			24	2		1	4			13			
UKMZM1 0001729	1928			VASCULITIS	5			6	2		1	3			5			
UKMZM1 0001804	1943			VASCULITIS	4			23	2		1	3			1			
UKMZM1 0001108	1923			VASCULITIS	3			2	2		1	5			6			
UKMZM1 0001247	1933	77,2 Jahre		VASCULITIS	4			84	2		1	2			14			
UKMZM1 0001730	1955			VASCULITIS	2			59	2		1	6			18			
UKMZM1 0000511	1964			VASCULITIS	2			14	2		1	2		1	25			
UKMZM1 0001109	1947			VASCULITIS	2			57	6		1	7	2	1	47			

Anzahl Datensätze: 244

Abbildung 4: Patientenliste der Datenbank

3.2.2 Patientenstammdaten

Die Patientenstammdaten umfassten unter anderem das Geschlecht, die Nummer der Pseudonymisierung und, wenn vorhanden, das Todesdatum mit evtl. Todesursache.

Patientenstammdaten

Patient Klinische Daten

Name

Geschl. M

UID f1aec956-61a9-4801-aaed-829f95d7cbb

G.datum 15.03.1971

T.datum 12.06.2016

T.ursache

Sonstiges

Ethnie kaukasisch

Herkunftsland Kroatien

Aufenthalt in Deutschland seit 12.06.2016

Notiz

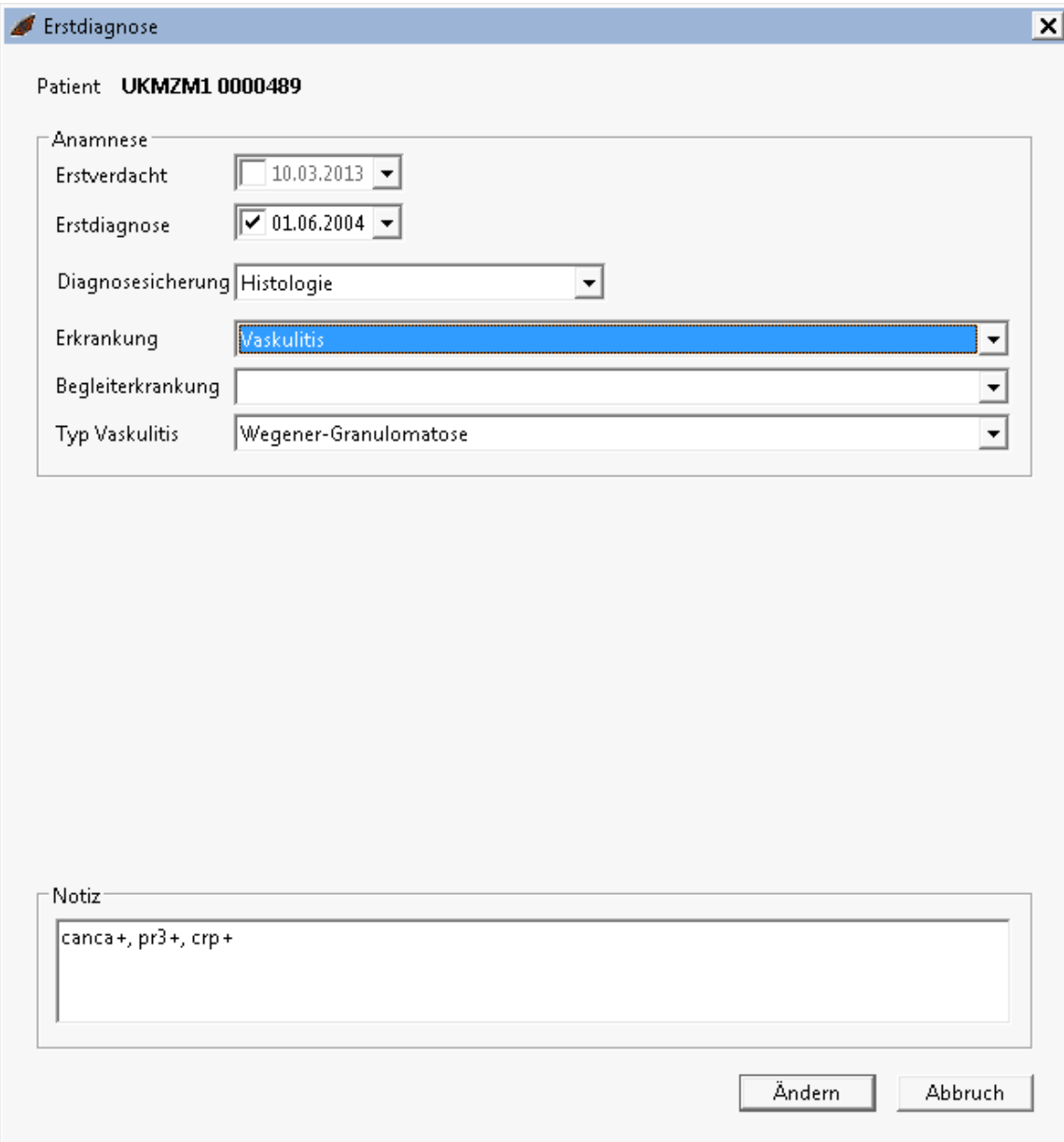
Ändern Abbrechen

Abbildung 5: Eingabefenster Patientenstammdaten

3.2.3 Erstdiagnose

Im Erstdiagnosefenster wurde der Diagnosezeitpunkt eingegeben. Wenn zu einem früheren Zeitpunkt eine Verdachtsdiagnose geäußert wurde, konnte dieses Datum ebenfalls dokumentiert werden. Des Weiteren wurde die Art der Diagnosesicherung angegeben. Hierbei konnte zwischen „Biopsie“, „Serologie“, „Klinik“ und „Verdachtsdiagnose“, wenn keines der Kriterien zutraf, gewählt werden. Letzteres ging dann jedoch nicht in die Auswertung ein.

Die Vaskulitis wurde dann nach Chapel Hill genauer unterklassifiziert. Außerdem konnten besondere Begleiterkrankungen, wie z.B. eine Polymyalgia rheumatica erfasst werden.



Erstdiagnose

Patient **UKMZM1 0000489**

Anamnese

Erstverdacht

Erstdiagnose 01.06.2004

Diagnosesicherung Histologie

Erkrankung Vaskulitis

Begleiterkrankung

Typ Vaskulitis Wegener-Granulomatose

Notiz

canca+, pr3+, crp+

Ändern Abbruch

Abbildung 6: Eingabefenster Erstdiagnose

3.2.4 Nebendiagnosen

In diesem Fenster konnten relevante Nebendiagnosen dokumentiert werden. Vor Eingabe der Daten wurde genau festgelegt, welche Begleiterkrankungen einzutragen sind und später bei der Auswertung betrachtet wurden. Diese waren:

- Koronare Herzkrankheit
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz Stadium I-IV, sowie akutes Nierenversagen
- Fettstoffwechselstörungen wie Hyperlipidämie, -cholesterinämie, -lipoproteinämie und -triglyceridämie
- Lungenerkrankungen wie COPD, Asthma bronchiale, Lungenfibrose
- Hepatopathien wie Leberzirrhose
- Psychiatrische Erkrankungen
- Neoplasien
- Weitere Autoimmunerkrankungen

Beginn	Ende	Diagnose
Z		Tiefe Beinvenenthrombose
		Arterielle Hypertonie
		Diabetes mellitus Typ II
		Mitralklappeninsuffizienz mit
		Atrioventrikulärer Block 1. Grades

Anzahl Datensätze: 5

Abbildung 7: Eingabefenster Nebendiagnosen

3.2.5 Laborbefunde

Jede einzelne Blutentnahme wurde mit Datum und Laborwerten automatisch erfasst. Das ermöglichte eine genaue und teils lückenlose Betrachtung der zusammenhängenden Werten und Verlauf der Krankheitsaktivität. Diese automatische Erfassung stellt eine deutliche Verbesserung dar, im Vergleich zu der zu Beginn händischen Eingabe der Laborwerte.

Werte die außerhalb der Universitätsmedizin Mainz erhoben wurden, konnten händisch in die Datenbank eingetragen werden und flossen somit auch in die Auswertung ein.

Datum	Uhrzeit	Anm.	ext	Tags	Krea	Hst	HSt	Phos	g	CreaCl	MDRD	CreaClDialyse	SU CreaKonz	SU Crea	SU GEiwKonz	SU GEiw	SU U-Crea	SU Zeit	SU Menge	SU Gewicht	SU Größe	SP Krea	
11.05.2016	10:41				0.74	12	4	3.2					>60										
09.02.2016	14:13				0.71	12							>60										30.59
19.11.2015	14:57				0.75	12							>60										54.15
14.07.2015	14:18				0.74	17	3.6	3.4															
13.04.2015	14:52				0.67	12							>60										26.67
10.03.2015	13:13				0.7	11	5.1	3.7															
19.01.2015	11:02				0.61	7	4.3																
17.01.2015	12:00				0.61	11	4.1																
17.01.2015	06:51				0.57	12	4.2																
17.01.2015	01:32				0.6	11	4.4																
17.01.2015	00:25				0.6	10	4.2																
13.01.2015	14:40																						
13.01.2015	14:37				0.57	6	3.9																
12.01.2015	12:17				0.62	8	4.4	3.1															
15.12.2014	15:01				0.6	7																	
15.12.2014	11:53				0.61	6	3.6	3.1															
18.11.2014	12:06				0.63	7	3.3	3.2															
18.11.2014	11:29				0.6	7																	
04.11.2014	18:06				0.66	10	3.2																
21.10.2014	13:27				0.64	6	3.1	3															
21.10.2014	11:40				0.62	6																	
23.09.2014	13:56				0.61	7																	
23.09.2014	12:35				0.59	7	2.6	3.3															
26.08.2014	15:35				0.63	7																	
26.08.2014	12:24				0.59	9	2.5	3.8															
29.07.2014	15:03				0.63	7	2.4	3															
03.07.2014	10:30				0.72	9	3.1	2.7															
18.06.2014	14:20				0.73	10																	
19.05.2014	11:47																						
12.05.2014	11:06				0.76	17	3.9	2.7															178.5
17.02.2014	09:01				0.8	12							>60										27.75
16.12.2013	08:53				0.75	10					138.4			1.54	<6.8		36	24	4380	65	174		63.28
18.11.2013	09:36				0.78	14							>60										57.8
05.08.2013	10:56				0.78	20							>60										27.75
02.04.2013	11:14				0.91	16	4	2.9															170.76
02.04.2013	08:49																						66.59
10.01.2013	08:52				0.74	14							>60										110.61
13.12.2012	08:47				0.78	13							>60										98.94
08.11.2012	08:49				0.69	13							>60										
02.10.2012	13:25				0.68	14																	
10.09.2012	22:26																						

Abbildung 8: Eingabefenster Laborbefunde

3.2.6 Organbeteiligung

Im Fenster „klinischer Verlauf“ wurden die Organbeteiligungen retrospektiv eingegeben. Dabei wurden die Ausprägungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf dokumentiert. So bekam man einen Überblick über die Manifestationsorte der Vaskulitis sowie den klinischen Verlauf über die Zeit. Erhoben wurden zum einen die Anamneseergebnisse, zum anderen auch der dokumentierte körperliche Untersuchungsbefund, die Durchführung von apparativen Untersuchungen und histologisch gewonnenen Proben.

Außerdem konnten mittels Freitextes z.B. Pathologieergebnisse eingetragen werden, welche wiederum keinen Eingang in die Auswertung fanden.

The screenshot shows the 'Klinischer Verlauf' (Clinical Course) software interface for patient UKMZM1 0001632. The interface is divided into several sections:

- Vitalparameter:** Includes fields for Datum (10.03.2012), Größe (1,74 m), Gewicht (86 kg), BMI (28,4), Blutdruck (150/95), Puls (80), and Temperatur (36,7). There are also dropdown menus for ECOG and Karnofsky.
- Befunde:** A grid of checkboxes for various diagnostic procedures such as CT-Angio, Duplex (Halo)/Doppler, Angiographie, MR-Angio, PET, UKG, and histology of various organs (Niere, Muskulatur, NNH, Lunge, Gefäße, Haut).
- Organbeteiligung:** A large section with multiple sub-sections of checkboxes:
 - Allgemeinerscheinungen:** Includes symptoms like Ödeme, Erythem, Konjunktivitis, Appetitlosigkeit, Fieber, Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust, Schwitzen/Nachtschweiß, Cephalgien, Übelkeit, and Husten.
 - Gefäßbefall:** Lists various arteries affected, such as Aorta (ascendens, descendens), A. subclavia, Aa. carotis, Aa. temporalis, Aa. axillaris/brachialis, Koronargefäße, Nierenarterien, and Mesenterialarterien.
 - Gelenke:** Includes Synovitiden, Arthritis, and Arthralgien.
 - Nierenbeteiligung:** Includes Akanthozyturie (set to Class IV), Proteinurie, Niereninsuffizienz akut, and Niereninsuffizienz chronisch.
 - Nervenbeteiligung:** Includes peripheres Nervensystem and ZNS (Krampfanfall, Hemip.).
 - Herzbeteiligung:** Includes Herzbeteiligung.
 - Abdominalorgane:** Includes Gastrointestinal and Leber.
 - Lungenbeteiligung:** Includes Dyspnoe, Hämoptysen, Infiltrat/Granulom, and respiratorische Insuffizienz.
 - Hautbeteiligung:** Includes Ulzerationen, hämorrhagische Nekrosen, palpable Purpura, and Livedo reticularis.
 - Muskelbeteiligung:** Includes Myalgien and Myositis.
 - HNO Beteiligung:** Includes Epistaxis, Otitis media, Sinusitis, and Rachenraum.
 - Augenbeteiligung:** Includes Augenbeteiligung.

At the bottom right, there are buttons for 'Ändern' and 'Abbrechen'.

Abbildung 9: Eingabefenster klinischer Verlauf

3.2.7 Therapie

Alle immunsupprimierenden Medikamente, aber auch andere therapeutische Maßnahmen konnten als Therapieverlauf notiert werden.

- Immunsuppressiva welche dokumentiert wurden, waren:
- Steroide
- Mycophenolat mofetil (MMF)
- Azathioprin
- Methotrexat (MTX)
- Ciclosporin
- Cyclophosphamid
- Rituximab
- Infliximab
- Lefunamid

Eingetragen wurden Therapiebeginn und -ende, die Dosis und bei Therapieabbruch auch den Grund für diesen.

Weitere Therapien, die vermerkt wurden, waren:

- Immunadsorptionstherapie
- Plasmapherese
- Hämodialyse
- Immunglobulingabe

Therapieverlauf ✕

Patient **UKMZM1 0001224** 📄 📅 📄

	Therapie	Anzahl	von	bis	Abbruchgrund	
	Steroide		01.01.2011			
	MTX		01.01.2011			
	MTX		01.06.2010	01.01.2011		
	Steroide		01.04.2010			
	Cyclophosphamid		01.04.2010	01.06.2010		
	Dialyse		01.07.2007			
	Plasmapherese		01.07.2007			

Abbildung 10: Eingabefenster Therapieverlauf

3.2.8 Aktivitätsscores

Bei allen Patienten wurden bei Erstdiagnose und in regelmäßigen, halbjährlichen bis mindestens jährlichen, Abständen zwei verschiedene Aktivitätsscores erhoben: der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) und der Vasculitis Damage Index (VDI). Mittels dieser Systeme konnte eine objektive Aussage über die Krankheitsaktivität und deren Verlauf getroffen werden. Dies spiegelt vor allem der BVAS wider. Außerdem konnte eine Aussage darüber getroffen werden, wie organschädigend die Vasculitis selbst, aber auch die Schäden der durchgeführten Therapie war. Hierfür war hauptsächlich der VDI repräsentativ. Die dafür wichtigen Informationen wurden aus den Akten der Patienten in die Eingabemaske eingetragen und vom Frontend automatisch berechnet.

BVAS - Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Patient **UKMZM1 0000513**

BVAS
 Datum 20.01.2010

<p>Allgemein</p> <input type="checkbox"/> Übelkeit <input checked="" type="checkbox"/> Myalgie <input checked="" type="checkbox"/> Arthralgie/Arthritis Fieber <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein Subscore <input type="text" value="2"/>	<p>Hals/Nasen/Ohren</p> <input type="checkbox"/> Nasenausfluss/Obstruktion <input type="checkbox"/> Sinusitis <input type="checkbox"/> Epistaxis <input type="checkbox"/> Borken <input type="checkbox"/> Ohrenausfluss <input type="checkbox"/> Otitis media <input type="checkbox"/> neu aufgetretene Taubheit <input type="checkbox"/> Heiserkeit/Laryngitis <input type="checkbox"/> subglottische Beteiligung Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Abdomen</p> <input type="checkbox"/> Bauchschmerz <input type="checkbox"/> blutige Diarrhoen <input type="checkbox"/> Gallenblasenperforation <input type="checkbox"/> Darminfarkt <input type="checkbox"/> Pankreatitis Subscore <input type="text" value="0"/>
<p>Haut</p> <input type="checkbox"/> Infarkt <input checked="" type="checkbox"/> Purpura <input type="checkbox"/> andere Hautvaskulitis <input type="checkbox"/> Ulkus <input type="checkbox"/> Gangrän/multiple Finger-/Zehen Subscore <input type="text" value="2"/>	<p>Lunge</p> <input type="checkbox"/> Dyspnoe oder Giemen <input type="checkbox"/> Knoten oder Fibrose <input checked="" type="checkbox"/> Pleuraerguss/Pleuritis <input checked="" type="checkbox"/> Infiltrate Subscore <input type="text" value="6"/>	<p>Niere</p> <input checked="" type="checkbox"/> Hypertonie (diastolisch > 90 mm Hg) Proteinurie <input type="text" value=" > 1+ > 0,2 g/24l"/> Hämaturie <input type="text" value=" <= 1+ oder <="/> Kreatinin <input type="text" value=" 1,4 - 2,8 mg/dl"/> Kreatininanstieg <input type="text" value=" < 10%"/> Subscore <input type="text" value="12"/>
<p>Schleimhäute/Augen</p> <input type="checkbox"/> Mundschleimhaut-Ulzera <input type="checkbox"/> genitale Ulzera <input type="checkbox"/> Konjunktivitis <input type="checkbox"/> Epi-/Skleritis <input type="checkbox"/> Uveitis <input checked="" type="checkbox"/> retinale Exsudation <input type="checkbox"/> retinale Hämorrhagien Subscore <input type="text" value="6"/>	<p>kardiovaskuläres System</p> <input type="checkbox"/> Hämatomate <input type="checkbox"/> neu aufgetretener Pulsverlust <input type="checkbox"/> Aorteninsuffizienz <input type="checkbox"/> Perikarditis <input type="checkbox"/> neu aufgetretener Myokardinfarkt <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Nervensystem</p> <input type="checkbox"/> organ. bedingt. Verwirrtheit oder Demenz <input type="checkbox"/> Krampfanfälle (nicht Hypertonie bedingt) <input type="checkbox"/> Schlaganfall <input type="checkbox"/> Rückenmarksläsion <input type="checkbox"/> periphere Neuropathie <input type="checkbox"/> Mononeuritis multiplex Subscore <input type="text" value="0"/>

Notiz

BVAS

Abbildung 11: Eingabefenster BVAS

VDI - Vasculitis Damage Index

Patient **UKMZM1 0000513**

VDI
 Datum 20.01.2010

<p>Muskuloskelettal</p> <input type="checkbox"/> signifikante Muskelatrophie oder Schwäche <input type="checkbox"/> mutilierende oder erosive Arthritis <input type="checkbox"/> avaskuläre Nekrose <input type="checkbox"/> frakturierende Osteoporose oder WK-Sinterung <input type="checkbox"/> Osteomyelitis <input type="checkbox"/> Alopezie <input type="checkbox"/> Hautulzera <input type="checkbox"/> orale Ulzera Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Kardiovaskulär</p> <input type="checkbox"/> Angina oder Bypass-Operation <input type="checkbox"/> Myokardinfarkt <input type="checkbox"/> zweiter Myokardinfarkt <input type="checkbox"/> Kardiomyopathie <input checked="" type="checkbox"/> Herzklappenerkrankung <input type="checkbox"/> Perikarditis <input checked="" type="checkbox"/> Hypertonus <input type="checkbox"/> GFR < 50% <input checked="" type="checkbox"/> Proteinurie > 0,5 g/24h <input type="checkbox"/> terminale Niereninsuffizienz Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Augen</p> <input type="checkbox"/> Katarakt <input checked="" type="checkbox"/> retinale Veränderungen <input type="checkbox"/> Optikus Atrophie <input checked="" type="checkbox"/> Visusverschlechterung <input type="checkbox"/> einseitige Amaurose <input type="checkbox"/> beidseitige Amaurose <input type="checkbox"/> Destruktion der Orbitawand Subscore <input type="text" value="0"/>
<p>Haut</p> <input type="checkbox"/> verstopfte Nase, chron. Ausfluss oder Borken <input type="checkbox"/> Sattelnase oder Septumperforation <input type="checkbox"/> chron. Sinusitis oder radiol. knöcherne Destruktion <input type="checkbox"/> subglottische Stenose ohne chirurgischen Eingriff <input type="checkbox"/> subglottische Stenose mit chirurgischen Eingriff Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Niere</p> <input type="checkbox"/> Darminfarkt <input type="checkbox"/> mesenteriale Insuffizienz oder Pankreatitis <input type="checkbox"/> chronische Peritonitis <input type="checkbox"/> Ösophagus-Striktur oder OP OGI-Trakt Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Neuro-psychiatr.</p> <input type="checkbox"/> Krampfanfälle <input type="checkbox"/> zerebrovaskuläres Ereignis <input type="checkbox"/> zweites zerebrovask. Ereignis <input type="checkbox"/> Hirnervenläsion <input type="checkbox"/> periphere Neuropathie <input type="checkbox"/> Querschnittmyelitis <input type="checkbox"/> vorzeitige Gonadeninsuffizienz <input type="checkbox"/> Knochenmarkinsuffizienz <input checked="" type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> chronische Zystitis <input type="checkbox"/> Malignität Subscore <input type="text" value="0"/>
<p>Lunge</p> <input type="checkbox"/> pulmonaler Hochdruck <input type="checkbox"/> pulmonale Fibrose/Kavität <input type="checkbox"/> Pleurafibrose <input checked="" type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> chronisches Asthma <input type="checkbox"/> signifikante chronische Dyspnoe <input type="checkbox"/> pathologische Lungenfunktionsteste Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Gastrointestinaltrakt</p> <input type="checkbox"/> Darminfarkt <input type="checkbox"/> mesenteriale Insuffizienz oder Pankreatitis <input type="checkbox"/> chronische Peritonitis <input type="checkbox"/> Ösophagus-Striktur oder OP OGI-Trakt Subscore <input type="text" value="0"/>	<p>Sonstige</p> <input type="checkbox"/> vorzeitige Gonadeninsuffizienz <input type="checkbox"/> Knochenmarkinsuffizienz <input checked="" type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> chronische Zystitis <input type="checkbox"/> Malignität Subscore <input type="text" value="0"/>

Notiz

Score

Abbildung 12: Eingabefenster VDI

3.2.9 Datenauswertung

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte durch Abfragen innerhalb der Datenbank mittels Structured Query Language (SQL). Die Pfade dieser einzelnen Abfragen wurden gespeichert. Dies erleichterte ein erneutes Auswerten des gleichen Pfades durch Aktualisieren.

Zunächst wurden die Daten auf ihre Qualität hin überprüft. Unter freundlicher Mithilfe der rheumatologischen Kollegen wurden die eingegebenen Daten kontrolliert und bei Fehlern oder Lücken korrigiert und ergänzt.

Daraufhin wurden einzelne Abfragen gestartet, welche die Vollständigkeit der Datenmenge detektieren sollten. Hier wurde darauf geachtet, dass z.B. bei jedem Patienten Geburtsdatum und Diagnose eingetragen wurden. Aufgetretene Lücken wurden ergänzt und aufgefallene Fehler korrigiert.

Zum Schluss wurden die Daten des überarbeiteten Kollektivs in Statistical Package for Social Sciences (SPSS Version 16.0) exportiert und ausgewertet. Hieraus konnten nun graphische Darstellungen generiert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Unsere untersuchte Kohorte umfasst insgesamt 563 Patienten. Diese werden unterteilt in Patienten mit Groß- oder Kleingefäßvaskulitis. Das Kollektiv der Großgefäßvaskulitiden (LVV) enthält 348 Fälle (61,81%) und das Kollektiv der Kleingefäßvaskulitiden (SVV) 215 Fälle (38,19%).



Abbildung 13: Verteilung des Gesamtkollektiv in Klein- und Großgefäßvaskulitiden

Insgesamt setzt sich das Gesamtkollektiv aus 338 Frauen (60,0%) und 225 Männern (40,0%) zusammen.

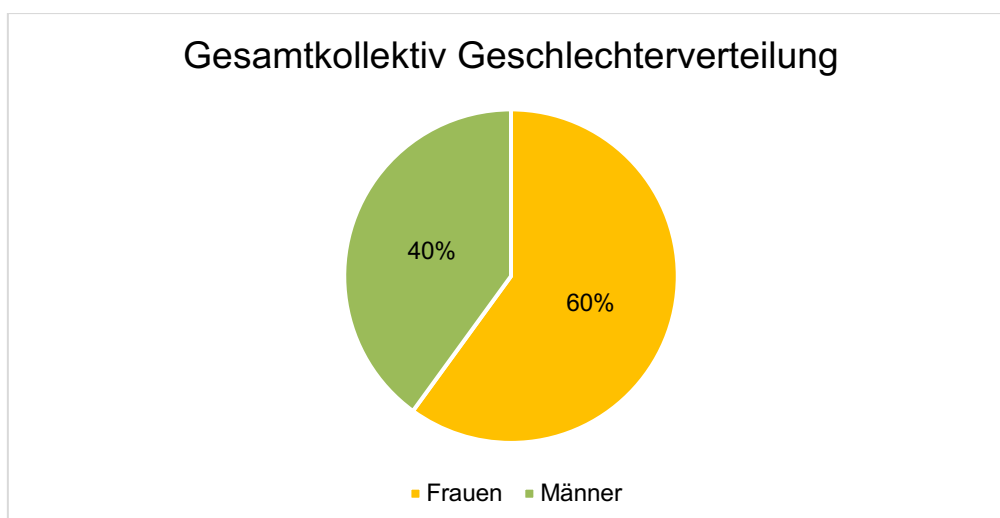


Abbildung 14: Geschlechterverteilung Gesamtkollektiv

Zwischen 2006 und 2019 verstarben aus unserem Kollektiv 74 Patienten (13,14%). Davon sind 36 Patienten (48,65%) der LVV Kohorte und 38 Patienten (51,35%) SVV Kohorte betroffen.

4.2 Subgruppenanalyse Großgefäß- und Kleingefäßvaskulitis

4.2.1 Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Entitäten

Wir unterteilen die verschiedenen Entitäten unserer Kohorte in die Gruppe der ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden und die der übrigen Vaskulitis Typen.

Die ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden sind charakterisiert durch einen anderen Pathomechanismus und somit auch Therapieansatz. Aus diesem Grund bilden sie eine eigene Subgruppe.

Bei den nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden handelt es sich in unserer Datenbank um Patienten mit einer Riesenzell-Arteriitis, welches auch die am häufigsten vertretende Diagnose mit 146 Patienten (43,8%) ist. Die zweite, als Großgefäßvaskulitis geltende Diagnose, ist die Takayasu-Arteriitis mit 36 Patienten (10,8%). Diese beiden Entitäten stellen zusammen auch den Großteil der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden dar (54,6%).

Außerdem werden aus Gründen der Übersichtlichkeit die Diagnosen Panarteriitis nodosa (8 Patienten, 2,4%) und das Kawasaki-Syndrom (4 Patienten, 1,2%) als Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße ebenfalls in diese Subgruppe gezählt.

Die übrigen Diagnosen, die in die Datenbank einfließen und nicht den ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden angehören, sind die kutane leukozytoklastische Angiitis (60 Patienten, 18,0%), IgA-Vaskulitis (22 Patienten, 6,6%), Kryoglobulinämische Vaskulitis (9 Patienten, 2,7%), primäre zentrale Nervensystem-Vaskulitis (5 Patienten, 1,5%) und Goodpasture-Syndrom (3 Patienten, 0,9%).

Bei 29 Patienten (8,7%) stand zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Klassifizierung fest, weshalb diese als unklassifiziert geführt werden. Bei 11 Patienten (3,3%) konnten keine genauen Angaben zur Entität gemacht werden.

Die Nachfolgende Grafik verdeutlicht die genaue Zusammenstellung des Untersuchten Patientenkollektives.

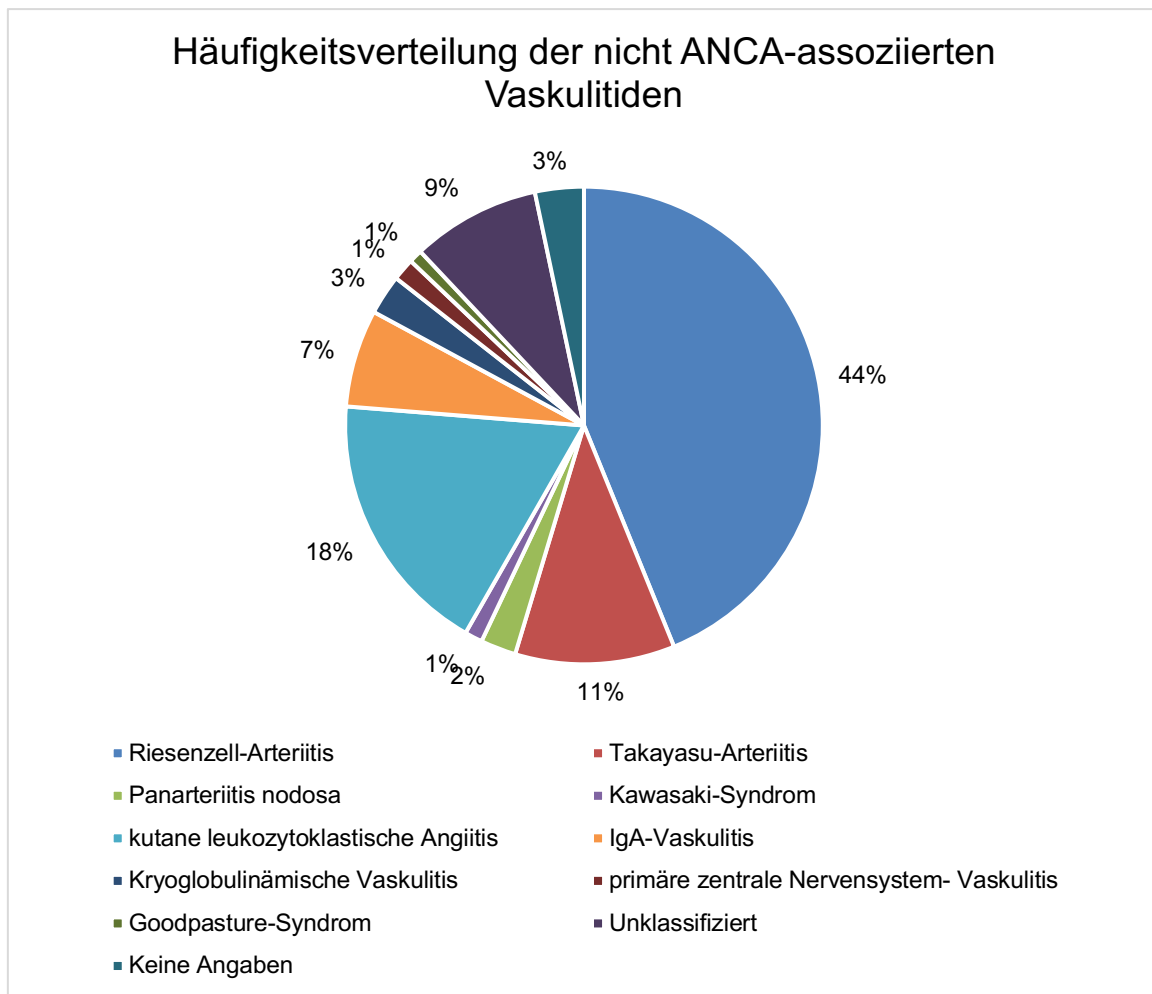


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Entitäten innerhalb der Subgruppe der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Innerhalb der zweiten Subgruppe, werden ausschließlich die Diagnosen der ANCA - assoziierte Kleingefäßvaskulitiden dargestellt. Diese unterteilen sich in Mikroskopische Polyangiitis (MPA), Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Am häufigsten war die GPA mit 144 Fällen (67,0%) vertreten. Die MPA mit 53 Fällen (24,6%) und EGPA mit nur 18 Fällen (8,4%), machen zusammen ein Drittel der untersuchten Kleingefäßvaskulitiden aus.

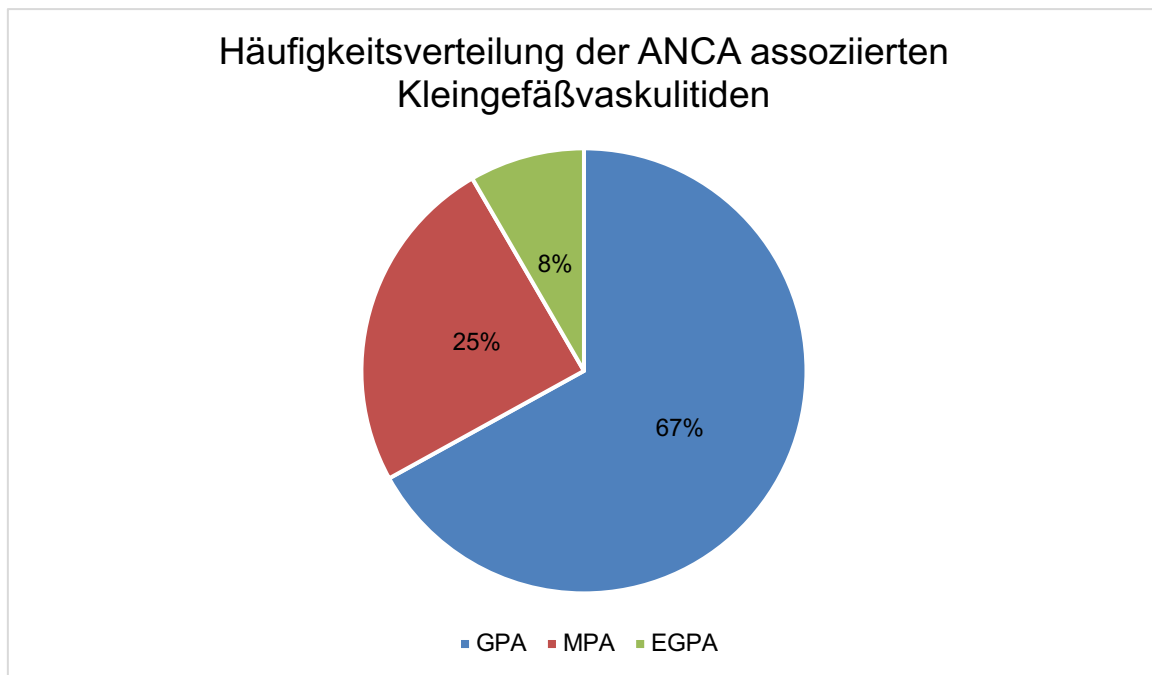


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Entitäten innerhalb der Subgruppe ANCA assoziierten Kleingefäßvaskulitis

4.2.2 Geschlechterverteilung

Innerhalb der Subgruppe nicht ANCA-assozierten Vaskulitis, teilt es sich in 232 Frauen (66,7%) und 116 Männern (33,1 %) auf.

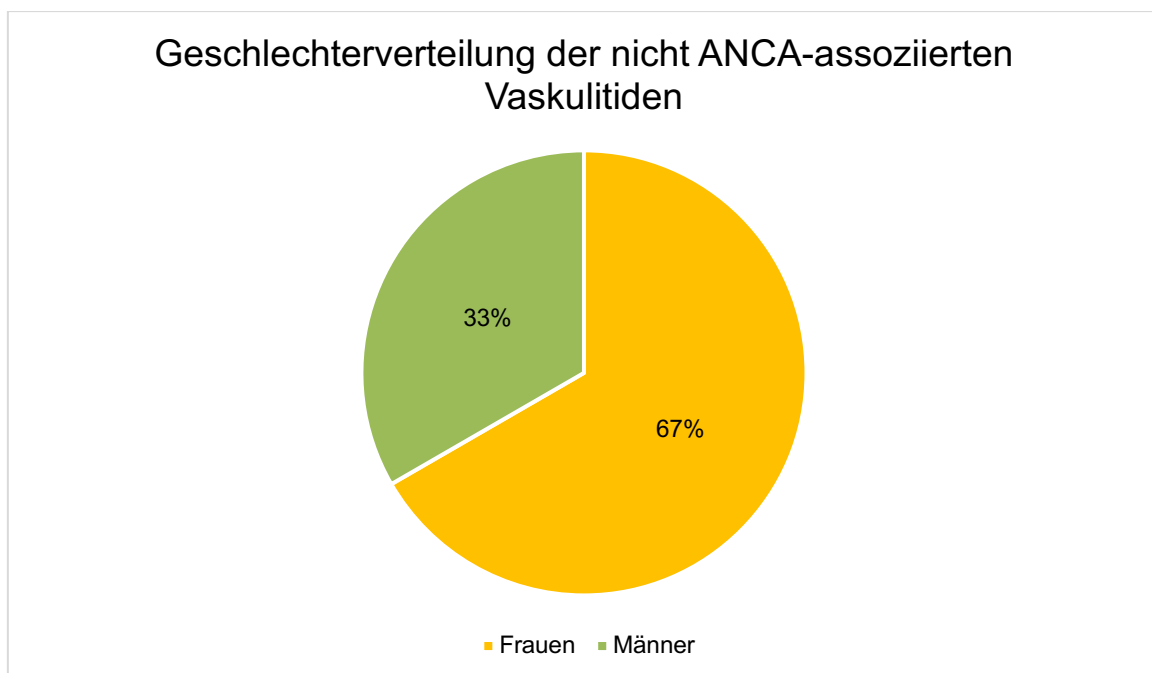


Abbildung 17: Geschlechterverteilung der Subgruppe der nicht ANCA-assozierten Vaskulitiden

Bei den ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden sind 106 Frauen (49,3%) und 109 Männer (50,7%) vertreten.

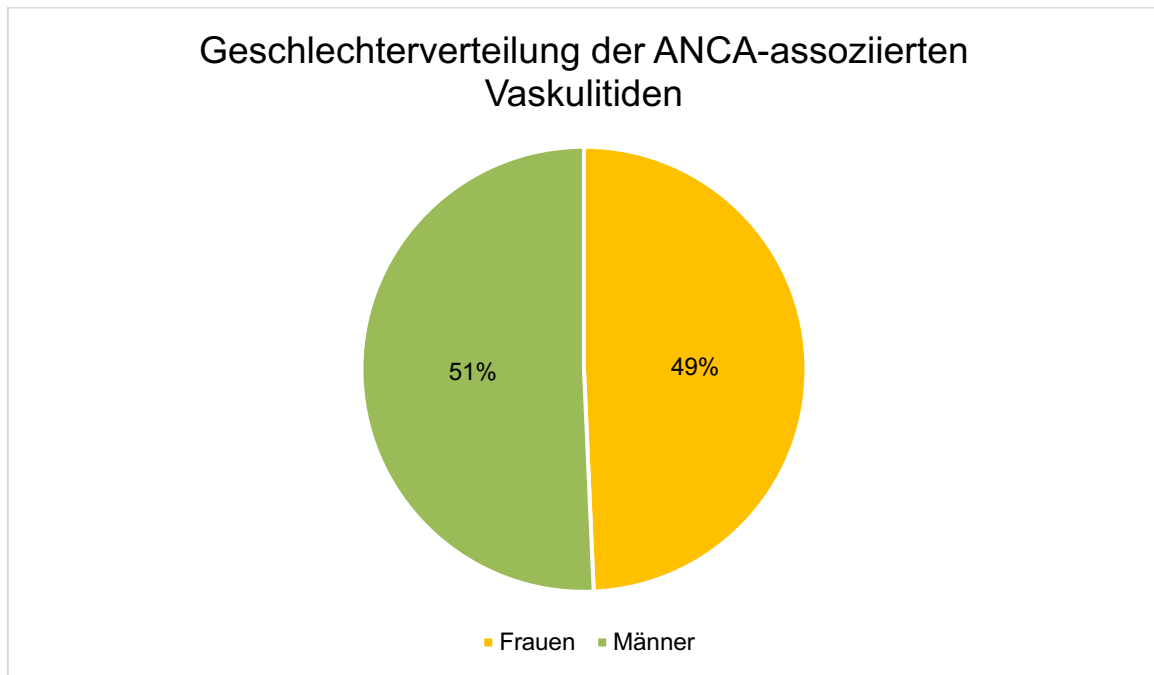


Abbildung 18: Geschlechterverteilung der Subgruppe ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitis

4.2.3 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Innerhalb der Gruppe der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden waren die Patienten im Durchschnitt bei Erstdiagnose 58 Jahre alt.

Das folgende Balkendiagramm verdeutlicht die genaue Altersverteilung.

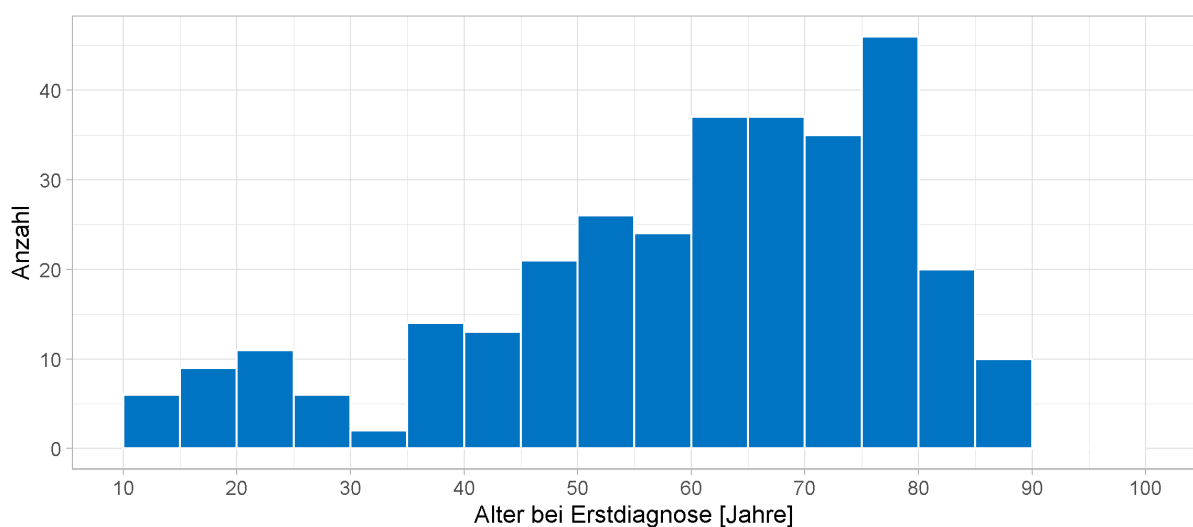


Abbildung 19: Altersverteilung bei Erstdiagnose einer nicht ANCA assoziierten Vaskulitis

Die Patienten einer ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitis waren zum Zeitpunkt der Stellung der Erstdiagnose im Mittel 57,2 Jahre alt. Der jüngste Patient ist bei der Erstdiagnose 15 Jahre alt, der älteste 89,4 Jahre.

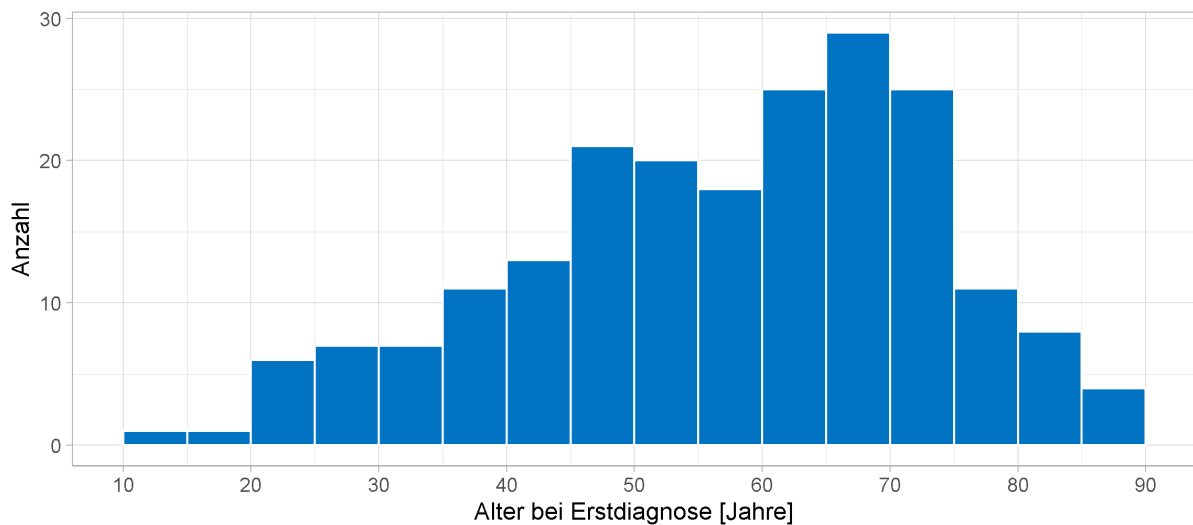


Abbildung 20: Altersverteilung bei Erstdiagnose einer ANA assoziierten Kleingefäßvaskulitis

4.2.4 Diagnosesicherung

Die Patienten unserer Subgruppe nicht ANCA-assoziierte Vaskulitis erhielten ihre Diagnose auf verschiedene Arten. Die meisten Patienten wurden aufgrund einer aussagekräftigen Histologie diagnostiziert: 103 Patienten (36,6%). Weitere Möglichkeiten waren aufgrund der Klinik, bei 44 Patienten (15,7%), oder der Serologie, bei 29 Patienten (10,3%). 40 Patienten (14,2%) wurden lediglich als Verdachtsdiagnose geführt. Bei 65 Patienten (23,1%) konnten retrospektiv keine eindeutigen Angaben zur Diagnosesicherung gefunden werden.

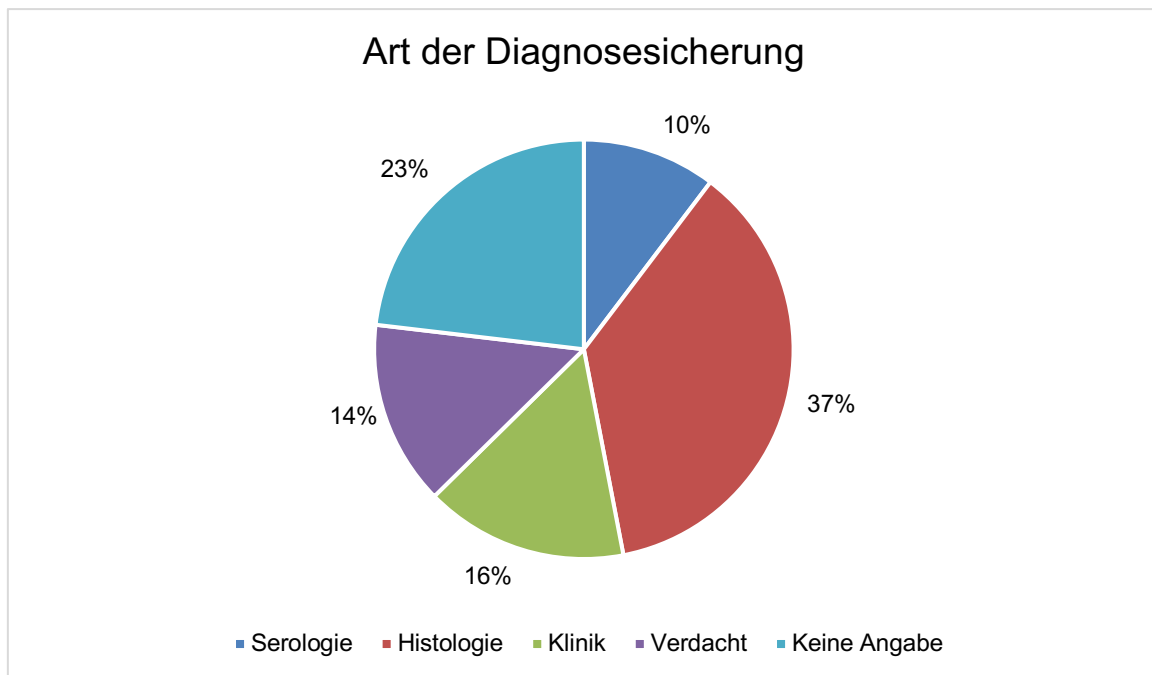


Abbildung 21: Art der Diagnosesicherung bei nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Um die Diagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis stellen zu können, gibt es ebenfalls verschiedene Möglichkeiten. Bei 200 Patienten (93,02%) wird eine Angabe zum Verfahren der Diagnosestellung gemacht. Am häufigsten wird die Diagnose mittels der Serologie gestellt. Dies wird mittels Nachweises von p- oder c-ANCA bei 93 Fällen (46,5%) sichergestellt. Die restlichen Möglichkeiten sind aufgrund der Histologie bei 76 Patienten (38,0%) oder einer entsprechenden Klinik bei 6 Patienten (3,0%). In 17 Fällen (8%) wurden keine genauen Angaben gemacht und bei 8 Fällen (4%) nur ein Verdacht geäußert.

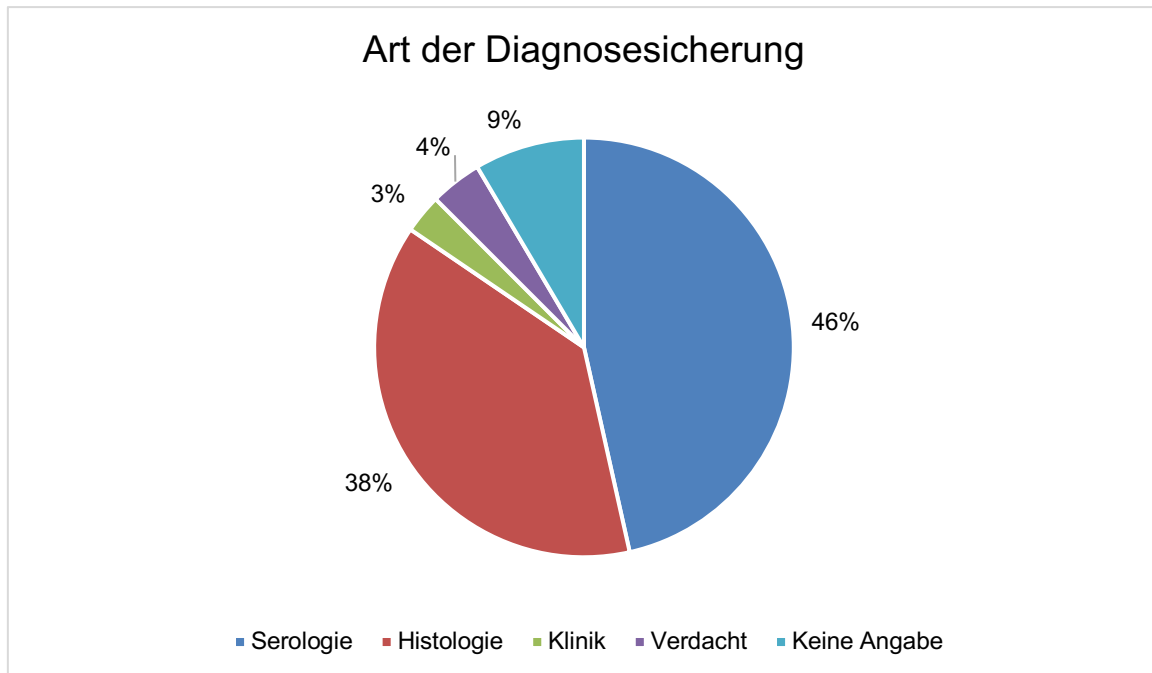


Abbildung 22: Art der Diagnosesicherung bei ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden

Aufgrund der starken Heterogenität der unterschiedlichen Entitäten, werden im Folgenden ausschließlich die nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden weiter beschrieben. Die ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden werden in einer separaten Promotionsarbeit genauer untersucht.

4.3 Weiterführende Subgruppenanalyse der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden

4.3.1 Organbeteiligung

Das klinische Erscheinungsbild der einzelnen Vaskulitiden ist sehr heterogen. Daraus ergibt sich ein sehr unterschiedliches Bild der einzelnen beteiligten Organe bei Erstdiagnose.

Häufig bestand zum Erstdiagnosezeitpunkt bei den Patienten ein allgemeines Krankheitsgefühl (97 Patienten, 40,4%). Auch Kopfschmerzen (55 Patienten, 22,9%) waren häufig vertreten.

Das in unserer Kohorte bei Erstdiagnose am häufigsten befallende Gefäß, war die Arteria temporalis. (64 Patienten, 26,7%).

Außerdem klagten 58 Patienten (24,2%) über Gelenkschmerzen. Myalgien hatten etwas weniger, jedoch immer noch 48 Patienten (20,0%). Ebenfalls konnte man

schon zu Beginn der Erkrankung bei 34 Patienten (14,3%) eine Proteinurie nachweisen. Auch eine Hautbeteiligung konnte häufig beobachtet werden. 59 Patienten (24,9%) klagten über eine palpable Purpura. Eine Augenbeteiligung konnte bei 60 Patienten (25,0 %) festgestellt werden.

Die folgende Tabelle stellt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen beteiligten Organsysteme bei Erstdiagnose einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis vor.

Tabelle 9: Organbeteiligung bei Erstdiagnose

Organsystem	Aufteilung nach Subgruppen	Häufigkeit	Absolut
Allgemeinsymptome			
	Ödeme	8,8 %	21
	Erythem	5,0 %	12
	Konjunktivitis	0,8 %	2
	Appetitlosigkeit	5,0 %	12
	Fieber	10,4 %	10
	Krankheitsgefühl	40,4 %	97
	Gewichtsverlust	14,2 %	34
	Schwitzen/Nachtschweiß	7,9 %	19
	Cephalgien	22,9 %	55
	Übelkeit	5,4 %	13
	Husten	3,8 %	9
Gefäßbefall			
	Aorta (ascendens, descendens)	14,6 %	35
	A. subclavia	14,7 %	28
	A. vertebralis	0%	0
	A. carotis	12,5 %	30
	A. temporalis	26,7 %	64
	A. axillaris/brachialis	7,5 %	18
	Koronargefäße	2,1 %	5
	Nierenarterien	4,2 %	10
	Leberarterie	0%	0
	Mesenterialarterien	4,2 %	10
Gelenke			
	Synovitiden	1,2 %	3
	Arthritis	0%	5
	Arthralgien	24,2 %	58

Nierenbeteiligung		10,0 %	24
	Akanthozyturie	0%	0
	Proteinurie	14,3 %	34
	Niereninsuffizienz	0%	0
	akut	6,7 %	16
	chronisch	8,0 %	19
Nervenbeteiligung			
	Peripheres Nervensystem	7,1 %	17
	Zentrales Nervensystem	6,2 %	15
Herzbeteiligung		3,8 %	9
Abdominalorgane			
	Gastrointestinaltrakt	7,9 %	19
	Leber	0 %	0
Lungenbeteiligung		0%	0
	Dyspnoe	7,9 %	19
	Hämoptysen	1,2 %	3
	Infiltrat/Granulom	4,2 %	10
	respiratorische Insuffizienz	2,9 %	7
Hautbeteiligung			
	Ulcerationen	8,8 %	21
	Hämorrhagische Nekrosen	5,4 %	13
	Palpable Purpura	24,6 %	59
	Livedo reticularis	0,8 %	2
Muskelbeteiligung			
	Myalgien	20,0 %	48
	Myositis	0,8 %	2
HNO Beteiligung		0,4%	1
	Epistaxis	0	0
	Otitis media	0,8 %	2
	Sinusitis	3,3 %	8
	Rachenraum	0%	0
Augenbeteiligung		25,0 %	60

Sonstiges		21,2 %	51
	Keine Angabe	77,9 %	187
	Fatigue	1,2 %	3
	Visusminderung	0,8 %	2
	Amaurosis	0,4 %	1
	Anämie	0,8 %	2
	Haltetremor	0,4 %	1
	Claudicatio Bein/Arm	1,2 %	3
	others	17,1 %	41

4.3.2 Therapie

So unterschiedlich die Manifestationen der nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist, so verschieden stellte sich auch ihre Therapie dar. Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden 30 Patienten (8,6%) mit Rituximab behandelt. 63 Patienten (18,1%) erhielten mindestens einmalig Cyclophosphamid. Am häufigsten wurde den Patienten, die nicht an einer ANCA-assoziierten Vaskulitis litten, Azathioprin verschrieben. Bei unserer Kohorte traf das auf 91 Patienten (26,2%) zu. Zahlenmäßig seltener angewendete Therapien waren die Dialyse bei 18 Patienten (5,2%), die prophylaktische Behandlung mit Cotrimoxazol für 44 Patienten (12,6%) und bei einem Patienten die Immunadsorption (0,3%).

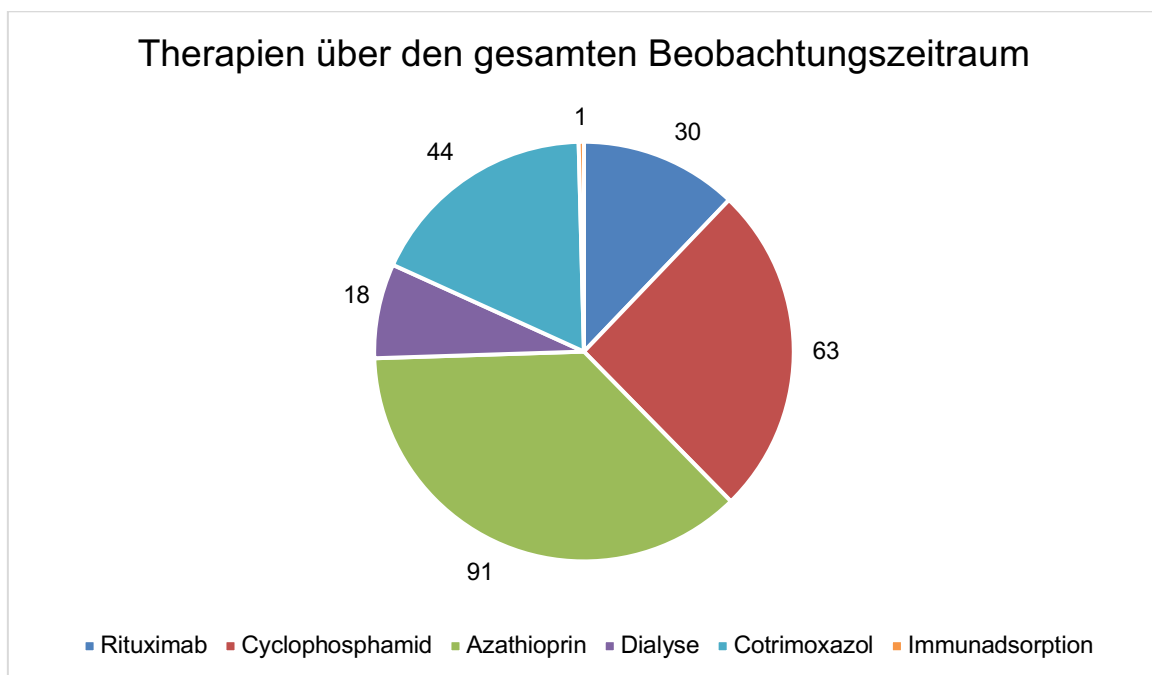


Abbildung 23: absolute Patientenzahl verschiedener Therapien über den gesamten Beobachtungszeitraum

Die am häufigsten verwendeten Medikamente zur Induktionstherapie waren mit 78,8% Cyclophosphamid und mit 21,2% Rituximab. Als Erhaltungstherapie kamen dann vor allem Azathioprin (48,8%) und Methotrexat (51,2 %) zum Einsatz.

Die Patienten wurden zusätzlich mit Glukokortikoiden behandelt. In den folgenden Auswertungen wird der graphische Verlauf der Steroiddosen über die Zeit, in Form eines Box-Plot und Line-Plot, dargestellt. Hierbei zeigt sich eine deutliche Reduktion der Steroiddosis am Anfang der Therapie. Im Verlauf der Zeit nimmt die durchschnittliche Dosierung jedoch wieder leicht zu.

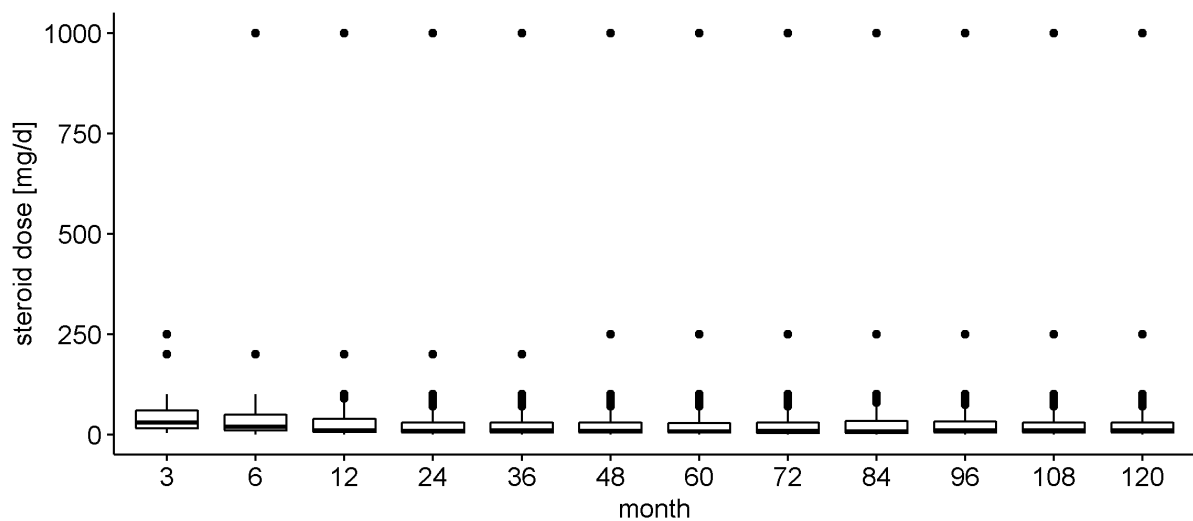


Abbildung 24: Box-Plot-Grafik der medianen Steroiddosis über die Zeit

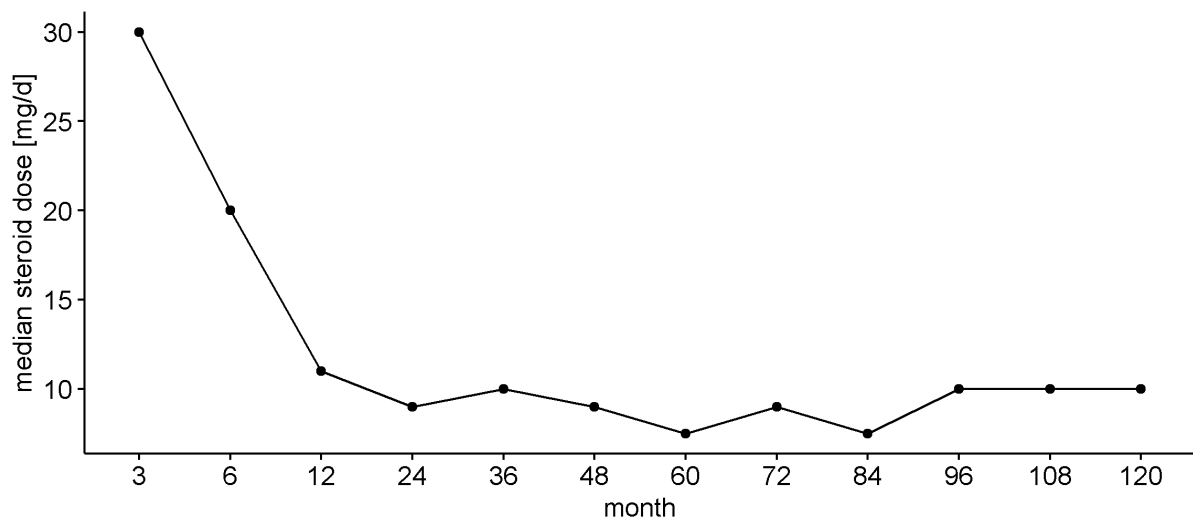


Abbildung 25: Line-Plot-Grafik der medianen Steroiddosis über die Zeit

4.3.3 Aktivitätsscores

4.3.3.1 BVAS

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten bei 257 Patienten (73,85 %) ein Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) erhoben werden. Mit diesem Score kann die Krankheitsaktivität der Vaskulitis objektiviert werden.

Der minimal erreichbare Zahlenwert beim BVAS beträgt 0, der maximale 63 Punkte.

Im Nachfolgenden wurden die errechneten Werte in einem Balkendiagramm dargestellt. Es zeigt sich, dass bei ED eine geringe bis mittlere Erkrankungsaktivität vorlag.

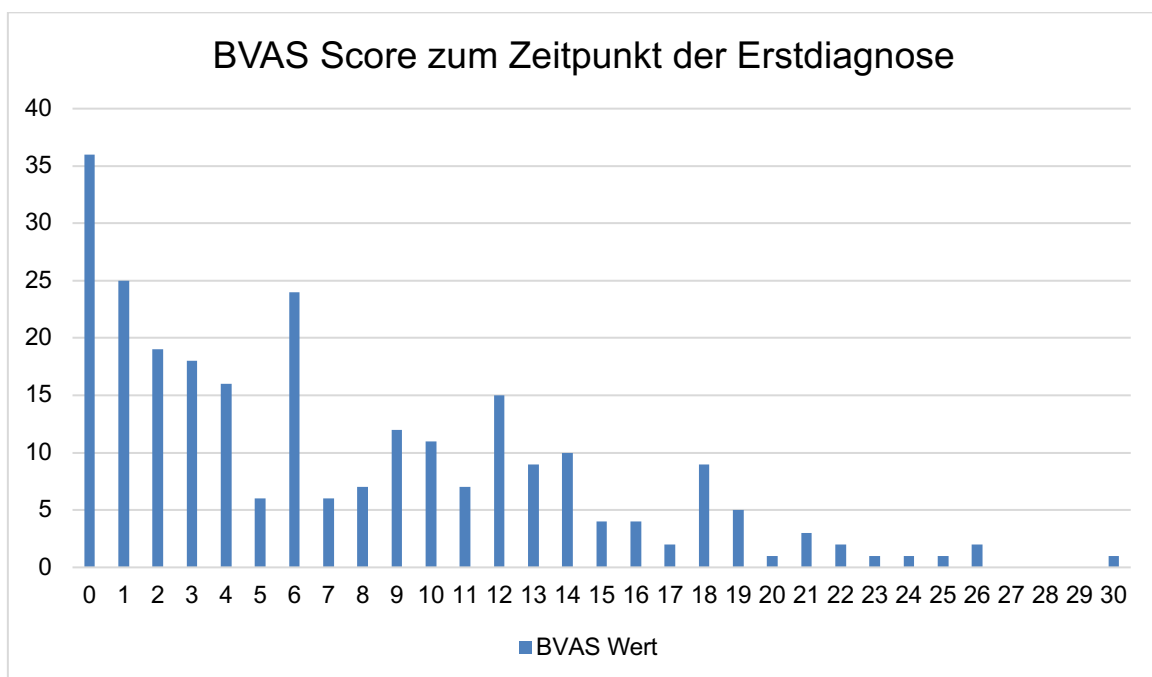


Abbildung 26: Absolute Häufigkeit des BVAS Wert bei Erstdiagnose einer nicht ANCA-assozierten Vaskulitis

Nach 12 Monaten wurden nur noch bei 141 Patienten (40,52%) der BVAS erhoben. Die folgende Grafik verdeutlicht die Verteilung der Werte auf die Patientenzahl.

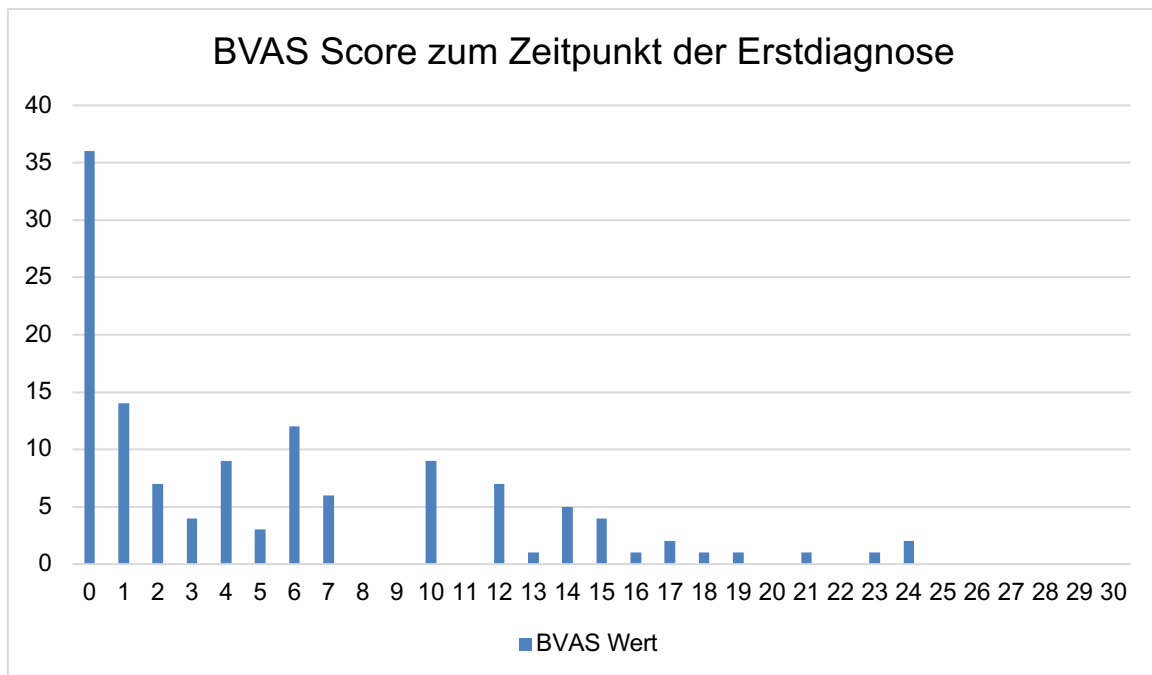


Abbildung 27: Absolute Häufigkeit des BVAS Wert nach 12 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assozierten Vaskulitis

4.3.3.2 VDI

Der Vasculitis Damage Index (VDI) wurden zu Beginn der Erstdiagnose einer nicht ANCA-assozierten Vaskulitis bei 433 Patienten erhoben. Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug dies 67,87% des Kollektivs. Er ist ein gutes Mittel, um sowohl krankheitsbedingte als auch therapieassoziierte Schäden zu erfassen. Somit ist es wichtig, diesen Score schon früh das erste Mal zu erstellen, um die Organschäden der zugrundeliegenden Vaskulitis festzustellen und diese später von möglichen therapiebedingten Schäden abgrenzen zu können. Es können damit im Verlauf auch chronisch bestehende Schäden von einer aktiven Entzündung oder persistierenden Erkrankung differenziert werden.

Im Folgenden wird mittels eines Balkendiagramms die kalkulierten VDI Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt. Der kleinste angegebene Wert lag bei 0, der größte wurde mit 9 berechnet.

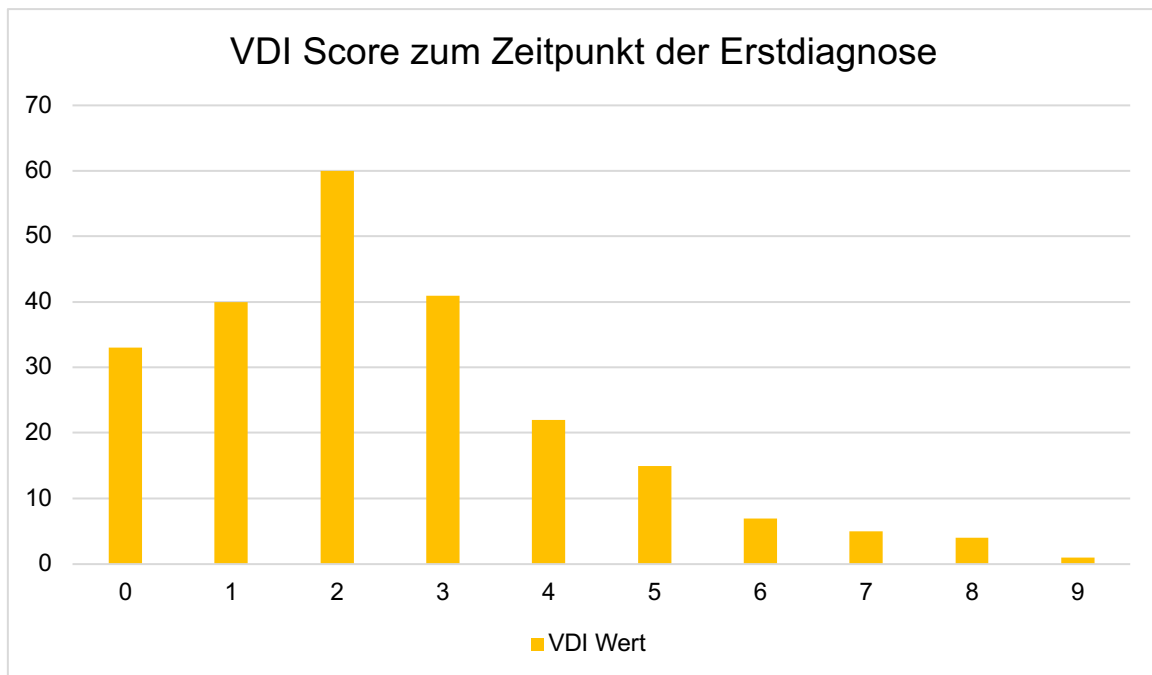


Abbildung 28: Absolute Häufigkeit des VDI Wert bei Erstdiagnose einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis

Hierbei fällt auf, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon leichte bis mittelschwere Schäden zu verzeichnen waren. Der am häufigsten angegebene Wert war 2 (60 Patienten).

Zum Vergleich werden die errechneten VDI Werte nach 12 und 24 Monaten ebenfalls in einem Diagramm verdeutlicht.

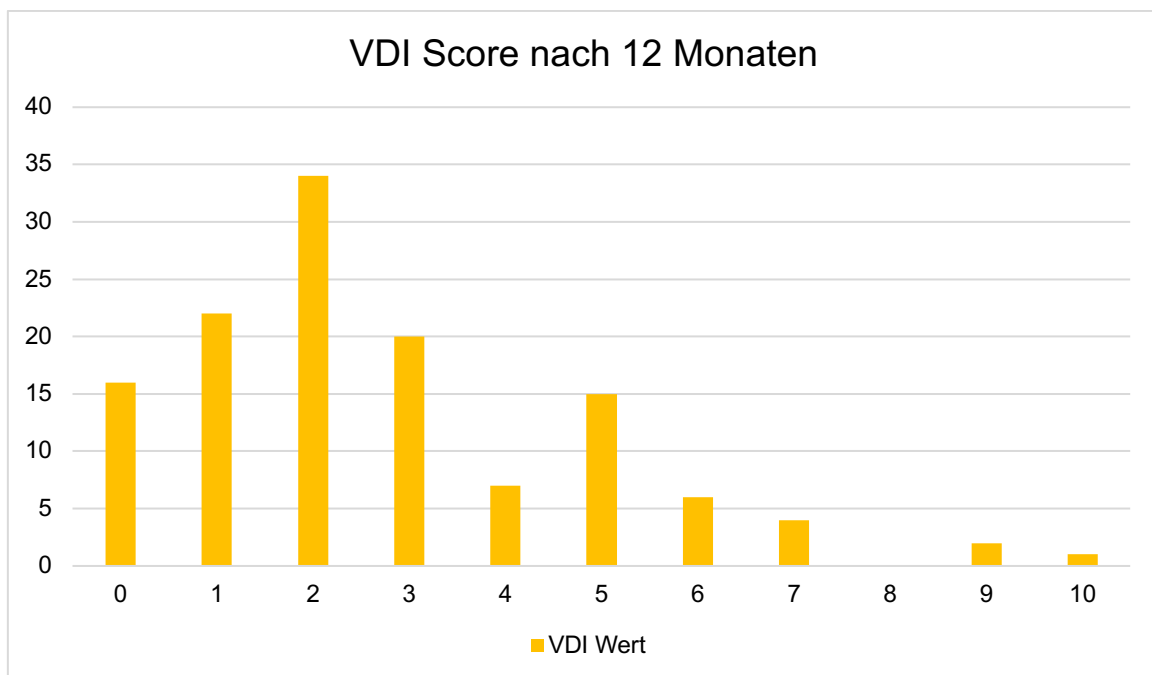


Abbildung 29: Absolute Häufigkeit des VDI Wert nach 12 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis

Nach einem Jahr wurde der VDI nur noch bei 127 Patienten erhoben. Der häufigste Wert war erneut 2, bei 34 Patienten. Diesmal gab es eine Spanne von den Werten 0 bis 10, jedoch konnte der Wert 8 nie errechnet werden.

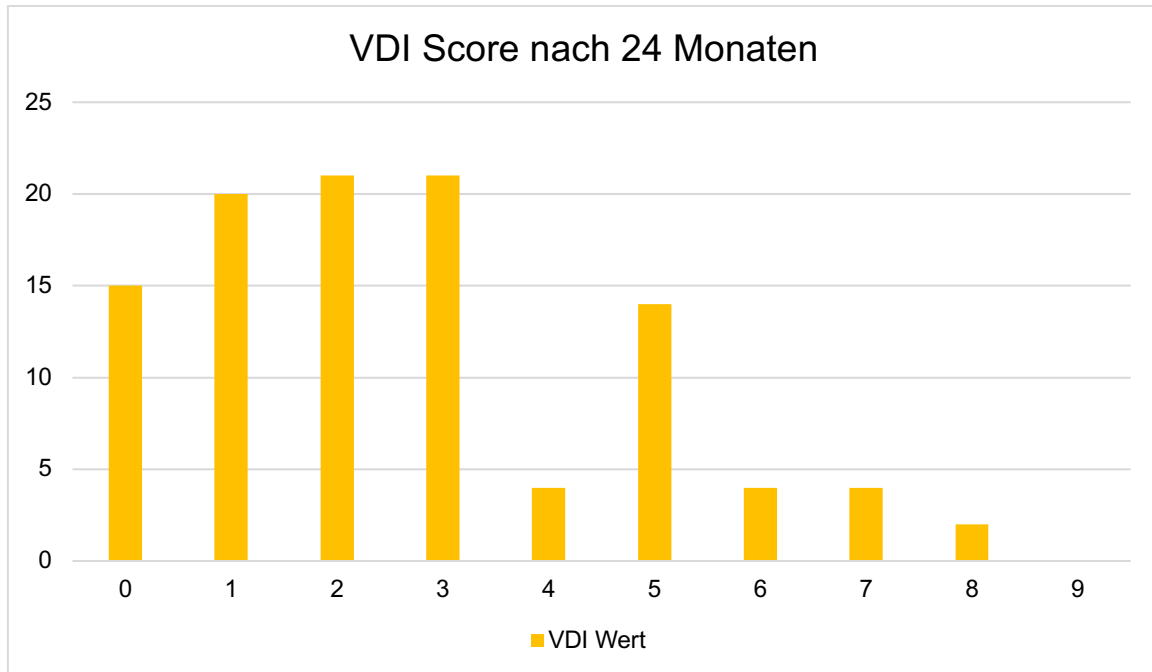


Abbildung 30: Absolute Häufigkeit des VDI Wert nach 24 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis

Bei 105 Patienten konnten nach zwei Jahren VDI Werte ausgewertet werden. Die am häufigsten vertretenen Werte waren mit 21 Punkten die Zahlenwerte 2 und 3.

Leider konnte in der weiteren Betrachtung der Auswertung festgestellt werden, dass mit zunehmender Zeit die Angaben der VDI Werte abnahmen. Das konnten wir uns hauptsächlich durch die fehlende Nachverfolgung mancher Patienten erklären. Wir wollen davon abgesehen zum Vergleich die Werte nach 60 Monaten anbringen.

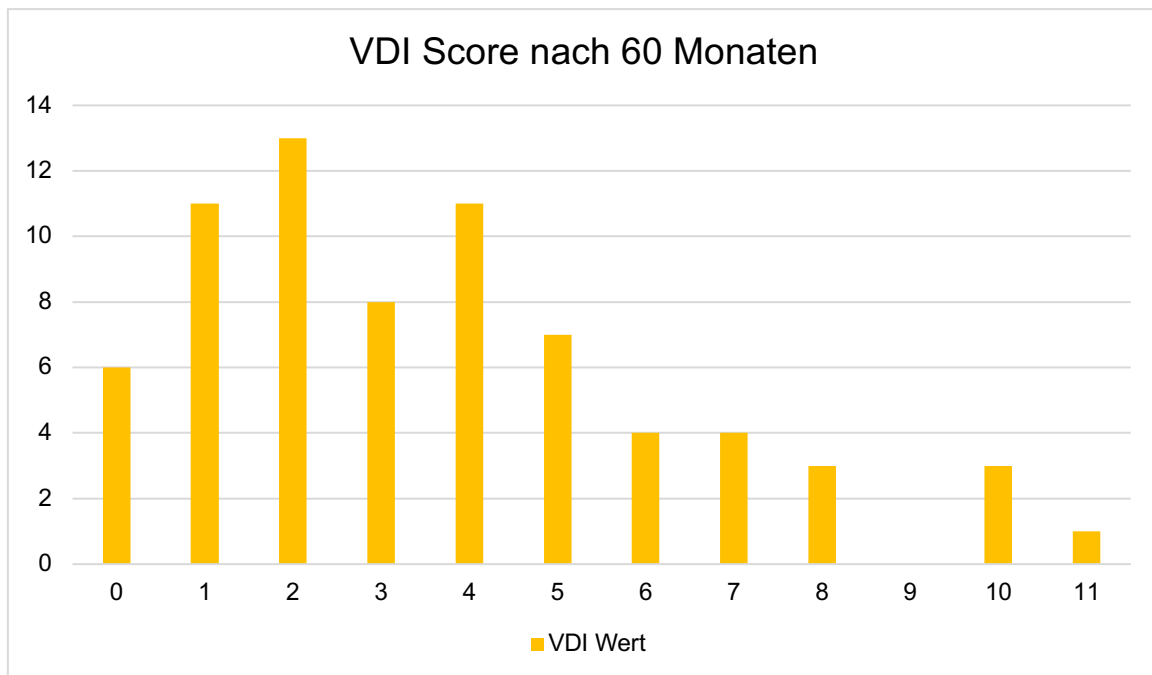


Abbildung 31: Absolute Häufigkeit des VDI Wert nach 60 Monaten der Diagnosestellung einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis

Bei nur noch 71 Patienten (11,13%) wurde ein VDI nach 60 Monaten dokumentiert. Auffallend ist hier, dass die schweren Schäden mit den Punktwerten 10 und 11 häufiger vertreten sind als zuvor. Die insgesamt höheren Punktwerte kann man sich dadurch erklären, dass die Patienten, welche regelmäßiger die Kontrollen besucht haben, meist auch einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf hatten.

4.3.4 Laborwerte

4.3.4.1 CRP

Einer der wichtigsten, jedoch auch unspezifischen, Labormarker für eine Entzündungsreaktion im Körper, ist das C-reaktive Protein (CRP). Es wird als Akute-Phase-Protein von der Leber gebildet und hat unter anderem die Aufgabe das Komplementsystem und somit die Immunantwort, zu aktivieren.

Die beiden folgenden Grafiken verdeutlichen, dass vom Zeitpunkt der Erstdiagnose und somit auch des Therapiestarts, im Median die CRP Konzentration stark abfällt und im Verlauf der Zeit auf einem niedrigen Niveau gehalten werden konnte. Die einzelnen Ausreißer lassen sich in der Darstellung mittels Boxplot gut erkennen.

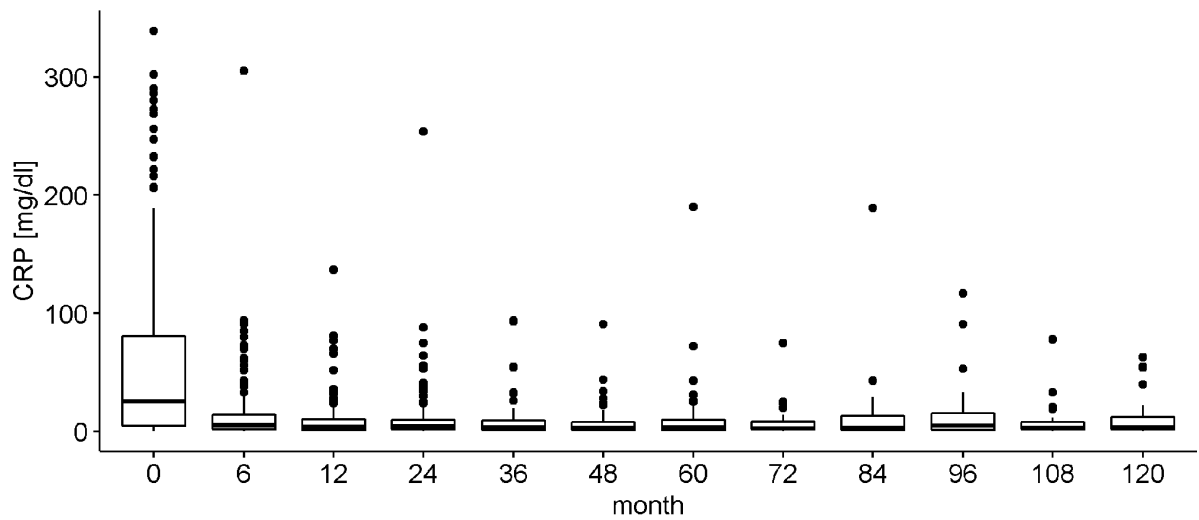


Abbildung 32: Box-Plot-Grafik der medianen CRP Konzentration über die Zeit

Bei Beobachtungsstart konnte eine extreme Streuung der Entzündungsaktivität festgestellt werden. Als Normwert geht man bei einem CRP von < 1 mg/dl aus. Die geringste Aktivität war ein Wert von 0,2 mg/dl, der höchste wurde mit 339 mg/dl gemessen.

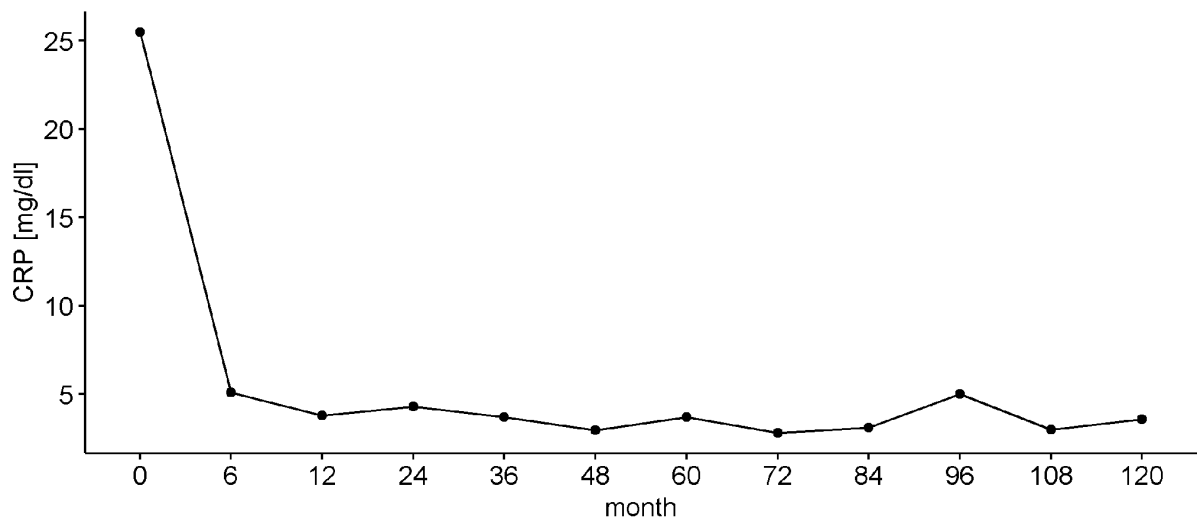


Abbildung 33: Line-Plot-Grafik der medianen CRP Konzentration über die Zeit

4.3.4.2 Kreatinin

Bei einer Vielzahl von Vaskulitis Erkrankungen sind die Nierengefäße beteiligt. Wenn die Niere aufgrund der Gefäßentzündung schlechter durchblutet wird, zeigt sich das laborchemisch vor allem an den steigenden Kreatininwerten. Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt aus der Muskulatur. Es wird harnpflichtig ausgeschieden und steigt somit bei verminderter Nierenperfusion im Serum an.

Die nachfolgenden Grafiken verdeutlichen, dass zu Beginn der Erstdiagnose der Nierenretentionsparameter höher waren als am Ende unserer Beobachtung.

Man spricht von einem normalen Kreatininwert zwischen 0,8 – 1,4 mg/dl. Im Median liegt unsere Patientengruppe innerhalb dieser Norm, was durch den nachfolgenden Line-Plot gut dargestellt wird. Allerdings kann man im Box-Plot gut ablesen, dass es auch extreme Ausreißer, vor allem nach oben gibt. Der kleinste Wert bei Erstdiagnosestellung war 0,29 mg/dl, der höchste jedoch bei 11,26 mg/dl.

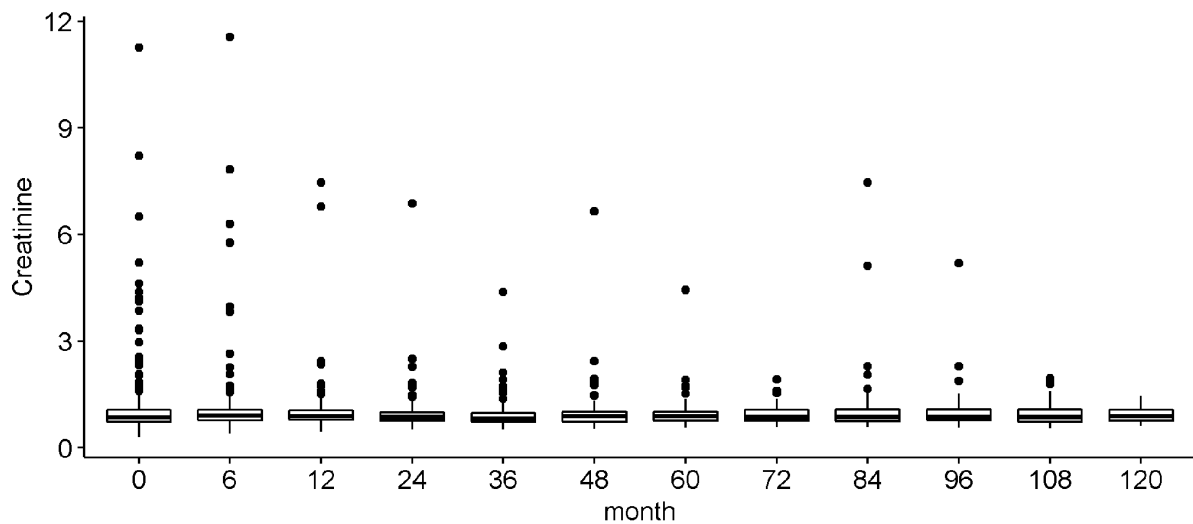


Abbildung 34: Box-Plot-Grafik der medianen Kreatinin Konzentration über die Zeit

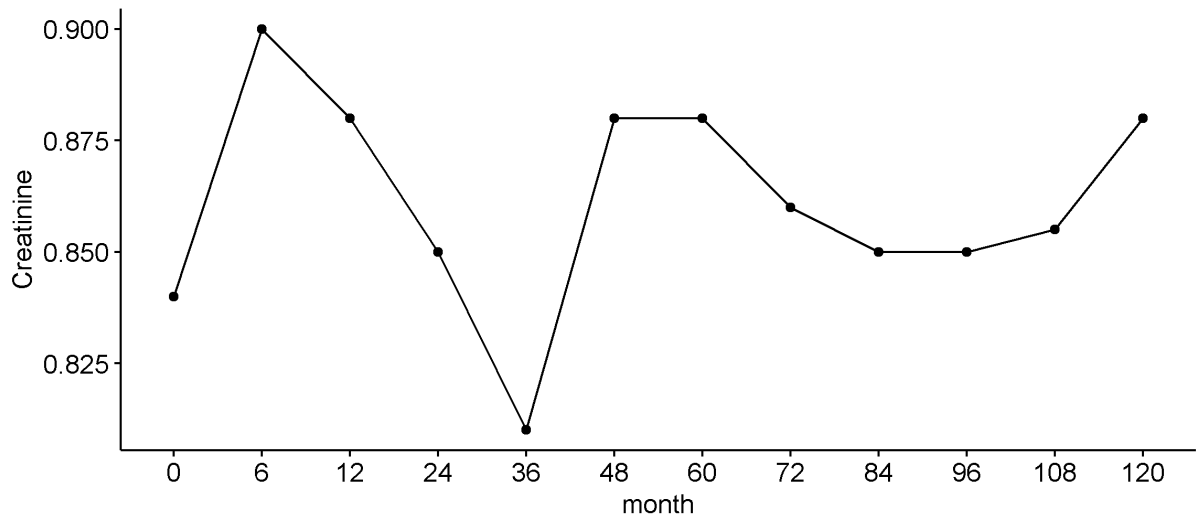


Abbildung 35: Line-Plot-Grafik der medianen Kreatinin Konzentration über die Zeit

4.3.5 Überleben nach Erstdiagnose

4.3.5.1 Überleben nach Geschlecht

Die nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve verdeutlicht die Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf das Geschlecht, nach Erstdiagnose einer nicht ANCA-assoziierten Vaskulitis. Bei den Daten dieser Grafik sind alle Patienten in die Auswertung eingeflossen, welche sich bis Ende 2020 in der Datenbank befanden.

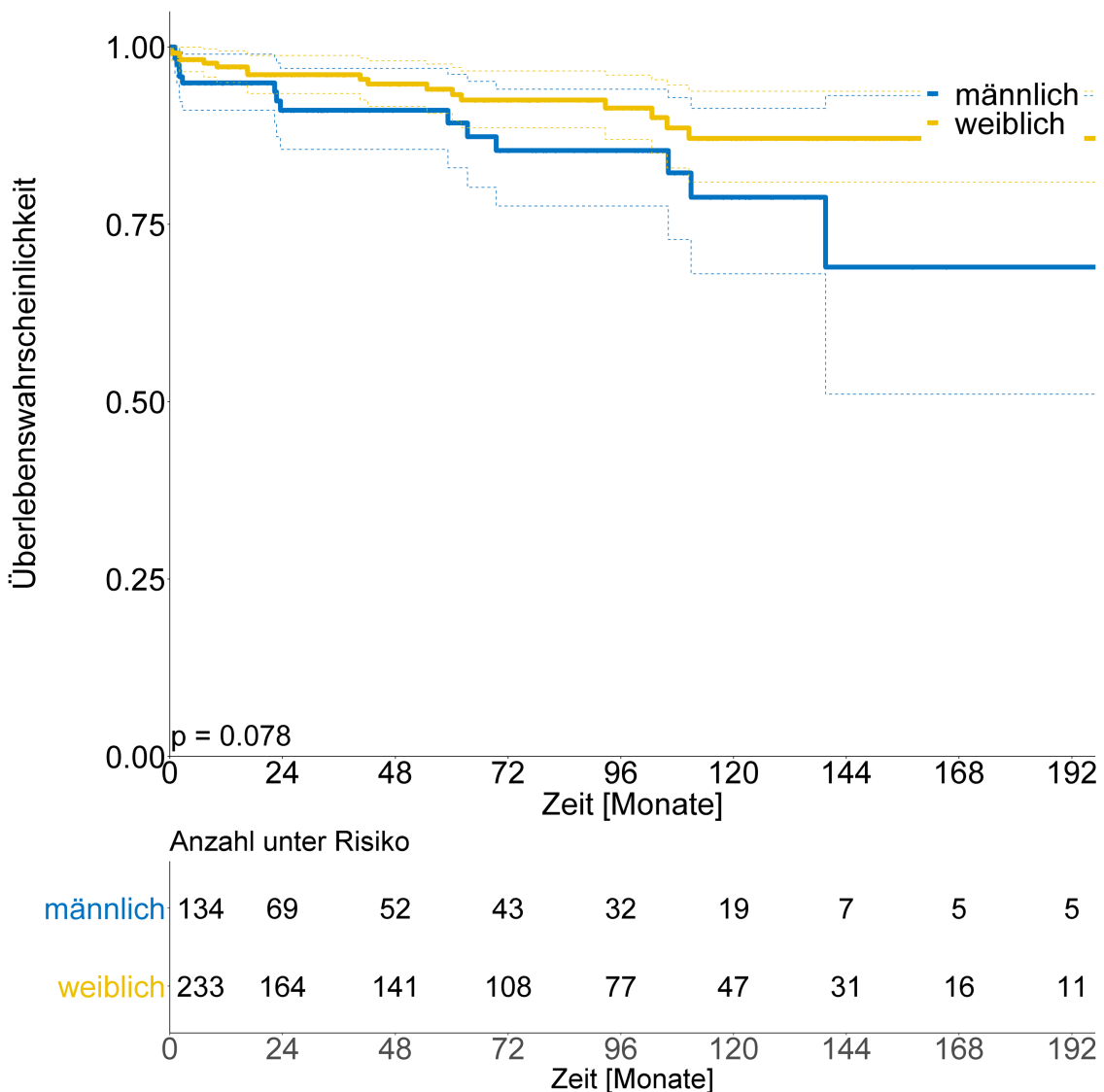


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlecht

Das Erste was an den Daten unterhalb der Grafik auffällt ist, dass zu Beobachtungsbeginn doppelt so viele Frauen wie Männer unter Risiko sind. Dieser Unterschied kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass der Großteil unserer Patienten in dieser Subgruppe unter einer Riesenzellarteriitis leiden. Epidemiologisch gesehen sind von einer RZA überwiegend ältere Frauen (75%) betroffen.

Die Takayasu-Arteriitis ist sogar in der Verteilung weiblich zu männlich mit 9:1 noch stärker auf der Seite der weiblichen Patienten (92).

Nach 10 Jahren sind noch 14,2% der Männer und 20,2% der Frauen, derjenigen Patienten von Beobachtungsbeginn, noch unter Risiko. Dieser Unterschied lässt sich auch in der Kaplan-Meier-Kurve gut erkennen.

Bei einem p-Wert von $p=0,078$, bei einem angenommenen Signifikanzniveau von 5%, ist dieser Unterschied jedoch knapp nicht mehr statistisch signifikant.

5 Diskussion

Diese Dissertationsarbeit hatte das Thema der Etablierung bzw. des Ausbaus eines Vaskulitisregisters am Standort Mainz. Ziel dieses Registers ist es, dieses, primär auf einer retrospektiven Datenerfassung beruhendes Register, in eine prospektive Erfassung zu überführen. Perspektivisch können hieraus dann das Ansprechen von Therapien, Komorbiditäten und damit verbundene Komplikationen regelhaft ausgewertet werden und somit im Rückschluss direkt wieder in der Optimierung der Patientenversorgung eingebracht werden. Die retrospektive Datenerfassung umfasst die Jahre 2005 bis 2019.

5.1 Das Register

Der Stellenwert von Patientenregistern nimmt immer mehr zu. Der Grund hierfür ist zum einen, dass der Bedarf an Daten, welche die Versorgung der Patienten angeht, immer größer wird. Gleichzeitig werden die Ressourcen zur Durchführung klinischer Studien im Gesundheitssystem immer knapper. Zudem werden klinische Studien fast immer mit einem hochselektiven, optimierten Kollektiv durchgeführt, sodass die Informationen aus Registern zur Anwendung von Pharmatherapien oder anderen Behandlungsmethoden unter weniger kontrollierten Bedingungen einen zunehmend höheren Stellenwert einnehmen. Dies nützt unter anderem der Beurteilung von Therapieansprechen und Nebenwirkungen.

Bei einem Register handelt es sich um ein Verzeichnis, welches jedoch sehr unterschiedlich aussehen kann. Es existieren viele Definitionen von Registern. Eine eher offene Definition ist: „Ein Register ist eine möglichst aktive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten aber erweiterbaren Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist“ (93).

Bei unserem dargestellten Register handelt es sich zunächst um ein retrospektiv aufgebautes Verzeichnis, welches jedoch in Zukunft prospektiv und somit aktiv weitergeführt werden soll.

Studien, welche sich aus einem Register heraus entwickeln zählen zu den nicht-interventionellen Beobachtungsstudien.

5.1.1 Vor- und Nachteile von Registern

Register haben viele Vorteile. Sie geben mit steigenden Patientenzahlen eine objektive Sicht auf die Prävalenz der untersuchten Krankheit, sowie andere epidemiologische Daten. Aber auch über die Behandlungsqualität innerhalb der Versorgungsstrukturen lassen sich Aussagen treffen. So kann man z.B. die Wirkungen und Nebenwirkungen einzelner Therapien bewerten und somit den patientenrelevanten therapeutischen Nutzen daraus ziehen.

Aus den gesammelten Daten können Längsschnittstudien generiert werden. Diese Daten sind dann auf der Grundlage des aktuellen medizinischen Wissensstands und unter Alltagsbedingungen entstanden.

Die Erstellung eines Patientenregisters ist vor allem dann ein Vorteil, wenn die Erkrankung sehr selten ist und z.B. für eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zu wenige Probanden zu Verfügung stehen würden. Jedoch kann ein Patientenverzeichnis für die Vorbereitung einer RCT hilfreich sein. Auch wenn eine Studie oder Untersuchung, deren Daten aus einem Register gewonnen wurde, eine geringere Evidenz als eine RCT besitzt, kann sie doch einen großen praktischen Nutzen haben.



Abbildung 37: Vergleich zwischen nicht interventionellen Studien und RCTs (modifiziert nach (94))

Nachteile eines Registers müssen jedoch ebenfalls beachtet werden. Innerhalb eines Registers werden die Daten und Patienten nicht randomisiert. Somit ist der Vergleich

zwischen zwei Gruppen innerhalb einer Datenbank, ohne statistische Anpassung, häufig sehr unterschiedlich. Ein kausaler Zusammenhang für z.B. die Wirkungsweise einer Therapie, kann somit nicht vollständig festgestellt werden. Außerdem werden vorher keine möglichen Confounder bestimmt, die die Ergebnisse verfälschen könnten.

Weiter kritisieren lässt sich der „Selection Bias“. Dadurch, dass die Datenerfassung und Erhebung nicht verblindet ist, ist die Bereitschaft und Motivation der Patienten, aber auch Angestellten der Klinik oder Praxis für die Teilnahme an einem Register z.B. im Vergleich zu RCTs deutlich weniger valide.

Ein weiterer Punkt, den es zu beachten gilt, ist sicher der Schutz der umfangreichen Datenmenge, welche in einer solchen Datenbank gespeichert ist. Dies ist personell und vor allem finanziell sehr aufwändig und somit ist der datenschutzrechtliche Anspruch an die verwendete Datenbank hoch.

5.2 Datenerhebung und -analyse

Die Datenerhebung, ist zum Zeitpunkt dieser Dissertation rein retrospektiv geschehen. Hierbei können nur die Daten eingepflegt werden, die einem auch Vorliegen. Hatte der Patient z.B. erfreulicherweise nur einen milden Verlauf, wurde er nur selten vorstellig in der Klinik. Somit fehlen ggf. wichtige Daten, um den Krankheitsverlauf genauer untersuchen zu können. Teilweise wurden Patienten hauptsächlich in anderen Kliniken behandelt, wie beispielsweise in der Dermatologie. Oder aber auch in Institutionen, die nicht zur Uniklinik Mainz gehören. Diese erhobenen Daten stehen einem ggf. nicht vollständig zu Verfügung. Außerdem standen zu Beginn unseres Registers noch nicht alle Untersuchungsergebnisse digital zur Verfügung. Die Eingabe dieser Daten gestaltete sich dann durchaus mühsam.

Die Grundlage der erhobenen Daten waren meist Arztbriefe und Akteneinträge. Aus diesen konnten wir dann befallene Organsysteme und Symptome herauslesen und daraus den VDI oder BVAS berechnen. Dieser wurde aber nur selten von dem Untersuchenden selbst erhoben, was eine mögliche Fehlerquelle darstellt.

Die retrospektive Datenanalyse und deskriptive Bewertung ist gerade für solch seltene Erkrankungen wie die primär systemischen Vaskulitiden, inklusive all ihrer Unterformen gut geeignet. Mit dem bestehenden Register können nun prospektive

Langzeitbeobachtung gestartet werden, und auch die einzelnen Entitäten isoliert betrachtet werden.

5.3 Heterogenität der Erkrankung

Eine besondere Herausforderung ist, wie bereits erwähnt, die starke Heterogenität unserer Kohorte. Das macht ein Zusammenfassen der Subgruppen und Vergleichen untereinander nur schwer möglich.

Aus diesem Grund soll diese Arbeit vor allem das gesamte Register vorstellen und einen Ausblick in die Zukunft geben.

Wie bereits mit der parallellaufenden Arbeit über die ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden gezeigt, werden in Zukunft die Erkrankungen hauptsächlich separat betrachtet und analysiert. Voraussetzung hierfür ist natürlich, dass die Menge des Patientenkollektivs dies zulässt.

5.4 Diagnosestellung

Wie bereits in den vorgehenden Kapiteln diskutiert, stellt die Diagnosestellung einer primär systemischen Vaskulitis immer noch eine Herausforderung dar. Die Nomenklatur der CHCC stellt ausschließlich ein Gerüst zur Einordnung der Entitäten dar. Leider existieren keine festen Diagnosekriterien, welche die zügige Erstmanifestation erkennen lässt und man somit rasch eine Erstdiagnose stellen kann.

Auch beispielsweise die neu publizierte Leitlinie zum Management der Großgefäßvaskulitiden zeigt lediglich typische Symptome einer Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteriitis auf. Im Verlauf werden Empfehlungen für klinische Untersuchungen, Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und Histopathologie gegeben, ohne sich auf obligate Befunde festzulegen.

Aus diesem Problem entstehen weitere Schwierigkeiten. Durch eine spätere Diagnosestellung wird eine zielgerichtete Therapieeinleitung verzögert. Dadurch kommt es zum Voranschreiten der Organschäden, was zu einem schwerwiegenderen Krankheitsverlauf führt. Beispiele hierfür sind die Bildung von Aneurysmen oder Gefäßverschlüsse, welche zu Erblindungen, oder zerebralen und peripheren Ischämien führen können.

Mit Verbesserung und Beschleunigung der Diagnosestellung könnten Krankheitsverläufe potentiell abgeschwächt werden und Langzeitschäden der Organe minimiert werden.

Auch hierfür kann ein solches Register hilfreich sein. Mit wachsender Patientenzahl können Symptome und Kriterien herausgearbeitet werden, welche für eine Diagnosestellung vorhanden sein müssen, da sie bei einem Großteil der untersuchten Patienten bei Diagnosestellung existierten.

Ein großer Stellenwert wird in Zukunft die wachsende Erkenntnis zu bestimmten diagnostischen Methoden, vor allem der bildgebenden Verfahren einnehmen.

5.5 Therapie

In der weiteren Diskussion möchten wir uns ausschließlich auf die offiziell definierten Großgefäßvaskulitiden beschränken. Grund hierfür ist, dass die Riesenzellerarteriitis (RZA) und Takayasu-Arteriitis (TKA) den Schwerpunkt unseres Patientenkollektives ausgemacht haben.

Die weiteren Entitäten waren nur in sehr kleiner Patientenzahl vertreten. Beispiele hierfür sind die Panarteriitis nodosa mit 2,4%, das Kawasaki-Syndrom mit nur 1,2%, die IgA-Vaskulitis mit 6,6%, die Kryoglobulinämische Vaskulitis mit 2,7%, die primäre zentrale Nervensystem- Vaskulitis mit 1,5% und das Goodpasture-Syndrom mit nur 0,9%. Eine weitere primär systemische Vaskulitis, die in unserer Kohorte einen etwas größeren Anteil hatte, ist die kutane leukozytoklastische Angiitis mit 18,0% am Gesamtkollektivs.

Zur Therapie der kleineren Subgruppen kann man sagen, dass vor allem die zugrundeliegende Grunderkrankung therapiert wurde. Diese werden an diesem Punkt jedoch nicht weiter diskutiert.

5.5.1 Leitlinie zur Behandlung von Großgefäßvaskulitiden

Ein ganz aktueller Punkt in Bezug auf die Therapie einer Großgefäßvaskulitis ist die neu formulierte S2k-Leitlinie über das Management der Großgefäßvaskulitiden.

Seit 2018 existiert eine S1 Leitlinie für die Therapie einer zerebralen Vaskulitis. In dieser werden unter anderem auch die Behandlung von Großgefäßvaskulitiden thematisiert. Sonstige evidenzbasierte Handlungsempfehlungen existierten für den

deutschsprachigen Raum bis zum November 2020 nicht (95).

Die aktuelle Leitlinie berücksichtigt unter anderem die Hinweise der European League Against Rheumatism (EULAR) und deren Empfehlungen zu den jeweiligen Bildgebungen.

Unter den Empfehlungen zur Therapie einer Großgefäßvaskulitis werden zum einen die Standardtherapie mittels Glukokortikoide (GC) thematisiert. Zum anderen werden Möglichkeiten aufgezeigt für eine GC-einsparende Therapie, sowie für die Behandlung eines Rezidivs. Außerdem werden noch weitere supportive Behandlungen angesprochen, aber auch der Umgang mit vaskulären Komplikationen.

Dafür erstellte die Leitliniengruppe einen Behandlungsalgorithmus jeweils für die Riesenzellarteriitis und für die Takayasu-Arteriitis. Diese werden im Folgenden ebenfalls bildhaft dargestellt.

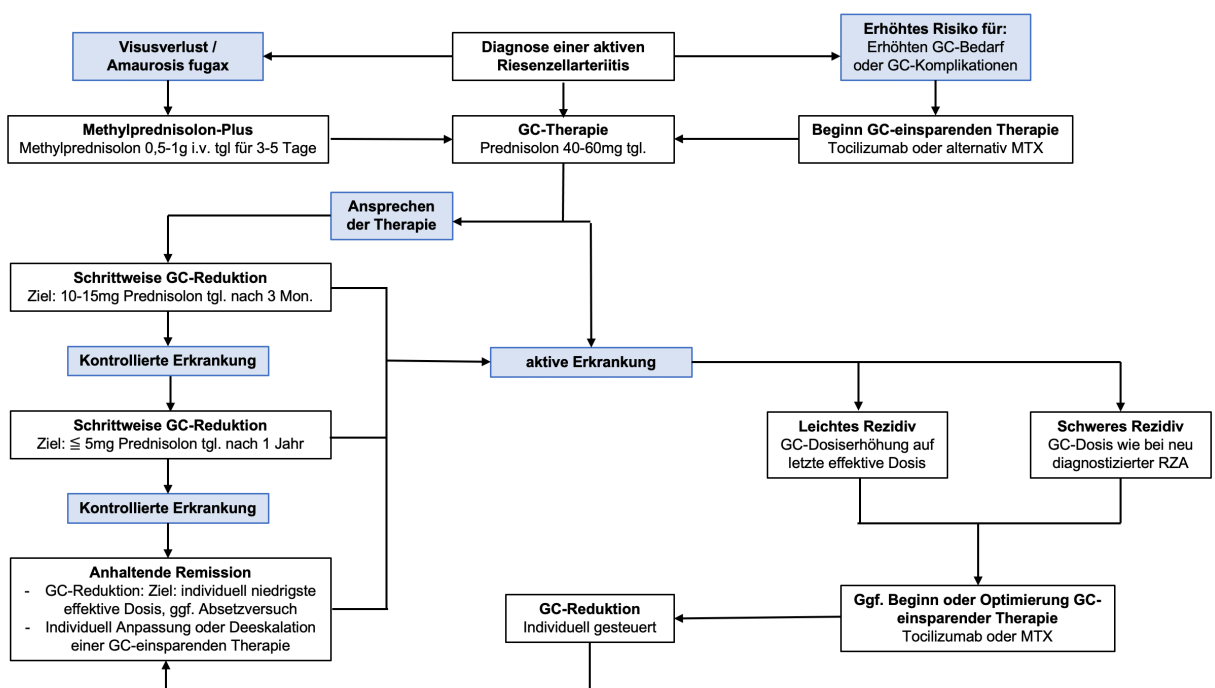


Abbildung 38: Schematische Darstellung der medikamentösen Therapieempfehlung einer Riesenzellarteriitis (RZA). GC Glukokortikoid, MTX Methotrexat, tgl. täglich, mg Milligramm, i.v. intravenös (nach (95))

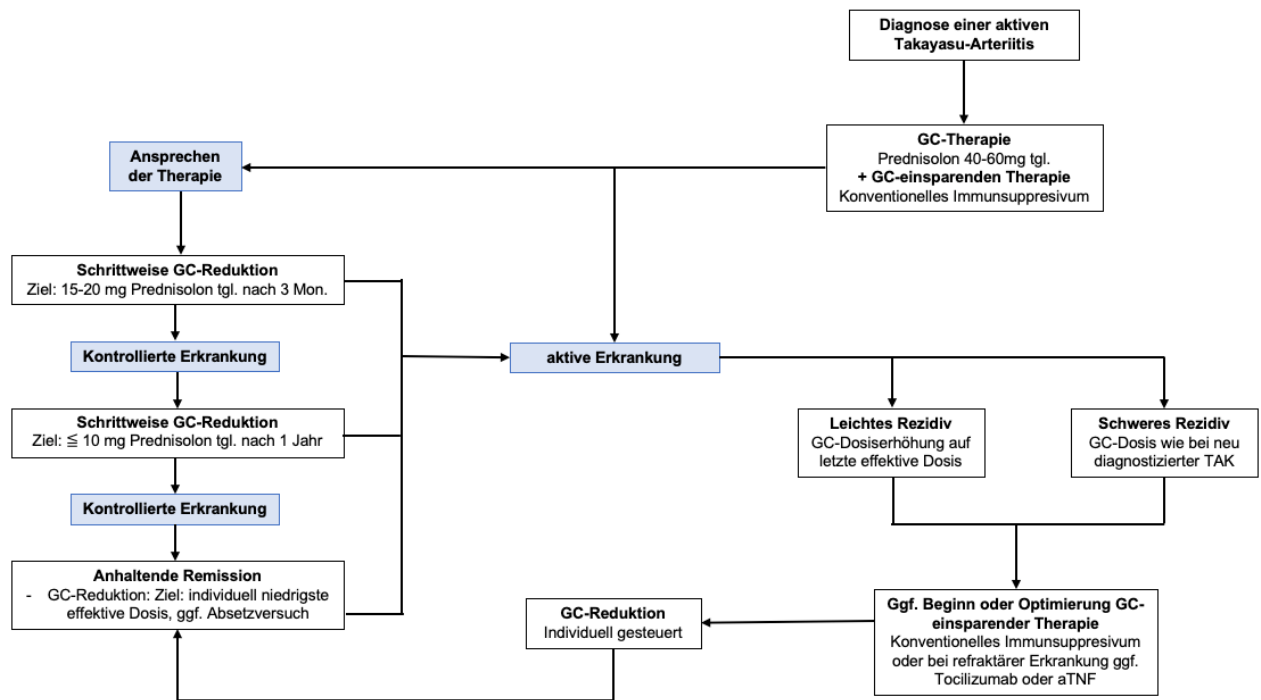


Abbildung 39: Schematische Darstellung der medikamentösen Therapieempfehlung einer Takayasu-Arteritis (TAK). GC Glukokortikoid, aTNF Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonist, tgl. täglich, mg Milligramm (nach (95))

Was für beide Therapieansätze gilt, ist die Induktionstherapie mit hoch dosierten Glukokortikoiden. Die initiale Dosis sollte dabei zwischen 40 und 60 mg pro Tag liegen. Im stabilen Verlauf der Erkrankung, soll diese Dosis schrittweise reduziert werden. Die Leitlinien empfehlen nach einem Jahr bei $\leq 5\text{mg/d}$ (RZA) bzw. $\leq 10\text{mg/d}$ (TKA) Dosierung anzukommen. Im Falle eines Rezidivs soll die Glukokortikoid Dosis erneut gesteigert werden.

Ziel ist es, die individuell niedrigste effektive Glukokortikoiddosierung zu finden und diese bei einem Jahr anhaltende Remission auszuschleichen.

Ein Sonderfall stellt die RZA dar, wenn die Patienten unter einer Amaurosis fugax, also einer plötzlichen Blindheit, oder einem akutem Visusverlust leiden. Dann wird empfohlen einen Steroidstoß von 500-1000 mg täglich für 3 bis 5 Tage intravenös zu verabreichen.

Wenn zu Beginn ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch GC Nebenwirkungen vermutet wird, oder ein Rezidiv nicht ausreichend mittels GC behandelt werden kann, sollen, nach individueller Abwägung, andere Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden. Im Fall der RZA wird hier vor allem das Tocilizumab oder alternativ Methotrexat (MTX) empfohlen. Parallel sollte dann eine zügige Reduktion oder ggf. Beendigung der GC-Therapie abgestrebt werden.

Die TKA soll ebenfalls mittels Tocilizumab oder aber Tumornekrosefaktor-Alpha-Antagonisten (αTNF) behandelt werden.

Die Leitlinie geht weiterhin auf den Umgang mit Rezidiven ein. Wichtig hierfür ist das vorherrschende Aktivitätsstadium. Die einzelnen definierten Aktivitätsstadien, welche von der EULAR 2018 definiert wurden, werden im Kapitel 2.6.1 in einer Tabelle genauer präsentiert.

Schwere Rezidive sollen durch eine Intensivierung der bestehenden GC-Therapie bzw. durch eine erneute GC-Therapie behandelt werden. Bei leichten Rezidiven soll die GC-Dosis wieder auf die zuletzt wirksame Dosierung erhöht werden. GC-sparende Medikamente wie Tocilizumab oder MTX soll spätestens an diesem Punkt begonnen, oder weiter angepasst werden.

Supportive Therapien wie Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und Statine, sollen laut den neuesten Empfehlungen nicht bei jedem Patienten eingesetzt werden. Wenn hierfür jedoch eine klare Indikation besteht, dürfen sie hingegen verabreicht werden.

Vaskuläre Komplikationen sollen laut der Leitlinie von einem interdisziplinären Gefäßteam betreut werden. Müssen operative oder endovaskuläre Eingriffe durchgeführt werden, wird empfohlen, dies zum Zeitpunkt einer Remission durchzuführen. Während des Eingriffs soll Material gewonnen werden, für eine spätere histopathologische Untersuchung.

5.5.2 Therapiekonzept unserer Großgefäßvaskulitiden im Vergleich zu den Leitlinien

Im Vergleich zu den Empfehlungen der S2k-Leitlinie, wurden unsere Patienten ebenfalls schon zu Beginn mit hoch dosierten Glukokortikoiden behandelt. Jedoch fällt auf, dass im Median unser Kollektiv mit einer geringeren Dosis behandelt wurde. Im Median werden unsere Patienten, innerhalb der ersten 3 Monate mit ca. 30 mg pro Tag behandelt. Diese Dosis wird im Verlauf auf meist unter 10mg/d gesenkt und konnte auch dort gehalten werden. So wird es auch in den neuesten Empfehlungen vorgeschlagen. Jedoch beträgt im Median die Steroiddosis nach einem Jahr noch mehr als 10mg/d, was im Fall der RZA sowie der TKA noch zu hoch ist. Auch konnte eine leichte Dosiszunahme im späteren Verlauf festgestellt werden. Dies erklärt sich durch die einzelnen Rezidive, welche, wie in der Leitlinie ebenfalls empfohlen, mit

erneuter Glukokortikoid Dosissteigerung entgegengewirkt wurde.

Unser Kollektiv wurde zur Induktionstherapie hauptsächlich mit Cyclophosphamid und Rituximab behandelt. Als Erhaltungstherapie waren vor allem Azathioprin und Methotrexat die Medikamente der Wahl.

Im Vergleich zu der Leitlinie wurde kein Patient mit Tocilizumab behandelt. Zu dem bei uns verordneten Rituximab, findet man in der Leitlinie keine Aussage. Dies ist am wahrscheinlichsten darauf zurückzuführen, dass Tocilizumab als Therapieoption erst in den letzten 2 Jahren zur Behandlung der Großgefäßvaskulitis eingeführt wurde. Zuvor war die Gabe nur im Rahmen von klinischen Studien möglich.

5.5.3 Mögliche Gründe für Therapieunterschiede

Ein ausschlaggebender Punkt für die Unterschiede innerhalb der Therapieempfehlung und die Behandlung unseres Patientenkollektivs ist sicher, dass die aktuellen Leitlinien erst im November 2020 veröffentlicht wurde. Zu dieser Zeit waren die Daten für diese Arbeit bereits ausgewertet. Die untersuchten Patienten wurden somit nicht nach den neuesten Empfehlungen behandelt. Außerdem gab es davor keine einheitlichen Empfehlungen für die Behandlung von Großgefäßvaskulitiden.

Auffällig ist, dass der Behandlungsplan der Glukokortikoide nur in wenigen Punkten von den Empfehlungen abweicht. Dies ist sicher der jahrelangen Erfahrung für diese Medikamentenklasse innerhalb der rheumatologischen Ambulanz geschuldet. In einer folgenden Auswertung, ausschließlich der Großgefäßvaskulitiden, kann dies sicher nochmals genauer untersucht werden.

Für die weiteren immunsuppressiv wirkenden Medikamente lassen sich weitere Gründe anbringen.

Bei Tocilizumab handelt es sich um einen humanisierten, monoklonalen Antikörper, welcher sich gegen den Interleukin-6 Rezeptor wendet. Interleukin-6 ist ein Zytokin welches im Rahmen einer Entzündungsreaktion vermehrt gebildet wird und diese reguliert. Für die RZA ist Tocilizumab seit Mai 2017 in den USA zugelassen.

Der Grund, warum dieses Medikament bei unserem Kollektiv nicht für die Behandlung einer RZA eingesetzt wurde ist, dass es sich noch um ein sehr neues Medikament handelt. Für die Zukunft wird es sicher auch in unserem Kollektiv eine

Rolle spielen.

Ein ähnlicher Grund gilt für den Tumornekrosefaktor-Alpha-Antagonisten. Beispiele hierfür sind Infliximab oder Adalimumab. In unserem Kollektiv wurde kein Patient, welcher an einer Takayasu-Arteriitis erkrankt ist, mit einem aTNF behandelt. Bei dem Tumornekrosefaktor handelt es sich um einen Signalstoff, welcher bei der Steuerung der Immunreaktion, aber auch der Zellaktivität beteiligt ist. Sie werden zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt und haben noch weitere Wirkungen, wie beispielsweise die Beeinflussung des Fettstoffwechsels, der Blutgerinnung oder aber auch Funktionen des Endothels. Auch diese Medikamentenklasse wird sicher in zukünftigen Behandlungen häufiger eingesetzt werden.

Für die älteren Vertretern der Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin und Cyclophosphamid gilt, dass unser Kollektiv, wie auch empfohlen, damit behandelt wird.

Zusätzlich wird ein großer Teil der Patienten mittels Rituximab behandelt. Hierbei handelt es sich, wie bei Tocilizumab, um einen monoklonalen Antikörper. Dieser richtet sich jedoch gegen CD20, welches ein Oberflächenmolekül bestimmter Zellen ist. Außerhalb der Tumorbehandlung wird es vor allem zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, aber auch bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischen Polyangiitis. Diese beiden Vaskulitisformen zählen zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

5.6 Ausblick

Wie bereits erwähnt ist das Ziel unserer Arbeit die zukünftige prospektive Weiterführung des Registers. Hierbei kann dann gut auf Neuerungen, vor allem im Bereich Diagnostik und Therapie, eingegangen werden und fehlende Daten unkompliziert vervollständigt werden.

Außerdem sollte das Register um weitere Parameter ergänzt werden. Beispiele hierfür wären der Ausbildungsstand der Patienten, berufliche Tätigkeit, Familienstand, Fragebögen zur Lebensqualität und zur körperlichen Aktivität. Sicher wäre es auch interessant, die psychosomatische Belastung einer solchen chronischen Erkrankung zu untersuchen.

Ein weiteres klares Ziel ist die Betrachtung der einzelnen Entitäten, welche vor allem mit zunehmender repräsentativer Patientenzahl auf neue Erkenntnisse, vor allem in Bezug auf die Behandlung und Outcome der Erkrankungen, hoffen lässt.

Eine direkte Aufgabe für uns wird es sein, eine Anpassung der Datenbank in Bezug auf die neusten Therapiestandards durchzuführen, damit die Patienten prospektiv und leitliniengetreu behandelt werden und ihre Daten auch so in die Datenbank eingepflegt werden können.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Ziel dieser Arbeit die Weiterführung des seit 2005 bestehenden Vaskulitis-Registers der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz war. Die Daten wurden standardisiert, retrospektiv eingepflegt und analysiert, sowie die etstandenen Ergebnisse mit der aktuellen Literatur verglichen.

Im Laufe dieser Arbeit stellte die Heterogenität der Erkrankungen eine besondere Herausforderung dar. Das Vergleichen der unterschiedlichen Entitäten gestaltete sich somit schwierig. Auch die Analyse der statistischen Ergebnisse waren nur gering auf einzelne Erkrankungen übertragbar.

In der Zusammenschau der hier diskutierten Ergebnisse lässt sich jedoch sagen, dass die Therapie der Großgefäßvaskulitiden in der rheumatologischen Ambulanz der Uniklinik Mainz auch in der Vergangenheit, sehr vergleichbar mit der empfohlenen Therapie durch die neue Sk2-Leitlinie ist. Ein Erfolg hierbei war sicher die resultierende Anpassung der Datenbank an neue Leitlinien und Ergänzung noch fehlender Parameter.

486 Patienten konnten über einen längeren, aussagekräftigen Zeitraum verfolgt und die relevanten Daten gespeichert werden. Innerhalb dieser Dissertation wurden die wichtigsten Aspekte beleuchtet, jedoch längst nicht alle verfügbaren Auswertungen analysiert.

Man kann ganz klar sagen, dass das angestrebte Ziel dieses Register weiter auszubauen und repräsentative Daten in einer Datenbank zu sichern mit großem Erfolg erreicht wurde. Das Mainzer Vaskulitis Register ist nun auf einem aktuellen Stand und wird von einem Kollegen schon prospektiv weitergeführt. Dies lässt nun viele zukünftige Untersuchungen und speziellere Analysen zu.

In einem ersten Schritt konnte aus den gewonnenen Daten bereits die erste Analyse über ein kleineres Kollektiv der ANCA-assoziierten Vaskulitiden gemacht werden. Die dort entstandene Promotion zeigt eine Möglichkeit für weiter zukünftige Untersuchungen.

Wir hoffen, dass wir mit unserer Arbeit auch einen Beitrag für die zukünftige Verbesserung der Therapie und Diagnostik für die Patienten, die an einer primären systemischen Vaskulitis erkrankt sind, leisten können.

7 Literaturverzeichnis

1. Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. Stable incidence of systemic vasculitides in schleswig-holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(19):355-61.
2. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis—What Do We Have to Know? A Review of Literature. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2018;17(4):218-26.
3. Sunderkötter C. Vaskulitis und Vaskulopathien. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1-44.
4. Holl-Ulrich K, Noack F, Feller A. Vaskulitis: Histopathologie und Differentialdiagnose. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009;68(4):320-8.
5. Watts RA, Scott DGI. 1 Classification and epidemiology of the vasculitides. *Baillière's Clinical Rheumatology*. 1997;11(2):191-217.
6. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson EL. Wegener's granulomatosis. *The Lancet*. 2006;367(9519):1362-6.
7. Scott DGI, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013;17(5):607-10.
8. De Groot K, Reinhold-Keller E. Wegener-Granulomatose und mikroskopische Polyangiitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009;68(1):49-64.
9. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol*. 1954;58(6):533-53.
10. Böhm M, Fabel H. Das Churg-Strauss-Syndrom. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1985;110(06):227-31.
11. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):606.
12. Wiesner O, Haubitz M. Granulomatöse ANCA-assoziierte Vaskulitiden. *Der Pneumologe*. 2008;5(5):308-19.
13. Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;65(1):1-11.
14. Weinmann-Menke J. Vaskulitiden—Von der Diagnose zur Therapie. *Lege artis-Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*. 2014;4(05):310-7.
15. Holl-Ulrich K. Vaskulitis: Neue Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014;73(9):823-35.
16. Puchner RJ. Systemische Vaskulitiden. In: Puchner RJ, editor. *Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen—mit Fallbeispielen* 2017. p. 111-31.
17. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Introduction. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1065-7.
18. Jennette JC, Falk RJ. Small-Vessel Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(21):1512-23.

19. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(2):187-92.
20. Bruce IN, Bell AL. A comparison of two nomenclature systems for primary systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(4):453-8.
21. Watts RA, Jolliffe VA, Carruthers DM, Lockwood M, Scott DG. Effect of classification on the incidence of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(7):1208-12.
22. Gross WL. Primär systemische Vaskulitiden Teil I: Allgemeine Übersicht. *Der Internist*. 1999;40(7):779-94.
23. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. 2005;7(4):270-5.
24. Sharma P, Sharma S, Baltaro R, Hurley J. Systemic vasculitis. *American family physician*. 2011;83(5):556-65.
25. Watts R, Lane S, Scott D, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay M, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(12):1156-7.
26. Watts R, Lane S, Mooney J, Scott D, editors. Primary systemic vasculitis- Unchanged incidence over 15 years. Joint Meeting of the British-Society-for-Rheumatology/Deutsche-Gesellschaft-fur-Rheumatologie and Spring Meeting of the British-Health-Professionals-in-Rheumatology; 2005.
27. Reinhold - Keller E, Herlyn K, Wagner - Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Care & Research*. 2005;53(1):93-9.
28. Gonzalez - Gay MA, Garcia - Porrua 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 Care & Research*. 2003;49(3):388-93.
29. Reinhold - Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter H, Raspe H, Gross W. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology*. 2000;39(12):1396-402.
30. Mohammad A, Jacobsson L, Segelmark M, Sturfelt G. Prevalence of small vessel vasculitis in Southern Sweden—preliminary report. *Kidney Blood Press Res*. 2003;26(4):251-2.
31. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé 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 Care & Research*. 2004;51(1):92-9.
32. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology*. 2011;50(10):1916-20.
33. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DG, MacGregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*. 2012;51(5):926-31.

34. Gatenby PA, Lucas RM, Engelsen O, Ponsonby AL, Clements M. Antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitides: Could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1417-24.
35. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, Oyama A, Hashimoto K, Kawamura T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA–related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *American journal of kidney diseases*. 2000;35(5):889-95.
36. Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(1):302-7.
37. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis?: A case–control study. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(3):814-23.
38. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenese der Vaskulitis mittlerer und großer Gefäße. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2009;68(2):100-7.
39. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium-and large-vessel vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(2):160-9.
40. Weyand CM, Ma-Krupa W, Goronzy JJ. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoimmunity reviews*. 2004;3(1):46-53.
41. Bobryshev YV. Dendritic cells and their involvement in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2000;11(5):511-7.
42. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*. 2008;118(12):1276.
43. Dejaco C, Wagner A. Ätiologie und Pathogenese der Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteritis. *Aktuelle Rheumatologie*. 2014;39(04):256-60.
44. Ciccia F, Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Croci S, Cavazza A, et al. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(7):675-83.
45. Ma-Krupa W, Kwan M, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors in giant cell arteritis. *Clinical Immunology*. 2005;115(1):38-46.
46. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O, Gröschel S, Bernardino R, Goronzy JJ. Vascular dendritic cells in giant cell arteritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1062(1):195-208.
47. Krupa WM, Dewan M, Jeon M-S, Kurtin PJ, Younge BR, Goronzy JJ, et al. Trapping of misdirected dendritic cells in the granulomatous lesions of giant cell arteritis. *The American journal of pathology*. 2002;161(5):1815-23.
48. Brack A, Geisler A, Martinez-Taboada VM, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Molecular Medicine*. 1997;3(8):530-43.
49. Weyand CM, Schönberger J, Oppitz U, Hunder N, Hicok KC, Goronzy J. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *The Journal of experimental medicine*. 1994;179(3):951-60.
50. Wagner AD, Björnsson J, Bartley GB, Goronzy JJ, Weyand CM. Interferon-

gamma-producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *The American journal of pathology*. 1996;148(6):1925.

51. Rittner HL, Hafner V, Klimiuk PA, Szweda LI, Goronzy JJ, Weyand CM. Aldose reductase functions as a detoxification system for lipid peroxidation products in vasculitis. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(7):1007-13.
52. Rittner HL, Kaiser M, Brack A, Szweda LI, Goronzy JrJ, Weyand CM. Tissue-destructive macrophages in giant cell arteritis. *Circulation research*. 1999;84(9):1050-8.
53. Chatelain D, Duhaut P, Loire R, Bosshard S, Pellet H, Piette JC, et al. Small - vessel vasculitis surrounding an uninflamed temporal artery: a new diagnostic criterion for polymyalgia rheumatica? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(8):2565-73.
54. Helweg - Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2002;41(4):445-9.
55. Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. *La Presse Médicale*. 2012;41(10):996-1003.
56. Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby M, Mahr A, Servettaz A, Guillevin L, et al. Pathogenesis of primary systemic vasculitides (I): ANCA-positive vasculitides. *Presse medicale (Paris, France)*. 2005;34(14):1013-22.
57. Guillevin L, Durand - Gasselien B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty - five patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(3):421-30.
58. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome. *Annals of internal medicine*. 2005;143(9):632-8.
59. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg - Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(9):2926-35.
60. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(4):226-34.
61. Gross WL. Primär systemische Vaskulitiden Teil III: Pathogenese und Therapie. *Der Internist*. 1999;40(11):1194-215.
62. Weyand CM, Goronzy JJ. Vasculitides. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. New York, NY: Springer New York; 2008. p. 398-450.
63. Lamprecht P. New pathogenetic aspects in primary systemic vasculitides. *Der Internist*. 2009;50(3):291-7.
64. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):19-30.
65. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical*

Rheumatology. 2009;23(3):445-53.

66. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloy JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine*. 2007;86(2):61-8.
67. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Incidence of Wegener's granulomatosis in Finland 1981-2000. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2008;26(3):S81.
68. Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(11):866-73.
69. Roggenbuck D, Buettner T, Hoffmann L, Schmechta H, Reinhold D, Conrad K. High-sensitivity detection of autoantibodies against proteinase-3 by a novel third-generation enzyme-linked immunosorbent assay. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173(1):41.
70. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(7):686-90.
71. Espinola - Zavaleta N, Soto ME, Bauk L, Miguel Casanova J, Keirns C, Vanzzini NA, et al. Coronary reserve in Takayasu's arteritis: transesophageal echocardiographic analysis. *Echocardiography: A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*. 2005;22(7):593-8.
72. Nataraja A, Mukhtyar C, Hellmich B, Langford C, Luqmani R. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21(4):713-32.
73. Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(1):80-5.
74. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007;46(10):1615-6.
75. Yazici Y. Systemic vasculitis treatment and monitoring update, 2008. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2008;66(3):228.
76. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(8):2461-9.
77. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, De Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. 2007.
78. Chan M, Luqmani R. Pharmacotherapy of vasculitis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009;10(8):1273-89.
79. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*.

2013;84(2):397-402.

80. Löffler C, Hellmich B. PEXIVAS – Der Todesstoß für den Plasmaaustausch bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis? Zeitschrift für Rheumatologie. 2020;79(9):910-1.
81. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Zeitschrift für Rheumatologie. 2017;76(3):77-104.
82. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(7):2180-8.
83. Trial WGEW. Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. New England Journal of Medicine. 2005;352(4):351-61.
84. Stegeman CA. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis: is the glass half full or half empty? The Journal of rheumatology. 2005;32(11):2075-7.
85. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD, Tullus K, Sills J, Cleary G, et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. Rheumatology. 2009;48(8):978-86.
86. Langford CA. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapies for the vasculitic diseases. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2008;4(7):364-70.
87. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. New England Journal of Medicine. 2010;363(3):211-20.
88. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. New England Journal of Medicine. 2010;363(3):221-32.
89. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Kapitel XIII Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99) 2020 [Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-m30-m36.htm>].
90. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Kapitel III Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems (D50-D90) Koagulopathien, Purpura und sonstige hämorrhagische Diathesen (D65-D69) 2020 [Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-d65-d69.htm>].
91. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Kapitel III Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems (D50-D90) Bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems (D80-D90) 2020 [Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-d80-d90.htm>].
92. Herold G. Innere Medizin 2020: De Gruyter; 2020.
93. Müller D, Augustin M, Banik N, Baumann W, Bestehorn K, Kieschke J, et al. Memorandum Register für die Versorgungsforschung. Das Gesundheitswesen. 2010;72(11):824-39.

94. Debus ES, Heyer K, Rustenbach SJ, Spehr T, Augustin M. Registerforschung in der Gefäßmedizin. *Gefäßchirurgie*. 2012;17(4):240-7.
95. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgereit F, et al. S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020;79(3):67-95.
96. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1122-8.
97. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1129-34.
98. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch - Schönlein purpura. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1114-21.
99. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1108-13.
100. Lightfoot Jr RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1088-93.
101. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg - Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1094-100.
102. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1101-7.
103. European Vasculitis Society. Disease scoring o.J. [Available from: <https://vasculitis.org/disease-scoring/>].

8 Anhang

8.1 CHCC-Kriterien

Tabelle 10: Namen und Definitionen der primär systemischen Vaskulitiden der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012 (nach (13-15))

Name	Definition
Großgefäßvaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> Vaskulitis die öfter als andere Vaskulitiden große Gefäße befällt Große Gefäße sind die Aorta und ihre Hauptäste. Arterien jeder Größe können befallen sein.
1. Takayasu-Arteriitis	<ul style="list-style-type: none"> Arteriitis, oft granulomatös, die vorwiegend die Aorta und/oder ihre Hauptäste befällt Beginn in der Regel bei Patienten unter dem 50. Lebensjahr
2. Riesenzellarteriitis (RZA)	<ul style="list-style-type: none"> Arteriitis, oft granulomatös, die meist die Aorta und/oder ihre Hauptäste befällt, mit Prädilektion der Äste der A. carotis und A. vertebralis Oft mit Befall der A. temporalis Beginn in der Regel bei Patienten über dem 50. Lebensjahr Oft mit Polymyalgia rheumatica assoziiert
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> Vaskulitis, die vorwiegend mittelgroße Arterien befällt (definiert als Hauptviszeralarterien und ihre Äste) Arterien jeder Größe können betroffen sein Häufig inflammatorische Aneurysmen und Stenosen
1. Polyarteriitis nodosa (PAN)	<ul style="list-style-type: none"> Nekrotisierende Arteriitis mittelgroßer oder kleiner Arterien ohne Glomerulonephritis und ohne Vaskulitis von Arteriolen, Kapillaren oder Venolen Nicht mit ANCA assoziiert
2. Kawasaki-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> Arteriitis, die mit dem mukokutanen Lymphknotensyndrom assoziiert ist, vorwiegend mit Befall mittelgroßer und kleiner Arterien Koronararterien sind oft betroffen. Aorta und große Arterien können befallen sein Tritt in der Regel bei Säuglingen und Kleinkindern auf
Kleingefäßvaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> Vaskulitis, die vorwiegend kleine Gefäße betrifft, definiert als kleine intraparenchymale Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen Mittelgroße Arterien und Venen können betroffen sein
1. ANCA-assoziierte Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> Nekrotisierende Vaskulitis, mit wenigen oder fehlenden Immunkomplexen, vorwiegend mit Befall kleiner Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien) Assoziiert mit MPO-ANCA oder PR3-ANCA Nicht alle Patienten haben ANCA. Der ANCA-Typ wird vorangestellt, z. B. PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANCA-

	negativ
1.1. Mikroskopische Polyangiitis	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrotisierende Vaskulitis, mit wenigen oder fehlenden Immunkomplexen, vorwiegend mit Befall kleiner Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen) • Nekrotisierende Arteriitis kleiner und mittelgroßer Arterien kann auftreten • Sehr häufig nekrotisierende Glomerulonephritis • Häufig pulmonale Kapillaritis • Keine granulomatöse Entzündung
1.2. Granulomatose mit Polyangiitis	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrotisierende granulomatöse Entzündung, in der Regel mit Befall des oberen und unteren Respirationstraktes • Nekrotisierende Vaskulitis, die vorwiegend kleine bis mittelgroße Gefäße befällt (z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien und Venen) • Häufig nekrotisierende Glomerulonephritis
1.3. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung, oft mit Befall des Respirationstraktes • Nekrotisierende Vaskulitis vorwiegend in kleinen bis mittelgroßen Gefäßen, assoziiert mit Asthma und Eosinophilie • ANCA sind häufiger bei Patienten mit Glomerulonephritis
2. Immunkomplexvaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis mit mäßigen bis reichlichen Gefäßwandablagerungen von Immunglobulin und/oder Komplementkomponenten • Vorwiegend kleine Gefäße befallend (d. h. Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien) • Häufig nekrotisierende Glomerulonephritis
2.1. Anti-GBM-Krankheit	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis, die glomeruläre Kapillaren, pulmonale Kapillaren oder beide befällt • Basalmembranablagerungen von Antibasalmembranautoantikörpern • Lungenbeteiligung führt zu pulmonaler Hämorrhagie • Nierenbeteiligung verursacht nekrotisierende Glomerulonephritis mit Halbmondbildung
2.2. Kryoglobulinämische Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis mit Kryoglobulinimmunkomplexen, die Kleingefäße betreffen (vorwiegend Kapillaren, Venolen oder Arteriolen) • Assoziiert mit Kryoglobulinen im Serum • Haut, Glomeruli und periphere Nerven sind oft betroffen
2.3. IgA-Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis mit IgA1-dominanten Immunkomplexen • Befällt Kleingefäße (vorwiegend Kapillaren, Venolen oder Arteriolen) • Oft mit Beteiligung von Haut und Gastrointestinaltrakt • Verursacht häufig Arthritis • Eine mit IgA-Nephropathie identische

	Glomerulonephritis kann auftreten
2.4. Hypokomplementämische Urtikariavaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis mit Urtikaria und Hypokomplementämie • Befällt Kleingefäße (vorwiegend Kapillaren, Venolen oder Arteriolen) • Assoziiert mit Anti-C1q-Antikörpern • Glomerulonephritis, Arthritis, obstruktive Lungenerkrankung und Entzündungen des Auges treten häufig auf
Vaskulitis variabler Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis ohne prädominanten Gefäßtyp, die Gefäße jeder Größe (klein, mittel, groß) und jeden Typs befallen kann (Arterien, Venen, Kapillaren)
1. Morbus Behçet	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis bei Patienten mit Morbus Behçet, die Arterien oder Venen befallen kann • Morbus Behçet ist charakterisiert durch rezidivierende orale und/oder genitale Aphthen, begleitet von entzündlichen Veränderungen (kutan, okulär, artikulär, gastrointestinal und/oder im ZNS) • Kleingefäßvaskulitis, Thrombangiitis, Thrombosen, Arteriitis und arterielle Aneurysmen können auftreten
2. Cogan-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis bei Patienten mit Cogan-Syndrom • Cogan-Syndrom ist charakterisiert durch Entzündungen des Auges, einschließlich interstitieller Keratitis, Uveitis und Episkleritis, sowie Innenohrerkrankungen, einschließlich Innenohrschwerhörigkeit und vestibulärer Funktionsstörungen • Die vaskulitischen Manifestationen können Arteriitis umfassen (mit Befall kleiner, mittelgroßer oder großer Arterien), Aortitis, Aortenaneurysmen oder Valvulitis der Aorten- und Mitralklappe
Einzelorganvaskulitis <ol style="list-style-type: none"> 1. Kutane leukozytoklastische Angiitis 2. Kutane Arteriitis 3. Primäre zentrale Nervensystem-Vaskulitis 4. Isolierte Aortitis 5. andere 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis in Arterien oder Venen jeder Größe in einem einzelnen Organ ohne Hinweise, dass es sich um eine limitierte Form einer systemischen Vaskulitis handelt • Organ und betroffener Gefäßtyp sollten im Namen enthalten sein • Die Verteilung der Vaskulitis innerhalb des Organs kann unifokal oder multifokal (diffus) sein • Einige Patienten mit dieser Diagnose werden zusätzliche Krankheitszeichen entwickeln, die eine Reklassifikation als systemische Vaskulitis erfordern (z. B. kutane Arteriitis, die später zur systemischen Polyarteriitis nodosa führt, etc.)

Tabelle 11: Namen und Definitionen der sekundär systemischen Vaskulitiden der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012 (nach (13-15))

Name	Definition
<p>Vaskulitis assoziiert mit Systemerkrankungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus Vaskulitis 2. Rheumatoide Vaskulitis 3. Sarkoide Vaskulitis 4. andere 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis, die assoziiert mit bzw. als Folge einer Systemerkrankung auftritt • Der Name bzw. die Diagnose der Systemerkrankung sollte der Vaskulitis vorangestellt werden
<p>Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Syphilis-assoziierte Vaskulitis 2. Hepatitis-C-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis 3. Hepatitis-B-assoziierte Vaskulitis 4. Medikamenten assoziierte Immunkomplexvaskulitis 5. Medikamenten-induzierte antineutrophile zytoplasmatische-Antikörper (ANCA) assoziierte Vaskulitis 6. Tumor-assoziierte Vaskulitis 7. andere 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis, die wahrscheinlich mit einer spezifischen Ätiologie assoziiert ist • Die Assoziation sollte dem Namen vorangestellt werden

8.2 ACR-Kriterien

8.2.1 ACR criteria for the classification of Giant Cell Arteritis from Hunder

Tabelle 12: ACR criteria for the classification of Giant Cell Arteritis from Hunder (nach (96))

Criterion	Definition
1 Age at onset > 50 years	Development of symptoms or findings beginning aged 50 years or older.
2 New headache	New onset of, or new type of, localized pains in the head.
3 Temporal artery abnormality	Temporal artery tenderness to palpation or decreased pulsation, unrelated to atherosclerosis of cervical arteries
4 Increase ESR	ESR > 50mm/h by Westergren method
5 Abnormal artery biopsy	Biopsy specimen with artery showing Vasculitis characterized by a predominance of mononuclear infiltration or granulomatous inflammation
Note for purposes of classification a patient shall be said to have giant cell arteritis if at least 3 of these 5 criteria are present. The presence of any 3 or more criteria yields a sensitivity of 93.5% and specificity of 91.2%.	

8.2.2 ACR Classification criteria for Takayasu's arteritis from Arend

Tabelle 13: ACR Classification criteria for Takayasu's arteritis from Arend (nach (97))

Criterion	Definition
1 Age < 40 years old	Development of symptoms or signs related to Takayasu's arteritis at age < 40 years.
2 Claudicatio of extremities	Development and worsening of fatigue and discomfort in muscles of one or more extremity while in use, especially the upper extremities
3 Decreased brachial arterial pulse	Decreased pulsation of one or both brachial arteries
4 BP difference > 10 mmHg	Difference of > 10mmHG in systolic blood pressure between arms
5 Bruit over subclavian arteries or aorta	Bruit audible on auscultation over one or both subclavian arteries or abdominal aorta
6 Arteriogram abnormality	Arteriographic narrowing or occlusion of the entire aorta, its proximal branches, or large arteries in the proximal upper or lower

	extremities, not due to atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, or similar causes; changes usually focal or segmental
Note for purposes of classification a patient shall be said to have Takayasu's arteritis if at least 3 of these 6 criteria are present. The presence of any 3 or more criteria yields a sensitivity of 90.5% and specificity of 97.8%.	

8.2.3 ACR Classification criteria for Henoch-Schönlein purpura from Mills

Tabelle 14: ACR Classification criteria for Henoch-Schönlein purpura from Mills (nach (98))

Criterion	Definition
1 Palpable purpura	Slightly elevated purpuric rash over one or more areas of the skin not related to thrombocytopenia
2 Bowel angina	Diffuse abdominal pain worse after meals, or bowel ischaemia, usually bloody diarrhoea
3 Age at onset < 20 years	Development of first symptoms at age 20 years or less
4 Wall granulocytes on biopsy	Histological changes showing granulocytes in the walls of arteries or venules
Note for purposes of classification a patient shall be said to have Henoch Schönlein purpura if at least 2 of these 4 criteria are present. The presence of any 2 or more criteria yields a sensitivity of 87.1% and specificity of 87.7%	

8.2.4 ACR Classification criteria for hypersensitivity vasculitis from Calabrese

Tabelle 15: ACR Classification criteria for hypersensitivity vasculitis from Calabrese (nach (99))

Criterion	Definition
1 Age at disease onset > 16 years	Development of symptoms age > 16 years
2 Medication at disease onset	Medication was taken at the onset of symptoms that may have been a precipitating factor
3 Palpable purpura	Slightly elevated purpuric rash over one or more areas of the skin, does not blanch with pressure and is not related to thrombocytopenia
4 Maculopapular rash	Flat and raised lesions of various sizes over one or more areas of the skin
5 Biopsy including arteriole and venule	Histologic changes showing granulocytes in a perivascular or extravascular location

Note for purposes of classification a patient shall be said to have hypersensitivity vasculitis if at least 3 of these 5 criteria are present. The presence of any 3 or more criteria yields a sensitivity of 71.0% and specificity of 83.9%

8.2.5 ACR Classification criteria for the classification of polyarteriits nodosa from Lightfoot

Tabelle 16: ACR Classification criteria for the classification of polyarteriits nodosa from Lightfoot (nach (100))

Criterion	Definition
1 Weight loss	Loss of 4kg or more of body weight since the illness began, not due to dieting or other factors
2 Livedo reticularis	Mottled reticular pattern over the skin of portions of the extremities or torso
3 Testicular pain or tenderness	Pain or tenderness of the testicles, not due to infection, trauma, or other causes
4 Myalgias, weakness, or leg tenderness	Diffuse myalgias (excluding shoulder or hip girdle) or weakness of muscles or tenderness of leg muscles
5 Mononeuropathy or polyneuropathy	Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathies or polyneuropathy
6 Diastolic BP > 90mmHg	Development of hypertension with diastolic BP > 90mmHg
7 Elevated blood urea or creatinine	Elevated BUN > 40 mg/dl or creatinine 1.5 mg/dl, not due to dehydration or obstruction
8 Hepatitis B virus	Presence of hepatitis B surface antigen or antibody in serum
9 Arteriographic abnormality	Arteriogram showing aneurysms or occlusion of the visceral arteries, not due to arteriosclerosis, fibromuscular dysplasia or other non-inflammatory causes
10 Biopsy of small or medium sized artery containing PMN	Histologic changes showing the presence of granulocytes or granulocytes and mononuclear leucocytes in the artery wall
<p>Note for purposes of classification a patient shall be said to have polyarteritis nodosa if at least 3 of these 10 criteria are present. The presence of any 3 or more criteria yields a sensitivity of 82.2% and specificity of 86.6%</p>	

8.2.6 ACR Classification criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome from Masi

Tabelle 17: ACR Classification criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome from Masi (nach (101))

Criterion	Definition
1 Asthma	History of wheezing or diffuse high pitched rales on expiration
2 Eosinophilia	Eosinophilia >10% on white cell differential count
3 Mononeuropathy or polyneuropathy	Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy (i.e.glove/stocking distribution) attributable to systemic vasculitis
4 Pulmonary infiltrates, non fixed	Migratory or transient pulmonary infiltrates on radiographs (not including fixed infiltrates), attributable to a systemic vasculitis
5 Paranasal sinus abnormality	History of acute or chronic paranasal sinus pain or tenderness or radiographic opacification of the paranasal sinuses
6 Extravascular eosinophils	Biopsy including artery, arteriole, or venule showing accumulations of eosinophils in extravascular areas
For purposes of classification, a person shall be said to have Churg Strauss Syndrome if at least 4 of these 6 criteria are present. The presence of any 4 or more criteria yields a sensitivity of 85.0% and specificity of 99.7%.	

8.2.7 ACR Classification criteria for the classification of Wegner's granulomatosis from Leavitt

Tabelle 18: ACR Classification criteria for the classification of Wegner's granulomatosis from Leavitt (nach (102))

Criterion	Definition
1 Nasal or oral inflammation	Development of painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge
2 Abnormal chest radiograph	Chest radiograph showing the presence of nodules, fixed infiltrates or cavities
3 Urinary sediment	Microhaematuria (>5 red cells per high power field) or red cell casts in urinary sediment
4 Granulomatous inflammation on biopsy	Histological changes showing granulomatous within the wall of an artery or in the perivascular or extravascular area (artery or arteriole)
For purposes of classification, a person shall be said to have Wegener's granulomatosis if at least 2 of these 4 criteria are present. The presence of any 2 or more criteria yields a sensitivity of 88.2% and specificity of 92.0%.	

8.3 Vasculitis Damage Index (VDI)

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)

This is for recording organ damage that has occurred in patients *since the onset of vasculitis*

Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, **which must not be scored**

Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

A new patient should **usually have a VDI score of zero**, unless:

(a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease. **and**

(b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis

		No	Yes		
1. Musculoskeletal				Name	
None	<input type="checkbox"/>			Trial Number	
Significant muscle atrophy or weakness		<input type="radio"/>		Date	
Deforming/erosive arthritis		<input type="radio"/>		Centre	
Osteoporosis/vertebral collapse		<input type="radio"/>			
Avascular necrosis		<input type="radio"/>		7. Peripheral vascular disease	
Osteomyelitis		<input type="radio"/>		None	<input type="checkbox"/>
2. Skin/Mucous membranes				Absent pulses in one limb	<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>			2 nd episode of absent pulses in one limb	<input type="radio"/>
Alopecia		<input type="radio"/>		Major vessel stenosis	<input type="radio"/>
Cutaneous ulcers		<input type="radio"/>		Claudication >3 mths	<input type="radio"/>
Mouth ulcers		<input type="radio"/>		Minor tissue loss	<input type="radio"/>
3. Ocular				Major tissue loss	<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>			Subsequent major tissue loss	<input type="radio"/>
Cataract		<input type="radio"/>		Complicated venous thrombosis	<input type="radio"/>
Retinal change		<input type="radio"/>		8. Gastrointestinal	
Optic atrophy		<input type="radio"/>		None	<input type="checkbox"/>
Visual impairment/diplopia		<input type="radio"/>		Gut infarction/resection	<input type="radio"/>
Blindness in one eye		<input type="radio"/>		Mesenteric insufficiency/pancreatitis	<input type="radio"/>
Blindness in second eye		<input type="radio"/>		Chronic peritonitis	<input type="radio"/>
Orbital wall destruction		<input type="radio"/>		Oesophageal stricture/surgery	<input type="radio"/>
4. ENT				9. Renal	
None	<input type="checkbox"/>			None	<input type="checkbox"/>
Hearing loss		<input type="radio"/>		Estimated/measured GFR ≤ 50%	<input type="radio"/>
Nasal blockage/chronic discharge/crusting		<input type="radio"/>		Proteinuria ≥ 0.5g/24hr	<input type="radio"/>
Nasal bridge collapse/septal perforation		<input type="radio"/>		End stage renal disease	<input type="radio"/>
Chronic sinusitis/radiological damage		<input type="radio"/>		10. Neuropsychiatric	
Subglottic stenosis (no surgery)		<input type="radio"/>		None	<input type="checkbox"/>
Subglottic stenosis (with surgery)		<input type="radio"/>		Cognitive impairment	<input type="radio"/>
5. Pulmonary				Major psychosis	<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>			Seizures	<input type="radio"/>
Pulmonary hypertention		<input type="radio"/>		Cerebrovascular accident	<input type="radio"/>
Pulmonary fibrosis		<input type="radio"/>		2 nd cerebrovascular accident	<input type="radio"/>
Pulmonary infarction		<input type="radio"/>		Cranial nerve lesion	<input type="radio"/>
Pleural fibrosis		<input type="radio"/>		Peripheral neuropathy	<input type="radio"/>
Chronic asthma		<input type="radio"/>		Transverse myelitis	<input type="radio"/>
Chronic breathlessness		<input type="radio"/>		11. Other	
Impaired lung function		<input type="radio"/>		None	<input type="checkbox"/>
6. Cardiovascular				Gonadal failure	<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>			Marrow failure	<input type="radio"/>
Angina angioplasty		<input type="radio"/>		Diabetes	<input type="radio"/>
Myocardial infarction		<input type="radio"/>		Chemical cystitis	<input type="radio"/>
Subsequent myocardial infarction		<input type="radio"/>		Malignancy	<input type="radio"/>
Cardiomyopathy		<input type="radio"/>		Other	<input type="radio"/>
Valvular disease		<input type="radio"/>		Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.	
Pericarditis ≥ 3 mths or pericardectomy		<input type="radio"/>			
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives		<input type="radio"/>			

VDI Modified from Exley AR, Bacon PA, Luqmani et al (1997) Development and initial validation of the VDI ... Arthritis Rheum 40: 371-380

Abbildung 40: VDI nach www.vasculitis.org ((103))

8.4 Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
None	Active disease	None	Active disease
1. General Myalgia <input type="radio"/> <input type="radio"/> Arthralgia / arthritis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Fever $\geq 38^{\circ}$ C <input type="radio"/> <input type="radio"/> Weight loss ≥ 2 kg <input type="radio"/> <input type="radio"/>		6. Cardiovascular Loss of pulses <input type="radio"/> <input type="radio"/> Valvular heart disease <input type="radio"/> <input type="radio"/> Pericarditis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Ischaemic cardiac pain <input type="radio"/> <input type="radio"/> Cardiomyopathy <input type="radio"/> <input type="radio"/> Congestive cardiac failure <input type="radio"/> <input type="radio"/>	
2. Cutaneous Infarct <input type="radio"/> <input type="radio"/> Purpura <input type="radio"/> <input type="radio"/> Ulcer <input type="radio"/> <input type="radio"/> Gangrene <input type="radio"/> <input type="radio"/> Other skin vasculitis <input type="radio"/> <input type="radio"/>		7. Abdominal Peritonitis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Bloody diarrhoea <input type="radio"/> <input type="radio"/> Ischaemic abdominal pain <input type="radio"/> <input type="radio"/>	
3. Mucous membranes / eyes Mouth ulcers <input type="radio"/> <input type="radio"/> Genital ulcers <input type="radio"/> <input type="radio"/> Adnexal inflammation <input type="radio"/> <input type="radio"/> Significant proptosis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Scleritis / Episcleritis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Blurred vision <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sudden visual loss <input type="radio"/> <input type="radio"/> Uveitis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) <input type="radio"/> <input type="radio"/>		8. Renal Hypertension <input type="radio"/> <input type="radio"/> Proteinuria $>1+$ <input type="radio"/> <input type="radio"/> Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf <input type="radio"/> <input type="radio"/> Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> <input type="radio"/> Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> <input type="radio"/> Serum creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> <input type="radio"/> Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ <input type="radio"/> <input type="radio"/> *Can only be scored on the first assessment	
4. ENT Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata <input type="radio"/> <input type="radio"/> Paranasal sinus involvement <input type="radio"/> <input type="radio"/> Subglottic stenosis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Conductive hearing loss <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sensorineural hearing loss <input type="radio"/> <input type="radio"/>		9. Nervous system Headache <input type="radio"/> <input type="radio"/> Meningitis <input type="radio"/> <input type="radio"/> Organic confusion <input type="radio"/> <input type="radio"/> Seizures (not hypertensive) <input type="radio"/> <input type="radio"/> Cerebrovascular accident <input type="radio"/> <input type="radio"/> Spinal cord lesion <input type="radio"/> <input type="radio"/> Cranial nerve palsy <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sensory peripheral neuropathy <input type="radio"/> <input type="radio"/> Mononeuritis multiplex <input type="radio"/> <input type="radio"/>	
5. Chest Wheeze <input type="radio"/> <input type="radio"/> Nodules or cavities <input type="radio"/> <input type="radio"/> Pleural effusion / pleurisy <input type="radio"/> <input type="radio"/> Infiltrate <input type="radio"/> <input type="radio"/> Endobronchial involvement <input type="radio"/> <input type="radio"/> Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage <input type="radio"/> <input type="radio"/> Respiratory failure <input type="radio"/> <input type="radio"/>		10. Other a. <input type="radio"/> <input type="radio"/> b. <input type="radio"/> <input type="radio"/> c. <input type="radio"/> <input type="radio"/> d. <input type="radio"/> <input type="radio"/>	
		PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) <input type="checkbox"/>	

References:

- Version 1:** Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.
Version 2: Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.
Version 3: Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) Ann Rheum Dis. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

Abbildung 41: BVAS nach www.vasculitis.org ((103))

9 Danksagung

10 Tabellarischer Lebenslauf

