

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Ch. Marsch)

**Antigenspektrum bei Patienten mit Vasculitis allergica
im stationären Patientengut der Universitätshautklinik
Halle (Saale) von 1998 bis 2012**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne-Victoria Heppner
geboren am 11. März 1989 in Nordhausen

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab
Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Michael Hertl, Marburg
2. Prof. Dr. med. Alexander Kreuter, Oberhausen
3. Prof. Dr. med. Peter von den Driesch, Stuttgart

12.01.2015

11.09.2015

Referat

Es ist bekannt, dass eine Vasculitis allergica im Rahmen von Infektionen, Medikamenteneinnahme, Neoplasien und Autoimmunerkrankungen auftreten kann. Für Verlauf und Therapie ist es von entscheidender Bedeutung herauszufinden, welches Antigen Ursache der Immunreaktion war.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war die Darstellung auslösender Antigene und deren Korrelation mit klinischen Faktoren, insbesondere mit dem Auftreten von Komplikationen und Rezidiven.

Insgesamt fanden sich am häufigsten Infektionen (52%) und Medikamente (22%), gefolgt von Neoplasien (8%) und Autoimmunerkrankungen (8%). Bei 8% der Patienten ließ sich kein auslösendes Antigen nachweisen.

Bei über 50-Jährigen fand sich häufiger eine Medikamenten-induzierte Vaskulitis ($p=0,016$) und seltener Infektionen ($p=0,002$). Personen mit infektiöser Genese zeigten häufiger eine palpable Purpura ($p=0,003$) und seltener eine Urtikaria-Vaskulitis ($p=0,019$). Eine Medikamenten-assoziierte LV manifestierte sich häufiger als ulzerierend-nekrotisierende Vaskulitis ($p=0,035$).

21% der Patienten zeigten während des stationären Aufenthaltes eine Systembeteiligung. Dabei fanden sich häufiger Infektionen als Auslöser ($p=0,004$).

Bei 8% der Patienten kam es im Verlauf zu einem Rezidiv. Die Patienten waren dabei häufiger männlich (62%) und wiesen öfter einen komplizierten Verlauf. Zwischen Rezidivhäufigkeit und Ätiologie ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.

Es ist anzunehmen, dass die Ätiologie Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild, den Verlauf und das Auftreten von Komplikationen hat.

Inhaltsverzeichnis

	Referat	
	Inhaltsverzeichnis	I
	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	III
1	Einleitung	1
1.1	Klinik	1
1.2	Klassifikation	2
1.3	Pathogenese	2
1.4	Histologie	3
1.5	Ätiologie	4
1.5.1	<i>Virale Antigene</i>	4
1.5.2	<i>Bakterielle Antigene</i>	6
1.5.3	<i>Andere Erreger</i>	7
1.5.4	<i>Medikamente</i>	7
1.5.5	<i>Neoplasien</i>	9
1.5.6	<i>Autoimmunerkrankungen</i>	10
1.5.7	<i>Bedeutung für die Therapie</i>	11
2	Zielstellung	13
3	Material und Methodik	14
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	14
3.2	Datenerfassung	14
3.3	Auswertung	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Allgemeine Daten	16
4.1.1	<i>Alter und Geschlecht</i>	16
4.1.2	<i>Klinik</i>	18
4.2	Auslöser der Vasculitis allergica	21
4.2.1	<i>Infektionen</i>	22
4.2.2	<i>Medikamente</i>	23
4.2.3	<i>Neoplasien</i>	24
4.2.4	<i>Autoimmunerkrankungen</i>	24
4.2.5	<i>Ursache ungeklärt</i>	25
4.3	Komplikationen	25
4.4	Rezidive	26
4.5	Diagnostik	26
4.6	Therapie	27

5	Diskussion	29
5.1	Allgemeine Daten	29
5.1.1	<i>Demografische Daten</i>	29
5.1.2	<i>Klinik</i>	30
5.2	Ätiologie	33
5.2.1	<i>Infektionen</i>	34
5.2.2	<i>Medikamente</i>	35
5.2.3	<i>Neoplasien</i>	36
5.2.4	<i>Autoimmunerkrankungen</i>	38
5.2.5	<i>Ursache unklar</i>	38
5.3	Komplikationen	39
5.4	Rezidive	39
5.5	Therapie	41
6	Zusammenfassung	44
	Literaturverzeichnis	46
	Abbildungsverzeichnis	51
	Tabellenverzeichnis	52
	Thesen	53
	Tabellarischer Lebenslauf	
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abkürzung	Bedeutung
A	Jahre
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleärer Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
AT	Angiotensin
BB	Blutbild
bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
C1q	Komplementfaktor 1q
C3	Komplementfaktor 3
C4	Komplementfaktor 4
Ca	Karzinom
ca.	Circa
CED	Chronische entzündliche Darmerkrankungen
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
D	Tage
EBV	Epstein-Barr-Virus
ggf.	Gegebenenfalls
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
H.p.	Helicobacter pylori
HAV	Hepatitis-A-Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWI	Harnwegsinfekt
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LV	Leukozytoklastische Vaskulitis
M.	Morbus
Mg	Milligramm
NNH	Nasennebenhöhlen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
P	Signifikanzwert
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PSH	Purpura Schönlein-Henoch

PV B19	Parvovirus B19
RA	Rheumatoide Arthritis
s. u.	siehe unten
SIT	spezifische Immuntherapie
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SS	Sjögren-Syndrom
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
vgl.	Vergleiche
VZV	Varizella-Zoster-Virus
z. T.	zum Teil
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Bei der Vasculitis allergica handelt es sich um eine häufige, meist akut bis subakut, seltener chronisch-schubweise auftretende Immunkomplexerkrankung mit Hauptmanifestation an der Haut.

Es kommt zur Ablagerung von Immunkomplexen in den kleinen Blutgefäßen mit nachfolgender Entzündungsreaktion. Betroffen sind dabei vorzugsweise die postkapillären Venolen, seltener Kapillaren und Arteriolen. Im Verlauf der Entzündung werden die Gefäßwände geschädigt, so dass es zu Nekrose im versorgten Gewebe kommt.

Die Prävalenz der Vasculitis allergica beträgt zwischen 15 und 25 pro 100.000 Einwohner und zählt damit als häufigste Vaskulitisform der Haut. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen und können in jedem Alter erkranken.

Neben den Symptomen an der Haut treten häufig begleitend Allgemeinsymptome auf. Zudem können innere Organe beteiligt sein.

Der Begriff leukozytoklastische Vaskulitis wird synonym verwendet, bezieht sich jedoch genauer auf die Histopathologie.

1.1 Klinik

Die Gefäßläsionen sind häufig auf die Haut beschränkt und zeigen sich als palpable Purpura. Bei vollständiger Zerstörung der Gefäßwand können die Blutungen hämorrhagisch werden und zu Ulcera führen. Selten sind nur Maculae sowie noduläre oder Urtikaria-ähnliche Effloreszenzen (Urtikaria-Vaskulitis) sichtbar.

Die Läsionen sind symmetrisch verteilt und betreffen meist die Streckseiten der Unterschenkel und die Fußrücken. Im Verlauf können zudem aufsteigende Blutungen an Oberschenkeln, Rumpf und Unterarmen auftreten. Selten ist das gesamte Integument betroffen.

Sind zusätzlich die kleinen Gefäße anderer Organe beteiligt, spricht man von systemischer Vaskulitis. Auch hier sind anfangs überwiegend kutane Symptome klinisch sichtbar, daneben kann es zu Arthralgien, Arthritis, Glomerulonephritis, sowie pulmonalen und gastrointestinalen Symptomen kommen, auch das zentrale Nervensystem und die Skelettmuskulatur können beteiligt sein.

Ferner klagen die Patienten über Allgemeinsymptome, wie Unwohlsein, Schwäche, Juckreiz oder Schmerzen. B-Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß können ebenfalls auftreten.

1.2 Klassifikation

Seit der Erstbeschreibung eines Patienten mit „nekrotisierender Angiitis“ durch Kussmaul und Maier 1866, ist eine Reihe klinisch und pathologisch unterschiedlicher Vasculitiden beschrieben und eingeteilt worden (Jennette und Falk 1997). Die Klassifikationen richten sich primär nach der Größe der betroffenen Gefäße und schließen zusätzlich klinische und histopathologische Merkmale ein. Die aktuellste Einteilung ist die Klassifikation der 2. Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) von 2012 (Jennette et al., 2013). Eine Übersicht zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Klassifikation der 2. CHCC von 2012
(modifiziert nach Jennette et al. 2013)**

Large vessel vasculitis (LVV)	Takayasu arteritis (TAK) Giant cell arteritis (GCA)
Medium vessel vasculitis (MVV)	Polyarteritis nodosa (PAN) Kawasaki disease (KD)
Small vessel vasculitis (SVV)	Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) Microscopic polyangiitis (MPA) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
	Immune complex SVV Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease Cryoglobulinemic vasculitis (CV) IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV) Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Variable vessel vasculitis (VVV)	Behçet's disease (BD) Cogan's syndrome (CS)
Single-organ vasculitis (SOV)	Cutaneous leukocytoclastic angiitis Cutaneous arteritis Primary central nervous system vasculitis Isolated aortitis Others
Vasculitis associated with systemic disease	Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoid vasculitis Others
Vasculitis associated with probable etiology	Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis Hepatitis B virus-associated vasculitis Syphilis-associated aortitis Drug-associated immune complex vasculitis Drug-associated ANCA-associated vasculitis Cancer-associated vasculitis Others

1.3 Pathogenese

Immunologisch handelt es sich bei der Vasculitis allergica um eine Immunkomplexerkrankung vom Typ III nach Coombs und Gell.

Dabei kommt es durch Kontakt mit Antigenen innerhalb von Minuten bis Stunden zur Bildung passender Antikörper. Diese können vom Typ IgG, IgM oder wie bei der Purpura Schönlein-Henoch (PSH) vom IgA-Typ sein. Die Immunglobuline bilden bei anschließendem Antigenkontakt zirkulierende Immunkomplexe. Werden diese Antigen-Antikörper-Komplexe größer, können sie bevorzugt in den kleinen Hautgefäßen der unteren Extremitäten präzipitieren. Dabei binden die Immunglobuline mit ihrem Fc-Teil an Rezeptoren der Endothelzellen und es kommt zu Aktivierung von

Komplementfaktoren aus dem Plasma. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen werden angezogen, diese sekretieren proinflammatorische Zytokine, wodurch weitere Entzündungszellen (u.a. Mastzellen) angezogen werden. Beim Versuch die Immunkomplexe abzubauen kommt es zur Degranulation, dabei werden Proteasen (u.a. Elastase) und Sauerstoffradikale freigesetzt, diese schädigen Endothelzellen und Basalmembran und machen sie durchlässig. Es kommt unter anderem zum Übertritt von Erythrozyten und damit zur charakteristischen Purpura einer Vasculitis allergica. Ferner führt die Komplementaktivierung zu einer verzögerten Blutgerinnung, wodurch eine Thrombose der entzündeten Gefäße begünstigt wird.

Dieser Prozess wird auch als Arthus-Reaktion bezeichnet (Claudy, 1998; Hertl, 1998; Carlson et al., 2006; Sunderkötter, 2009, 2012).

1.4 Histologie

Histologisch findet sich das Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis (LV). Hierbei zeigt sich eine akut nekrotisierende Entzündung der Venolen der oberen Dermis mit einem Infiltrat aus fragmentierten neutrophilen Granulozyten und Kernstaub (auch als Leukozytoklasie bezeichnet), Fibrin und ausgetretenen Erythrozyten (Abb. 1). Zudem lassen sich Thromben im Lumen finden (Hertl, 1998; Sunderkötter, 2012).

Bei akuten Läsionen, die nicht älter als 48-72 Stunden sind, können immunhistologisch (mittels direkter Immunfluoreszenz) perivaskuläre Präzipitate von Immunglobulinen, vor allem von IgG, IgM und IgA sowie Komplementbestandteile (C3, C4 und C1q) nachgewiesen werden (Claudy, 1998; Carlson et al., 2006; Sunderkötter, 2009).

Bei späterer Biopsie finden sich in der Histologie überwiegend Lymphozyten (Lotti et al., 1998; Carlson et al., 2006).

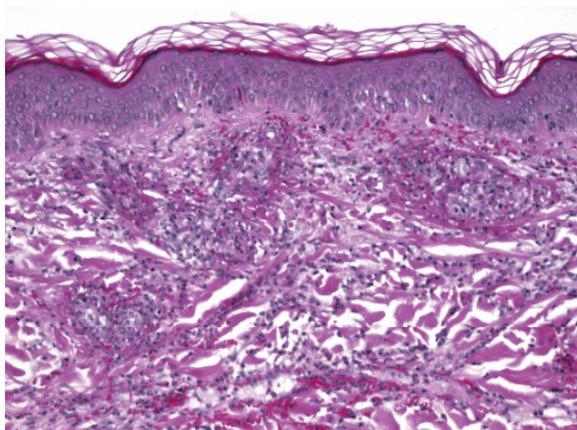


Abbildung 1: Leukozytenreiches Infiltrat bei LV

1.5 Ätiologie

Das zugrunde liegende Antigen der Immunreaktion ist selten direkt nachweisbar. Dennoch gibt es eine Vielzahl an Faktoren und Substanzen die als mögliche Ursache in Betracht kommen. Hierzu zählen unter anderen Infektionen mit Viren, Bakterien und anderen Mikroorganismen, außerdem Medikamente, sowie immunologische Prozesse im Rahmen von Neoplasien und Autoimmunerkrankungen, insbesondere Kollagenosen. Vereinzelt sind Chemikalien und Drogen als Auslöser einer Vaskulitis genannt worden (Jennette und Falk, 1997; Claudy, 1998; Lotti et al., 1998; Fiorentino, 2003; Sunderkötter, 2012). In einer Studie von Chen et al. wurden neben Infektionen am häufigsten Lebensmittelallergene als Ursache aufgeführt. Bislang sind keine genetischen Faktoren als Ursache anerkannt (Lotti et al., 1998), es wird allerdings angenommen das Umwelt und Genetik ebenfalls einen Einfluss auf die Pathogenese haben (Harper und Weidanz, 2006).

Bei etwa 30-60% der Patienten lässt sich keine (eindeutige) Ursache finden (Lotti et al., 1998; Gupta et al., 2009; Buggiani et al., 2010).

1.5.1 Virale Antigene

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein klassischer Erreger virus-bedingter Immunkomplexerkrankungen. Es zählt zu den ersten Viren, die in einen kausalen Zusammenhang mit der Vaskulitisentstehung gebracht worden sind. Klinisch zeigt sich diese als Vaskulitis der kleinen bis mittleren Gefäße. In der Histologie ist eine LV nachweisbar, wobei in den Immunkomplexen sowohl Hepatitis-B-Oberflächen-Antigene (HbsAg) wie auch passende Antikörper (HBsAk) nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich wurden im Blut zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe gefunden (Lotti et al., 1998; Chetty, 2001; Naides 2002).

Infektionen mit Hepatitis-C-Viren (HCV) stellen ebenfalls eine mögliche Ursache für eine LV dar. Es konnte nachgewiesen werden, dass das HCV besonders Kryoglobulinämien vom Typ II und III hervorruft. Dabei kommt es zur Bildung von Autoantikörpern gegen den Fc-Teil bestimmter Immunglobuline vom Wa-Idiotyp (diese gehören zu den sogenannten Kryoglobulinen, welche nach Bildung von Immunkomplexen bei Temperaturen unter 37°C präzipitieren). Auf diesen Wa-Idiotyp-Antikörpern wurden gemeinsame Epitope mit HCV nachgewiesen, was auf eine Kreuzreaktion mit Bildung von Autoantikörpern schließen lässt (Naides, 2002).

Bei Blutuntersuchungen an Patienten mit Hepatitis-C-Infektion zeigen über 80% der Untersuchten eine gemischte Kryoglobulinämie, diese wurde allerdings nur bei etwa 5% symptomatisch (Pagnoux et al., 2006; Pipitone und Salvarani, 2008).

Herpesviren, vor allem das Cytomegalie-Virus (CMV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-Simplex-Virus (HSV) I und II scheinen besonders bei immunsupprimierten Patienten Vaskulitiden verursachen zu können (Chetty, 2001; Naides, 2002).

In Mausversuchen mit HSV konnte der Zusammenhang bewiesen werden. Hier zeigten die Versuchstiere die typischen klinischen Symptome eines Morbus Behçet (Pipitone und Salvarani, 2008).

In ähnlichen Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Infektionen mit CMV zu Gefäßschäden, insbesondere der Kapillaren und Venolen führen, außerdem korrelierte die Infektionsdosis mit dem Schweregrad der Vaskulitis (Pipitone und Salvarani, 2008).

Auch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) steht im Verdacht verschiedene Vaskulopathien zu verursachen. Neben einer LV findet man hier häufig Antikörper gegen Zielantigene neutrophiler Granulozyten (ANCA).

Muskel-, Nerven- und Hautbiopsien bei HIV-infizierten Patienten zeigte bei 23% von insgesamt 148 Getesteten eine Vaskulitis (Chetty, 2001; Pipitone und Salvarani, 2008). Allerdings muss bedacht werden, dass auch häufige opportunistische Infektionen (CMV oder Mycoplasma tuberculosis) sowie Medikamente eine Vaskulitis verursachen können, deshalb nimmt man an, dass tatsächlich nur etwa 1% dieser Vaskulitiden HIV-induziert ist (Chetty, 2001; Naides, 2002; Pipitone und Salvarani, 2008).

Infektionen der oberen Atemwege durch Influenza- oder Adenoviren werden im Vorfeld einer Vasculitis allergica häufiger beschrieben. Kutane Symptome treten dabei mit einer Latenz von ein bis 3 Wochen nach Beginn des grippalen Infektes auf (Lotti et al., 1998; Sunderkötter, 2012).

In der Literatur wurden zudem seltene Fälle, bei denen entsprechende Symptome nach Influenza-Vaccination auftraten, beschrieben (Tavadia et al., 2003).

Des Weiteren sind Fälle mit LV im Zusammenhang mit Infektionen mit Parvovirus B19, Parainfluenza- sowie Röteln-, Echo-, Cocksackie- und Hepatitis-A-Virus beschrieben worden (Naides, 2002).

1.5.2 Bakterielle Antigene

Bakterielle Infektionen können ebenfalls Ursache einer Vaskulitis sein. Hierbei kann es neben einer LV auch zu einer direkten Endothelschädigung mit Nekrose durch Bakterien und deren Toxine ohne Bildung von Immunkomplexen kommen. Dies kann unter anderem durch Infektionen mit *Rickettsiae*, *Legionella*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Chlamydia pneumoniae* verursacht sein und muss klar von einer LV unterschieden werden (Naides, 2002; Pipitone und Salvarani, 2008).

Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A stellen eine der häufigsten bakteriellen Ursachen einer Vasculitis allergica dar. Sowohl Streptokokken-M-Protein als auch dazu passende Antikörper konnten in den betroffenen Gefäßen und Geweben nachgewiesen werden (Lotti et al., 1998).

Auch der zu den α -hämolysierenden Streptokokken zählende *Streptococcus sanguis* stellt eine mögliche Ursache einer LV dar. Bei Patienten mit Morbus Behçet konnten sowohl dessen Streptokokken-Antigene wie auch Anti-Streptokokken-Antikörper häufiger nachgewiesen werden als in der zugehörigen Kontrollgruppe (Pipitone und Salvarani, 2008).

Daneben scheinen Infektionen mit Staphylokokken mit einem erhöhten Risiko für Vaskulopathien einherzugehen. Eindeutig gezeigt werden konnte das bislang nur bei Patienten mit Morbus Wegener, hier korrelierte der Nachweis von *Staphylococcus aureus* im Nasensekret der Untersuchten mit Erstauftreten und Rezidiven der Granulomatose. Zudem zeigte sich, dass bei längerfristiger Therapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol das Rezidiv-Risiko um 60% gesenkt werden konnte (Pipitone und Salvarani, 2008).

Die antigene Wirkung von Staphylokokkenproteinen zeigt sich auch bei Immunadsorptionsbehandlung mit Staphylokokken Protein A, einem Therapieverfahren zur Entfernung von zirkulierenden Antikörpern bei Autoimmunerkrankungen. Hierbei kann es zum Übertritt kleinster Antigenmengen kommen, die bei wenigen Patienten zu einer LV führt. Die Inzidenz lag dafür im Jahr 2000 bei 1,75% (Deodhar et al., 2002).

Auch bei Tuberkulosepatienten scheint sich häufiger eine Vaskulitis zu manifestieren. *Mycobacterium tuberculosis* konnte hierbei in denselben Geweben und geschädigten Gefäßen histologisch nachgewiesen werden, wie die dazugehörigen Antikörper (Lotti et al., 1998).

Infektionen mit *Treponema pallidum* können Vaskulitiden der kleinen, mittleren und großen Gefäße verursachen. Allerdings konnten die Spirochäten nur selten direkt in Läsionen der Gefäßwände nachgewiesen werden (Naides, 2002).

In Zusammenhang mit Vasculitis allergica wurden des Weiteren folgende Erreger vereinzelt beschrieben: *Salmonella*, *Neisseria*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Borrelia burgdorferi* und *Mycobacterium leprae*. Seltener sind Infektionen mit *Aeromonas*, *Xanthomonas*, *Morganella* und *Mycoplasma pneumoniae* nachgewiesen worden (Naides, 2002; Pipitone und Salvarani, 2008).

1.5.3 Andere Erreger

Pilze sind selten Ursache einer LV und wenn, dann bevorzugt bei immunsupprimierten Patienten zu finden. Beschrieben wurden unter anderem *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Mucor*, *Nocardia* und *Curvularia*, seltener *Pseudallescheria*, *Fusarium* und *Metarrhizium* (Naides, 2002; Pipitone und Salvarani, 2008).

Ebenfalls selten wurden Infektionen mit Einzellern wie *Plasmodium malariae*, sowie folgenden Parasiten beschrieben: *Schistosoma haematobium et mansoni*, *Toxocara canis*, *Onchocerca volvulus*, *Cysticercus*, *Angiostrongylus* und *Loa loa* (Lotti et al., 1998; Pipitone und Salvarani, 2008).

Es wird geschätzt, dass etwa ein Drittel der LV infektiösen Ursprungs ist (Pipitone und Salvarani, 2008).

1.5.4 Medikamente

Medikamente sind eine häufige Ursache für diverse Vaskulitiden. Insbesondere bei Patienten, deren Symptome auf die Haut beschränkt sind, liegt meist eine Medikamenten-induzierte Vaskulitis vor. In der Literatur wird je nach Autor angegeben, dass etwa 10-31% aller Vaskulitiden der Haut medikamentösen Ursprungs sind (Jennette und Falk, 1997; García-Porrúa et al., 1999; Sunderkötter, 2012; Ortiz-Sanjuán et al., 2014).

Eine systemische Manifestation findet sich nur bei einer Minderheit der Patienten und dann meist nur bei langfristiger Medikamenteneinnahme (Wiik, 2008; Radić et al., 2012).

Die Vasculitis allergica wird meist 7 bis 21 Tage nach Therapiebeginn symptomatisch (Jennette und Falk, 1997), da es auch deutlich später zu einer LV kommen kann, wird

empfohlen bei der Medikamentenanamnese mindestens 6 Monaten zurückzugehen (Radić et al., 2012).

Meist entwickeln sich die Symptome nach Absetzen des Medikamentes vollständig zurück, so dass eine antiinflammatorische oder immunsuppressive Therapie nicht erforderlich ist (Radić et al., 2012).

Während einige Medikamente, wie zum Beispiel Penicillin, Streptokinase, Zytokine und monoklonale Antikörper durch Bindung an Serumproteine zur Bildung von Immunkomplexen mit anschließender Vasculitis allergica führen, wird vermutet dass andere Substanzen, wie Propylthiouracil oder Hydralazin eher die Bildung von Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörpern (ANCA) induzieren können und so zu einer ANCA-assoziierten Vaskulitis führen (Jennette und Falk, 1997; Wiik, 2008; Radić et al., 2012).

Antibiotika, insbesondere β -Laktam-Antibiotika wie Penicilline und Cephalosporine, sind eine der häufigsten Ursachen einer Medikamenten-assoziierten LV. Außerdem wurden Aminoglykoside wie Streptomycin und Tetracycline, wie bspw. Minocyclin vereinzelt beschrieben (García-Porrúa et al., 1999; Buggiani et al., 2010; Radić et al., 2012; Ortiz-Sanjuán et al., 2014).

Neben den Antibiotika nehmen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer LV ein (García-Porrúa et al., 1999; Ortiz-Sanjuán et al., 2014).

Thyreostatika zählen ebenfalls zu einer der am häufigsten in Zusammenhang mit Medikamenten-induzierter Vaskulitis gebrachten Substanzen. Propylthiouracil wurde dabei in 80-90% der Fälle beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit einer Propylthiouracil-induzierten Vaskulitis bei entsprechender Therapie reicht je nach Autor von 20-64%. Seltener fanden sich Methimazol, Carbimazol und Benzylthiouracil (Radić et al., 2012). Auch TNF- α -Inhibitoren wie Adalimumab, Etanercept und Infliximab können zu Medikamenten-assoziiierter Vaskulitis führen. Bei bis zu 10% der Patienten finden sich hier serologisch antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-dsDNA und Anti-Cardiolipin-Antikörper (Radić et al., 2012). Eine retrospektive französische Studie zeigte eine Prävalenz von 0,2% für eine schwere Vaskulitis bei Therapie mit TNF- α -Inhibitoren. In einer prospektiven Studie in den Niederlanden entwickelte einer von 278 Patienten (0,4%) eine schwere und fünf Patienten (1,8%) eine leichte Vaskulitis (Wiik, 2008).

Auch Fälle nach Einnahme von Psychopharmaka, insbesondere von Clozapin oder Thioridazin sind bekannt (Radić et al., 2012).

Neben den bereits beschriebenen Arzneimitteln wird auch ein Zusammenhang mit folgenden Substanzen vermutet: Allopurinol, D-Penicillamin, Insulin, Levamisol,

Methyldopa, oralen Kontrazeptiva, Phenytoin, Streptokinase, Sulfasalazin und Tamoxifen (Lotti et al., 1998; Buggiani et al., 2010; Radić et al., 2012).

1.5.5 Neoplasien

Maligne Erkrankungen sind eine seltene Ursache von Vaskulitiden (Podjasek et al., 2012). Es wird angenommen, dass bei etwa 1% aller Tumorpatienten ein auffälliger Hautbefund erstes sichtbares Zeichen eines bis dahin nicht diagnostizierten Tumors ist (Buggiani et al., 2010).

Bei etwa 2-5% der Patient mit LV wird ein Zusammenhang mit einer Neoplasie vermutet. Man kann die Vasculitis allergica dann als Antikörper-vermitteltes paraneoplastisches Syndrom betrachten (Kurzrock und Cohen, 1993; Buggiani et al., 2010; Podjasek et al., 2012; Loricera et al., 2013).

Bei den meisten Patienten ist bei Auftreten der LV bereits eine maligne Erkrankung bekannt, kann synchron oder innerhalb eines Jahres diagnostiziert werden. Selten tritt die Vaskulitis deutlich vor der Tumordiagnose auf. So sind Fälle beschrieben worden, bei denen die Patienten eine Vasculitis allergica 2-4 Jahre vor klinischer Tumor-Manifestation zeigten (Pertuiset et al., 2000; Buggiani et al., 2010; Kermani et al., 2011; Loricera et al., 2013).

Bei Patienten mit bekanntem Karzinom und bereits begonnener Chemotherapie muss bedacht werden, dass auch Zytostatika und andere Medikamente ein LV verursachen können oder dass durch die Immunsuppression eine Infektion begünstigt wird, die zu einer Immunreaktion führen kann (Podjasek et al., 2012).

Insbesondere eine begleitende B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber, Leistungsminderung) macht eine Tumorassoziation wahrscheinlich (Buggiani et al., 2010; Kermani et al., 2011).

Am häufigsten beschrieben wurden hämatologische Malignome, wie die chronisch myeloische Leukämie (CML), die chronische lymphatische Leukämie (CLL), Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome. Solide Organtumore finden sich seltener. Beschrieben wurden hierbei vor allem nichtkleinzellige Lungenkarzinome, Prostatakarzinome, Kolonkarzinome sowie Mamma- und Nierenzellkarzinome. In einzelnen Fällen wurden folgende Malignome gefunden: Ovariakarzinome, hepatozelluläre Karzinome, Pankreaskarzinome und Phäochromozytome (Kurzrock und Cohen, 1993; Buggiani et al., 2010; Podjasek et al., 2012; Loricera et al., 2013).

Es gibt verschiedene Vermutungen über den zugrundeliegenden Pathomechanismus. Zum einen induzieren Tumorantigene die Bildung von Antikörpern, es kommt zur Bildung von Immunkomplexen die dann bevorzugt in den kleinen Gefäßen präzipitieren

und eine inflammatorische Reaktion induzieren (LV). Zusätzlich können Tumorantigene Ähnlichkeit zu Oberflächenantigenen von Endothelzellen haben, durch Kreuzreaktion können die gebildeten Immunglobuline dann direkt über ihre variable Region an Endothelzellen binden und eine Entzündungsreaktion induzieren. Zudem wird vermutet, dass es bei bestimmten Malignomen zu einer erhöhten Produktion proinflammatorischer Zytokine und vasoaktiver Substanzen durch die Tumorzellen kommt. Dadurch können sich unter anderem die Blutviskosität und die Permeabilität des Endothels verändern und so die Ablagerung von Immunkomplexen begünstigen (Buggiani et al., 2010; Kermani et al., 2011; Podjasek et al., 2012).

Obwohl die Prognose der Vasculitis allergica im Allgemeinen gut ist und es in der Mehrzahl der Fälle zu einer restitutio ad integrum kommt, ist sie hier abhängig vom zugrunde liegenden Tumor und kann durchaus infaust sein (Loricera et al., 2013).

1.5.6 Autoimmunerkrankungen

Es ist bekannt, dass eine Vasculitis allergica im Rahmen verschiedener Autoimmunerkrankungen auftreten kann. Mit ca. 10% stellen sie in der Literatur eine solide Entität dar (Bahrami et al., 2006; Tai et al., 2006; Gupta et al., 2009). Am häufigsten zu sehen ist die Vaskulitis bei Patienten mit Kollagenosen wie dem Systemischem Lupus Erythematoses (SLE) oder dem Sjögren-Syndrom (SS) sowie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Behçet. Seltener findet sich ein LV in Zusammenhang mit Sklerodermie und Dermatomyositis (Orfanos und Garbe, 2002; Harper und Weidanz, 2006).

Beim SLE treten Vaskulopathien in annähernd 10% der Fälle auf. 90% davon sind ausschließlich auf die Haut beschränkt. Auffällig ist, dass die Symptome überwiegend im akuten Krankheitsschub auftreten und die Patienten häufiger Anti-La/SS-B-Antikörper aufweisen (Harper und Weidanz, 2006).

Auch Patienten mit RA entwickeln öfter eine Vaskulitis als die Normalbevölkerung. Klinisch wird diese bei etwa 2-5% der Patienten und zeigt sich dann bei der Mehrheit als Purpura. Häufig bleibt die Vaskulitis asymptomatisch (Harper und Weidanz, 2006). Zudem scheint das Auftreten der LV mit dem Schweregrad der RA, hohem Rheumafaktor-Spiegel und Vorhandensein von Rheumaknoten zu korrelieren. Zusätzlich ist bei diesen Patienten häufiger HLA-Typ DR4 vorhanden (Lotti et al., 1998). Rezidive treten bei bis zu 25% der Patienten auf (Harper und Weidanz, 2006). Bei 20-30% der Patienten mit SS treten kutane Symptome. Die Läsionen reichen dabei von Petechien über palpable Purpura bis zu Ekchymosen. Histologisch zeigt sich meist

eine LV. Betroffen sind bevorzugt Patienten mit serologisch nachweisbaren SS-A- und SS-B-Antikörpern (Lotti et al., 1998).

Bei Patienten mit Morbus Behçet konnte in Läsionen von Haut und Schleimhaut ebenfalls histologisch das Neutrophilen-reiche Infiltrat einer LV nachgewiesen werden (Lotti et al., 1998).

1.5.7 Bedeutung für die Therapie

Für eine adäquate Therapie und zur Verringerung der Rezidivgefahr ist es von entscheidender Bedeutung herauszufinden welches Antigen Ursache der Immunreaktion war. Das jeweilige Antigen beeinflusst Verlauf und Prognose.

Um die Ursache der LV zu erkennen ist eine umfangreiche Anamnese, körperliche Untersuchung und Diagnostik erforderlich. Je nach erkanntem Auslöser werden unterschiedliche Behandlungsansätze empfohlen.

So reicht es bei Medikamenten-assoziiertes Vaskulitis meist aus, das verursachende Pharmakon frühestmöglich abzusetzen. Bei schweren Vaskulitiden mit systemischer Manifestation ist eine Therapie mit immunsuppressiven, antiinflammatorischen Medikamenten indiziert (Wiik, 2008; Radić et al., 2012).

Bei infektiösen Vaskulitiden unterscheidet sich die Therapie je nach Erreger. Bei Bakterien, Pilzen und Parasiten reichen meist antimikrobielle Pharmaka aus, selten werden Kortikosteroide benötigt. Bei viral verursachter LV wird die gleichzeitige Behandlung von Infektion und Vaskulitis empfohlen. Neben antiviralen Substanzen werden Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva verabreicht. Auch die Kombination mit einer Plasmapherese ist Erfolgversprechend (Pagnoux et al., 2006).

Bei malignen Erkrankungen finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Podjasek et al. konnten in einer retrospektiven Studie feststellen, dass bei der Mehrheit der eingeschlossenen Patienten die alleinige Gabe immunsuppressiver Substanzen zum Rückgang der Symptome führte (Podjasek et al., 2012). Andererseits ist bei einigen Patienten eine alleinige immunsuppressive Therapie, selbst bei hochdosierter Prednisolongabe nicht ausreichend. Hier ist eine Remission nur nach abgeschlossener Tumorbehandlung möglich. Zudem wurden Fälle beschrieben, bei denen es nach alleiniger Therapie des Tumors (z.B. durch komplette chirurgische Entfernung oder Radiatio) zum vollständigen Abheilen der LV kam (Kermani et al., 2011; Podjasek et al., 2012).

Bei einer LV im Rahmen von Autoimmunerkrankungen sollte vor allem bei systemischer Beteiligung eine frühe und aggressive Therapie mit Kortikosteroiden und

unter Umständen mit Cyclophosphamid angestrebt werden (Harper und Weidanz, 2006).

Wie bereits erwähnt ist eine frühzeitige Antigenerkennung neben der Therapie auch zur Vermeidung späterer Rezidive notwendig. Eine alleinige symptomatische Therapie birgt die Gefahr einer erneuten Manifestation bei Antigenkontakt. Zudem besteht die Möglichkeit andere Erkrankungen frühzeitig und im günstigsten Fall im kurativem Stadium zu erkennen, wie beispielsweise bei Malignomen oder Autoimmunerkrankungen.

2 Zielstellung

Die Vasculitis allergica ist eine häufige Erkrankung und deshalb relativ oft bei Patienten dermatologischer Stationen zu finden. Die Diagnostik ist durch ein Zusammenspiel von Klinik und Histologie gekennzeichnet und meist eindeutig möglich. Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind bereits vielzählige mögliche Antigene identifiziert worden, die eine Vaskulitis verursachen können. Dennoch ist im Klinikalltag nicht immer ein eindeutiger oder direkter Nachweis möglich. Häufig sind mehrere potenzielle Auslöser gleichzeitig detektierbar und oftmals wird durch eine frühe Gabe von Glukokortokoiden und anderen Immunsuppressiva die Antigensuche erschwert.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll sein, Patienten mit Vasculitis allergica, die an der „Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale)“ zwischen Januar 1998 und Dezember 2012 diagnostiziert und behandelt worden sind, retrospektiv zu erfassen.

Dabei sollen insbesondere möglichen Auslöser der LV und deren Häufigkeit dargestellt und mit Daten aus der aktuellen Literatur verglichen werden. Zudem wird geprüft, wie häufig keine eindeutigen Antigene festgestellt werden können, welche Ursachen dafür vorliegen und in wie weit die Ätiologie mit der Klinik korreliert. Des Weiteren sollen Daten von Patienten mit Rezidiv untersucht werden. Hierbei wird zum einen überprüft, wie häufig es im Verlauf zu einem erneuten Schub kam und welche Antigene als Auslöser identifiziert werden konnten. Zum anderen sollen Vermutungen über mögliche Ursachen eines Rezidivs gestellt werden, um daraus gegebenenfalls diagnostische und therapeutische Konsequenzen abzuleiten.

Das Patientenkollektiv umfasst 98 Personen.

Insbesondere wurden folgende Fragen formuliert:

1. Welche möglichen Antigene lassen sich bei Patienten des oben genannten Kollektivs eruieren?
2. Wie oft lässt sich kein ursachliches Antigen finden und können hierfür mögliche Ursachen benannt werden?
3. Wie häufig treten während des klinischen Verlaufs Komplikationen auf?
4. Wie häufig kommt es zu einem Rezidiv und welche Ursachen sind dafür anzunehmen?
5. Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich aus den erhobenen Daten?

3 Material und Methodik

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 1998 und 2012 in der „Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale)“ mit der Diagnose Vasculitis allergica stationär aufgenommen und behandelt wurden.

Hierbei musste sowohl klinisch, als auch histologisch eindeutig eine LV diagnostiziert worden sein.

Patienten mit einer positiven ANCA-Serologie wurden in der Auswertung ausgeschlossen.

Das Mindestalter der Patienten betrug 16 Jahre.

Nach diesen Kriterien konnten insgesamt 98 Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Der Erfassungszeitraum umfasst 15 Jahre.

3.2 Datenerfassung

Bei der stationären Aufnahme erfolgen eine ausführliche Anamnese und ein umfangreiches Untersuchungsprogramm zur Fokussuche (Tabelle 2). Ziele hierbei sind die Klärung der Ursache der Erkrankung, sowie das Erkennen und Beurteilen der Schwere einer Systembeteiligung. In Abhängigkeit des gefundenen Antigens kann so zeitnah eine adäquate Therapie eingeleitet werden und Spätschäden und Komplikationen verhindern oder gemildert werden. Der Umfang des jeweiligen Untersuchungsprogramms ist dabei von den bereits gewonnenen Informationen abhängig und muss ggf. durch Zusatzdiagnostik ergänzt werden (s.u.).

Die dabei erfassten Daten wurden den Patientenakten entnommen. Die Informationen sind insbesondere aus Aufnahmebögen, Entlassungsbriefen, Laborberichten, Histologiebefunden und Konsiliarberichten zusammengetragen worden.

Tabelle 2: Datenerfassung

Anamnese	insb. Symptome, Dauer, Nebendiagnosen (insb. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, pAVK, Hypothyreose), Komplikationen, Rezidiv Medikamentenanamnese, Infektanamnese
Diagnostik	<u>körperliche Untersuchung</u> <u>Biopsieentnahme für Histologie und direkte Immunfluoreszenz zur Sicherung der Diagnose</u> Labor: BB, Diff.-BB, CRP, Transaminasen, LDH, TSH, Quick, Creatinin, GFR Erreger-Serologie: HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, VZV, EBV, HSV1/2, HHV 6/7/8, PV B19, Treponema pal., Mycoplasma pneu., Chlamydia pneu. et trach., Borrelien, Tbc, Legionellen, Toxoplasma, Yersinien Auto-Ak: ANA, c-, p-ANCA, MPO, SMA, dsDNA, Histon, Cardiolipin, SSA-Ro, TPO, TG, Rheumafaktoren, Kryoglobuline, Kälteglobuline Helicobacter-pylori-Atemtest Urindiagnostik Hämocult-Test Mikrobiologie: Stuhl (Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter, Wurmeier, Protozoen, Protozoenzysten, Candida alb.), Sputum, Wundabstrich
	<u>weiterführende Diagnostik:</u> Sonografie Abdomen Röntgen Thorax Zahnärztliche Untersuchung HNO-ärztliche Untersuchung (ggf. zusätzlich Röntgen NNH) Gynäkologische Untersuchung weitere Konsiliaruntersuchungen und Diagnostik in Abhängigkeit von Nebendiagnosen und vermutetem Ag (u.a. konsiliarische Vorstellung in der Nephrologie, Pneumologie, Gastroenterologie, Rheumatologie)

3.3 Auswertung

Neben der allgemeinen Auswertung der gesamten Patientendaten erfolgte eine Analyse spezieller Patientengruppen. Dabei sind Patienten mit gleicher Ursache, Rezidiv sowie kompliziertem Verlauf gesondert betrachtet worden. Ein komplizierter Verlauf wurde dafür definiert als Beteiligung innerer Organe (Niere, Gelenke, Gastrointestinaltrakt, Lunge), Klinik einer ulcerierend-nekrotisierenden Vaskulitis und/oder Beteiligung des gesamten Integuments.

Die erhobenen Daten wurden mit Excel 2003 für Windows erfasst und später statistisch mit Statistical Package for Social Sciences Version 16.0 (SPSS) für Windows ausgewertet.

Bei den graphischen Darstellungen kamen die Methoden der deskriptiven Statistik zur Anwendung. Die dabei festgestellten Unterschiede konnten mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher auf Signifikanz überprüft werden. Das Signifikanzniveau ist hierbei auf $p \leq 0,05$ und für hoch signifikante Ergebnisse auf $p \leq 0,001$ festgelegt worden.

Die eingegebenen Daten wurden mehrfach mit den Originaldaten verglichen und auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Daten

4.1.1 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus 50 Männern (51%) und 48 Frauen (49%). Somit lag das Geschlechterverhältnis bei etwa 1:1.

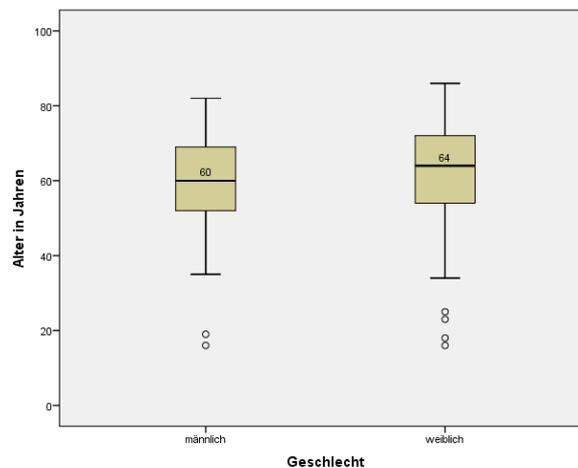


Abbildung 2: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Alter

Das Mindestalter der Patienten betrug 16 Jahre, das Maximalalter 86 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $59,8 \pm 15,3$ Jahre. Das Durchschnittsalter der Männer betrug $59,0 \pm 14,3$ Jahre (Medianalter 60 Jahre). Die Frauen waren durchschnittlich $60,7 \pm 16,5$ Jahre alt (Medianalter 64 Jahre). Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung beider Geschlechter.

Die Altersverteilung entspricht einer Normalverteilung.

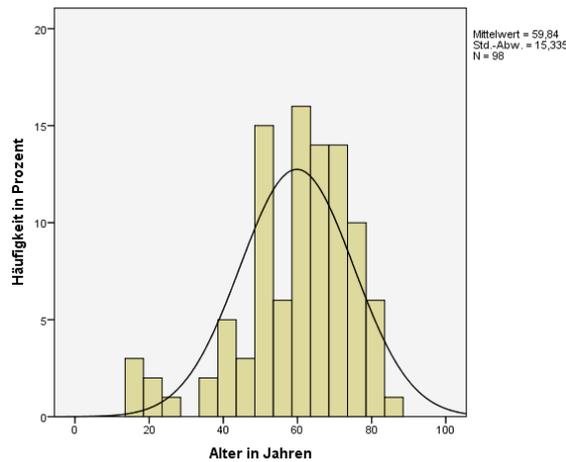


Abbildung 3: Altersverteilung

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der unterschiedlichen Gruppen ist im Folgenden dargestellt.

Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung in den untersuchten Untergruppen

	Anzahl	Geschlecht (%)		Alter (a)		
Auslösendes Ag						
Infektionen	52	♀ 42	♂ 58	54,8	♀ 56,5	♂ 53,6
Medikamente	22	♀ 41	♂ 59	68,2	♀ 69,0	♂ 67,6
Neoplasien	8	♀ 75	♂ 25	70,1	♀ 71,8	♂ 65,0
Autoimmunerkrankungen	8	♀ 87,5	♂ 12,5	56,8	♀ 54,6	♂ 72,0
unklar	8	♀ 50	♂ 50	62,5	♀ 59,0	♂ 66,0
Rezidive	8	♀ 37,5	♂ 62,5	56,8	♀ 63,7	♂ 52,6
komplizierter Verlauf	54	♀ 48	♂ 52	61,6	♀ 64,6	♂ 58,9
Gesamtkollektiv	98	♀ 49	♂ 51	59,8	♀ 60,7	♂ 59,0

Statistisch auffällig war dabei, dass sich bei Frauen häufiger eine Vaskulitis im Rahmen einer Neoplasie oder einer Autoimmunerkrankung fand. Dieser Zusammenhang war für Autoimmunerkrankung statistisch signifikant ($p=0,013$). Bei Männer war neben der unteren Extremität häufiger zusätzlich die obere Extremität betroffen ($p=0,049$).

Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren hatten signifikant häufiger eine Medikamenten-assoziierte Vaskulitis ($p=0,016$) und seltener Infektionen als Ursache ($p=0,002$). Statistisch häufiger fanden sich zudem Nebenerkrankungen ($p=0,001$). Bei jüngeren Patienten (≤ 50 a) zeigte sich eine kürzere Verweildauer (<14 d) ($p=0,042$).

4.1.2 Klinik

Im Mittel stellten sich die Patienten mit seit 14 Tagen bestehender Symptomatik in der Universitätsklinik vor. Personen mit Rezidiv kamen bei Erstmanifestation im Mittel nach 19 Tagen in die Klinik. Patienten mit kompliziertem Verlauf stellten sich im Mittel nach 21 Tagen vor, was signifikant später war ($p=0,004$). Auch Betroffene mit ulcerierend-nekrotisierender LV kamen später (>10 d) zur Erstvorstellung ($p=0,00013$). Im Gegensatz dazu kamen Patienten mit palpabler Purpura häufiger innerhalb der ersten 10 Tage ins Klinikum ($p=0,007$).

Klinisch zeigte sich die Vasculitis allergica bei 41 der 98 Patienten (42%) als palpable Purpura, bei 4 Patienten (4%) als nicht palpable Purpura, bei 31 Patienten (32%) ulcerierend-nekrotisierend, bei 14 Patienten (14%) hämorrhagisch-bullös und bei 8 Patienten (8%) als Urtikaria-Vaskulitis.

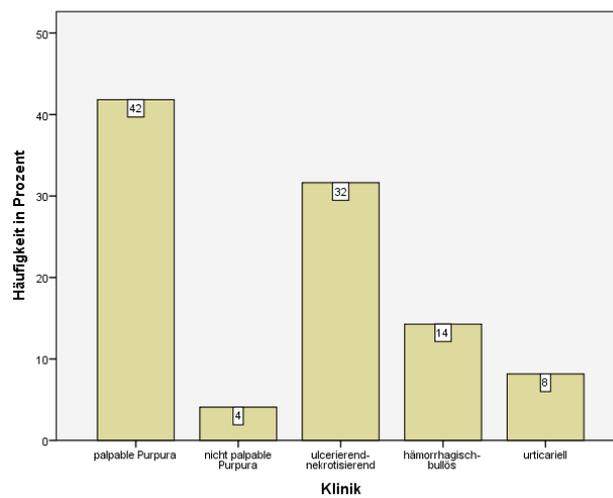


Abbildung 4: Klinisches Erscheinungsbild der Vasculitis allergica

Bei 39 Patienten (40%) waren die Symptome auf die Füße und Unterschenkel beschränkt. Bei 22 Patienten (22%) waren zusätzlich Effloreszenzen an den Oberschenkel zu finden. 25 Patienten (26%) zeigten zudem eine Beteiligung der oberen Extremität. Bei 12 Personen (12%) war das gesamte Integument betroffen.

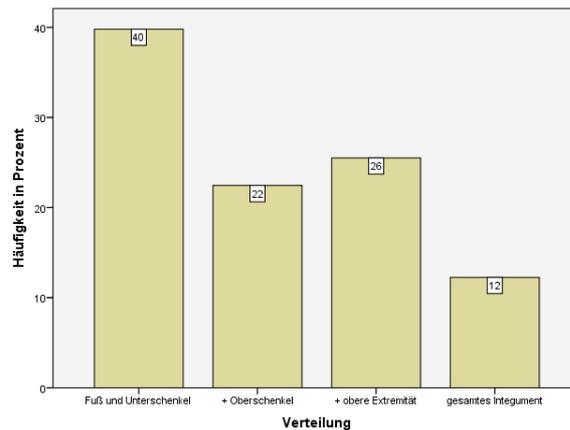


Abbildung 5: Verteilung der Effloreszenzen

Das klinische Erscheinungsbild sowie die Verteilung der Effloreszenzen in den untersuchten Untergruppen sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4: Klinik der untersuchten Untergruppen

	Anzahl	Effloreszenzen (%)					Verteilung (%)			
		Palpable Purpura	nicht Palpable Purpura	ulzerierend-nekrotisierend	hämorrhagisch-bullös	urticariell	Fuß und Unterschenkel	gesamte untere Extremität	+ obere Extremität	gesamtes Integument
Auslösendes Ag										
Infektionen	52	56	4	23	15	2	31	29	27	13
Medikamente	22	27	0	50	9	14	50	18	23	9
Neoplasien	8	12,5	12,5	25	25	25	50	12,5	25	12,5
Autoimmunerkrankungen	8	25	0	50	12,5	12,5	62,5	12,5	12,5	12,5
Unklar	8	37,5	12,5	25	12,5	12,5	37,5	12,5	37,5	12,5
Rezidive	8	0	12,5	62,5	12,5	12,5	50	0	25	25
Gesamtkollektiv	98	42	4	32	14	8	40	22	26	12

Bei Vorhandensein einer palpabler Purpura fanden sich häufiger Infektionen als Auslöser ($p=0,003$), überwiegend eine kürzere stationäre Verweildauer (< 14 d) ($p<0,0001$) und seltener Rezidive ($p=0,011$). Betroffene mit ulzerierend-nekrotisierender Vaskulitis hatten signifikant häufiger eine medikamentöse ($p=0,035$), seltener eine infektiöse Genese ($p=0,043$). Bei hämorrhagisch-bullöser LV kamen häufiger systemische Glukokortikoide zum Einsatz ($p=0,022$). Patienten mit Urtikaria-Vaskulitis wiesen häufiger einen langen stationären Verlauf (>14 d) auf ($p=0,023$), hatten seltener Infektionen als Auslöser ($p=0,019$) und erhielten seltener eine Therapie mit systemischen Kortikoiden ($p=0,001$).

Allgemeinsymptome fanden sich bei insgesamt 55 Patienten (56%). Die meisten Personen (31%) klagten über Schmerzen und Brennen im Bereich der Effloreszenzen.

25 Patienten (26%) beschrieben Juckreiz in den betroffenen Hautpartien. 15% der Patienten wiesen einen reduzierten Allgemeinzustand auf und 5 Patienten (5%) hatten bei der Aufnahme Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Ein Patient (1%) klagte über ungewollten Gewichtsverlust (> 5 Prozent des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten). Nachtschweiß wurde bei keinem Patienten anamnestisch festgestellt.

Eine Übersicht zur Verteilung vorhandener Allgemeinsymptome, Organbeteiligung und kompliziertem Verlauf in den untersuchten Untergruppen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 5: Häufigkeit von Allgemeinsymptomen in den untersuchten Untergruppen

	Anzahl	Allgemeinsymptome (%)					
		keine	Schmerzen/ Brennen	Juckreiz	reduzierter AZ	Fieber	Gewichts- verlust
Auslösendes Ag							
Infektionen	52	50	35	19	11,5	4	2
Medikamente	22	41	36	23	14	4,5	0
Neoplasien	8	37,5	0	25	37,5	25	0
Autoimmunerkrankungen	8	37,5	12,5	50	25	0	0
unklar	8	25	37,5	50	12,5	0	0
Rezidive	8	37,5	37,5	25	25	0	0
Gesamtkollektiv	98	44	31	26	15	5	1

Bei Vorhandensein einer palpablen Purpura fanden sich seltener Allgemeinsymptome ($p=0,039$). Bei Patienten, bei denen das gesamte Integument betroffen war, lagen signifikant häufiger Allgemeinsymptome vor ($p=0,043$). Schmerzen und Brennen fanden sich weniger häufig bei paraneoplastischer und Urtikaria-Vaskulitis (jeweils $p=0,047$). Juckreiz war signifikant häufiger bei Patienten mit Beteiligung des gesamten Integuments ($p=0,011$) und bei Urtikaria-Vaskulitis ($p=0,024$) zu finden. Ein reduzierter Allgemeinzustand korrelierte mit dem Vorhandensein einer systemischen Organbeteiligung ($p=0,016$).

Bei 73% der Patienten ließen sich anamnestisch Nebenerkrankungen finden. Erfasst wurden hierbei Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Hypothyreose. Bei 60 Patienten (61%) fand sich eine Arterielle Hypertonie. 38 Patienten (38%) hatten einen Diabetes mellitus Typ II. 15 Personen (15%) litten an einer KHK und 6 Personen (6%) an einer pAVK. Eine Hypothyreose fand sich bei 4 Patienten (4%).

Tabelle 6: Häufigkeit von Nebenerkrankungen in den untersuchten Untergruppen

	Anzahl	Nebenerkrankungen (%)					
		keine	Arterielle Hypertonie	Diabetes mellitus	KHK	pAVK	Hypothyreose
Auslösendes Ag							
Infektionen	52	44	46	31	10	4	4
Medikamente	22	9	82	64	32	9	0
Neoplasien	8	12,5	75	25	12,5	12,5	0
Autoimmunerkrankungen	8	0	75	12,5	0	12,5	25
unklar	8	0	75	62,5	25	0	0
Rezidive	8	12,5	87,5	50	12,5	0	12,5
komplizierter Verlauf	54	20	68,5	43	13	9	4
Gesamtkollektiv	98	27	61	38	15	6	4

Bei Patienten mit Medikamenten-induzierter Vaskulitis waren signifikant häufiger Nebenerkrankungen feststellbar ($p=0,035$). Patienten mit Nebenerkrankungen waren zudem häufiger über 50 Jahre ($p=0,001$), hatten einen längeren stationären Verlauf (>14 d) ($p=0,012$), häufiger eine ulzerierend-nekrotisierende Vaskulitis ($p=0,01$) und seltener eine palpable Purpura ($p=0,00016$). Bei Patienten mit infektiöser Genese fanden sich hingegen seltener Nebenerkrankungen. Der Unterschied war hierbei hoch signifikant ($p<0,0001$).

Die Patienten blieben im Mittel 12 Tage zur stationären Behandlung im Universitätsklinikum.

Betroffene mit kurzer (≤ 14 d) und langer (>14 d) stationärer Behandlungsdauer wurden hinsichtlich einer Korrelation mit anderen Faktoren verglichen. Auffällig war dabei, dass Patienten, bei denen das gesamte Integument betroffen war, statistisch häufiger einen langen Klinikaufenthalt hatten ($p=0,021$). Das zeigte sich auch bei Patienten mit systemischer Organbeteiligung ($p=0,001$) und bei ulzerierend-nekrotisierender Vaskulitis ($p=0,002$). Ein kürzerer stationärer Verlauf war bei Patienten mit palpabler Purpura ($p=0,00013$) sowie bei Infektionen als Auslöser ($p=0,019$) feststellbar.

Zwei Patienten (2%) sind während des stationären Aufenthaltes unabhängig von der LV im Rahmen ihrer Nebenerkrankungen verstorben.

4.2 Auslöser der Vasculitis allergica

Bei 90 der 98 Patienten (92%) konnte im Rahmen von Anamnese, Untersuchung und Diagnostik ein auslösendes Antigen gefunden werden. Lediglich bei 8 Personen (8%) konnte trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursache eruiert werden.

Bei 52 Patienten (53%) fanden sich Infektionen, bei 22 Patienten (22%) Medikamente, bei 8 Patienten (8%) Neoplasien und bei weiteren 8 Patienten (8%) Autoimmunerkrankungen als Auslöser der LV.

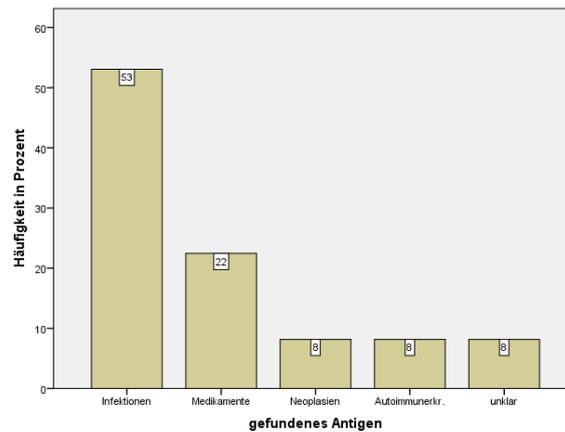


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der gefundenen Antigene

Im Folgenden ist die Antigenverteilung in den Untergruppen mit Rezidiv und mit kompliziertem Verlauf dargestellt.

Tabelle 7: Antigenhäufigkeit in den Untergruppen mit Rezidiv und mit kompliziertem Verlauf

	Anzahl	Antigenhäufigkeit (%)				
		Infektionen	Medikamente	Neoplasien	Autoimmunerkrankungen	unklar
Rezidive	8	50	12,5	12,5	12,5	12,5
komplizierter Verlauf	54	52	26	7	9	6
Gesamtkollektiv	98	53	22	8	8	8

4.2.1 Infektionen

Bei 52 Patienten mit LV (53%) fanden sich infektiöse Antigene als auslösende Ursache.

Foci fanden sich dabei am häufigsten im Bereich des oberen Atemtraktes (29%) und der Zähne (19%), gefolgt von Gastrointestinal- (17%) und Urogenitaltrakt (15%) sowie den unteren Atemwege (13%).

Bei 34 Patienten (65%) handelte es sich um bakterielle Infektionen, wobei sich in 50% grampositive und 50% gramnegative Bakterien nachweisen ließen. Auffällig häufig fanden sich Streptokokkeninfektionen (18%), Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae* (18%), Harnwegsinfektionen mit *Echeria coli* (15%), Infektionen mit *Helicobacter pylori*

(9%), sowie Zahnfoci (23%). Jeweils bei einem Patienten ließen sich folgende Erreger nachweisen: *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylokokkus aureus*, *Legionella pneumoniae* und *Proteus mirabilis*.

Bei 13 Patienten (25%) handelte es sich um virale Infekte, hiervon ließen sich bei 10 Personen aktuell oder anamnestisch Infektionen mit Grippeerregern eruieren. Jeweils bei einem Patienten war eine Infektion mit HSV I, CMV und Noroviren nachweisbar.

Bei 2 Patienten (4%) konnten Infektionen mit Pilzen (*Candida albicans*) nachgewiesen werden.

Bei 3 Patienten (6%) fand sich diagnostisch eine parasitäre Infestation. Hierbei handelte es sich um Infektionen mit *Blastocystis hominis*, *Yersinia enterocolitica* und *Strongyloides stercoralis*.

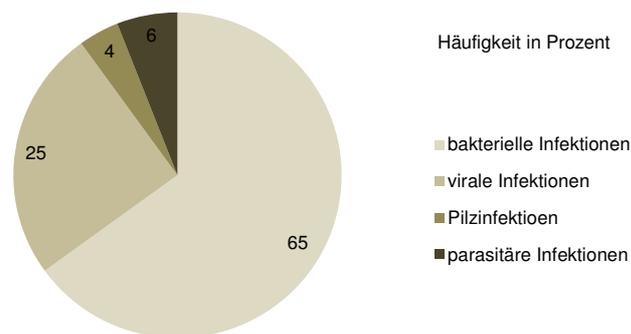


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung infektiöser Antigene

4.2.2 Medikamente

Bei 22 Patienten (23%) fanden sich Medikamente als auslösendes Antigen. Am häufigsten handelte es sich hierbei um Thiaziddiuretika (4 Personen). Bei 3 Personen fanden sich anamnestisch NSAR, bei 2 Personen Benzodiazepine und bei 2 weiteren Urikostatika. Bei jeweils einem Patienten wurden folgende Medikamentengruppen als auslösendes Antigen angenommen: ACE-Hemmer, Antihistaminika, Antimykotika, AT₁-Rezeptorantagonisten, β -Blocker, β -Lactam-Antibiotika, Bisphosphonate, Schleifen-diuretika und trizyklische Antidepressiva. Ein Patient zeigte die Symptome einer LV im Rahmen einer Spezifischen Immuntherapie mit Wespengift. Bei einem Patienten waren bereits ambulant mehrere Medikamente umgestellt worden, die ursprüngliche

Medikation war anamnestisch nicht eruierbar. Die Häufigkeitsverteilung medikamentöser Antigene ist im Folgenden dargestellt.

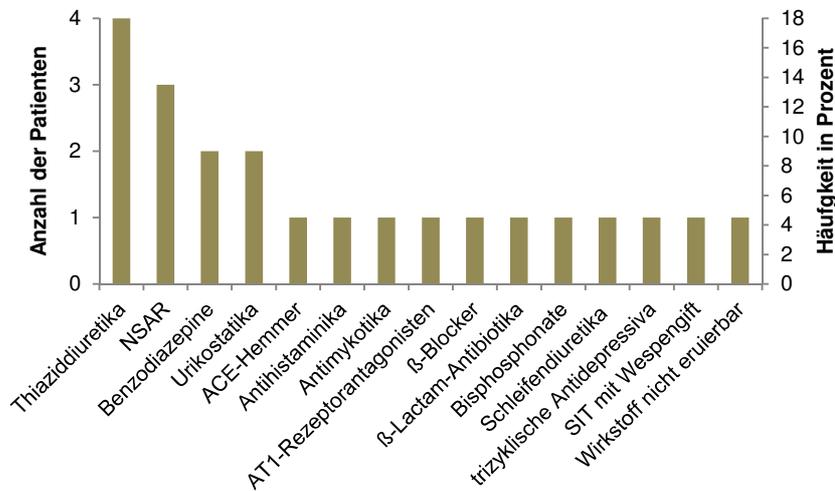


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung medikamentöser Antigene

4.2.3 Neoplasien

8 Patienten (8%) zeigten eine LV im Rahmen eines Tumors. Hierbei handelte es sich bei 7 Patienten um ein malignes und bei einem Patienten um ein benignes Geschehen. Bei 6 Patienten fand sich ein solider maligner Tumor. Hierbei handelte es sich bei 3 Patienten um ein Nierenzellkarzinom. Des Weiteren wurden Plattenepithelkarzinome von Mundboden und Cervix, sowie ein Malignes Melanom diagnostiziert.

Bei einem Patienten trat die LV im Rahmen einer malignen hämatologischen Erkrankung auf, hier war bereits vor Auftreten der Vaskulitis eine chronische myeloische Leukämie festgestellt worden.

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei einem der 8 Patienten ein Schilddrüsenadenom diagnostiziert.

4.2.4 Autoimmunerkrankungen

Bei 8 Personen (8%) fand sich als Auslöser der Vasculitis allergica ein autoimmunes Geschehen. Hierbei handelte es sich bei 3 Patienten um eine Rheumatoide Arthritis, bei 2 Patienten um einen Systemischen Lupus erythematodes und bei einem Patienten um ein Sjögren Syndrom. Bei einem Patient ließ sich anamnestisch eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto finden. Ein weiterer Patient zeigte die Symptome

einer LV im Rahmen eines Morbus Crohn (CED wurden in dieser Arbeit zu den Autoimmunerkrankungen gezählt, obwohl das wissenschaftlich noch diskutiert wird).

4.2.5 Ursache ungeklärt

Bei 8 Personen (8%) blieb trotz umfangreicher Diagnostik die Ätiologie unklar. Im Umfang der Diagnostik ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen Patienten mit gefundenem und nicht gefundenem Antigen nachweisen. Im Gegensatz zu 65% der Patienten mit gefundenem Antigen, erhielten nur 25% der Patienten mit unklarer Ursache eine systemische Kortikosteroidtherapie.

4.3 Komplikationen

Während des stationären Aufenthalts kam es bei insgesamt 21 Patienten (21%) zu einer systemischen Organbeteiligung. Hierbei handelte es sich bei 11 Personen (11%) um eine Nierenbeteiligung, bei 9 Personen (9%) um eine Gelenkbeteiligung und bei einem Patienten um eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes. Pulmonale Komplikationen oder eine Beteiligung des ZNS waren bei keinem Patienten vorhanden. Bei Patienten mit Infekt-bedingter LV kam es signifikant häufiger zu einer Systembeteiligung ($p=0,004$), v.a. wenn es sich bei den nachgewiesenen Erregern um Bakterien ($p=0,007$) oder Parasiten ($p=0,002$) handelte.

Einen komplizierten Verlauf nach o. g. Kriterien hatten 54 Patienten (55%). Dieser korrelierte mit einem längeren stationären Aufenthalt ($p=0,004$).

Eine Übersicht zur Verteilung von Organbeteiligung und kompliziertem Verlauf in den untersuchten Untergruppen ist im Folgenden dargestellt.

Tabelle 8: Häufigkeit von Systembeteiligung und kompliziertem Verlauf in den untersuchten Untergruppen

	Anzahl	Systembeteiligung (%)				komplizierter Verlauf
		keine	Nieren	Gelenke	GI-Trakt	
Auslösendes Ag						
Infektionen	52	67	15	15	2	54
Medikamente	22	91	4,5	4,5	0	64
Neoplasien	8	75	25	0	0	50
Autoimmunerkrankungen	8	100	0	0	0	62,5
unklar	8	100	0	0	0	37,5
Rezidive	8	75	12,5	12,5	0	75
Gesamtkollektiv	98	79	11	9	1	55

4.4 Rezidive

Bei 8 Patienten (8%) kam es zwischen einem Monat und 5 Jahren nach stationärem Aufenthalt zu einem Rezidiv.

Die als Ursache angenommenen Antigene bei Erst- und Zweitmanifestation sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 9: Antigene bei Erst- und Zweitmanifestation

Nr.	Antigen bei Erstmanifestation	Antigen bei Rezidiv
1	Infektion mit H.p.	Reinfektion mit H.p.
2	Sjögren-Syndrom	Sjögren-Syndrom
3	HWI mit E.coli	unklar
4	Magen-Darm-Infekt	HWI mit E.coli
5	Zahnfokus	Rheumatoide Arthritis
6	Nierenzell-Ca	Statin
7	Urikostatika	Thiaziddiuretika
8	unklar	unklar

In Bezug auf den Umfang der Diagnostik ließ sich statistisch kein Unterschied zu den Nicht-Rezidiven finden. Auch therapeutisch ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

4.5 Diagnostik

Bei allen Patienten erfolgte eine Routine-Laboruntersuchung. Hier fiel bei 72 Patienten (73%) eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) auf. Eine erhöhte Leukozytenzahl fand sich bei 32 Patienten (33%). Ein Patient hatte eine Leukopenie (1%). Eine erniedrigte Erythrozytenzahl war bei 38 Patienten (39%), ein reduzierter Hb-Wert und damit eine Anämie bei 31 Patienten (32%) zu finden. Eine Thrombozytose war bei 4 Patienten (4%), eine Thrombozytopenie bei einem Patienten (1%) nachweisbar. Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) wurde bei 12 Personen (12%) gefunden. Erhöhte Transaminasen fanden sich bei 30 Patienten (31). Ein erhöhter Kreatininspiegel war bei 13 Patienten (13%) nachweisbar.

13 Personen (13%) wiesen einen positiven ANA-Spiegel (>1:160) auf. Erhöhte Rheumafaktoren zeigten sich bei 5 Patienten (5%).

Eine Mikrohämaturie wiesen 31 Patienten (32%), eine Proteinurie 19 Patienten (19%) auf.

Eine Infektserologie erfolgte bei den Patienten in unterschiedlichem Umfang. Nachgewiesen wurden hierbei HAV bei einem, HSV1 bei einem, CMV bei einem,

Mycoplasma pneumoniae bei zwei, Chlamydia pneumoniae bei 10, Chlamydia trachomatis bei einem, Borrelia burgdorferi bei zwei und Legionella pneumophila bei einem Patienten. Bei keinem Patienten wurden HBV, HCV, HIV, VZV, EBV, HSV2, Parvovirus B19 oder Treponema pallidum nachgewiesen. Die H.p.-Diagnostik war bei 6 Patienten positiv. Bei 5 Patienten konnte im Urin E. coli nachgewiesen werden. In der Stuhldiagnostik war bei 9 Patienten Candida albicans, bei zwei Patienten Blastocystis hominis und bei einem Patienten Strongyloides stercoralis nachweisbar.

Im Rahmen der Fokussuche und zum Ausschluss einer Organbeteiligung erhielten 92 Patienten (94%) eine Sonografie des Abdomens. Bei 83 Patienten (85%) erfolgte eine Röntgenuntersuchung des Thorax. Bei 64 Patienten (65%) wurde eine HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt, hiervon erhielten 30 Personen zusätzlich eine Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen. 46 Patienten (47%) erhielten zum Ausschluss eines Zahnfokus eine dentologische Untersuchung. Bei 34 Frauen (71%) wurde im Rahmen der Diagnostik eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt.

4.6 Therapie

Bei 71 Patienten (72%) erfolgte eine kausale Therapie in Form einer Fokussanierung (beispielsweise als Antibiose, virustatische Therapie oder Zahnextraktion), Medikamentenkarenz oder Tumorthherapie. Dabei wurde bei allen Patienten mit Medikamenten-induzierter Vaskulitis das auslösende Pharmakon abgesetzt. Bei insgesamt 4 Patienten genügte diese kausale Therapie zur Remissionsinduktion. 49 Personen (50%) erhielten zusätzliche eine physikalische Therapie in Form einer Kompressionsbehandlung. Bei 34 Patienten (35%) erfolgte eine Therapie mit antiseptischen Lösungen. Topische Kortikosteroide wurden bei 41 Patienten (42%) verwendet. Eine zusätzliche oder alleinige Therapie mit systemischen Kortikosteroiden ist bei insgesamt 66 Personen (67%) erfolgt. Ein Patient (1%) erhielt eine Immuntherapie. Bei 9 Personen (9%) kamen Antihistaminika zum Einsatz.

Eine Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Therapien des Gesamtkollektivs und der untersuchten Untergruppen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Therapieoptionen

	Anzahl	Therapie (%)						
		kausal	Kompres- sion	Antiseptische Externa	topische Kortikoide	Systemische Kortikoide	Immunsuppressiva	Antihistaminika
Auslösendes Ag								
Infektionen	52	79	63,5	31	46	73	0	4
Medikamente	22	68	32	41	45,5	77	0	4,5
Neoplasien	8	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	0	25
Autoimmunerkrankungen	8	62,5	25	25	25	75	12,5	25
unklar	8	0	50	50	25	25	0	25
Rezidive	8	62,5	37,5	37,5	0	50	0	25
komplizierter Verlauf	54	68,5	50	43	31,5	68,5	2	9
Gesamtkollektiv	98	72	50	35	42	67	1	9

Von den Patienten mit systemischer Kortikosteroidtherapie erhielten alle Prednisolon. Die Therapie wurde dabei zwischen dem 1. und 9., durchschnittlich am 2. stationären Tag eingeleitet. Die Dosierung lag initial bei 15% der Patienten bei bis zu 50mg, bei 78% bei bis zu 100mg und bei 7% zwischen 100 und 150mg täglich. Durchschnittlich sind täglich 84mg Prednisolon gegeben worden. Die Dauer der Therapie lag zwischen 2 und 40 Tagen, durchschnittlich bei 11 Tagen. Bei 68% der Personen war bei Einleitung der Kortikoidtherapie ein ursächliches Antigen bekannt. Bei 28% konnte erst nach Therapieeinleitung ein auslösendes Antigen gefunden werden. Bei 4% der Patienten konnte kein Antigen eruiert werden.

68,5% der Patienten mit einem komplizierten Verlauf erhielten eine systemische Kortikoidtherapie. Bei 66% der Patienten wurde trotz fehlender Komplikationen Prednisolon gegeben.

Im Verlauf der Therapie kam es bei 86 Patienten (88%) zur Remission und bei 10 Patienten (10%) zu einem vollständigen Abheilen der LV. 2 Patienten (2%) verstarben unabhängig von der Vasculitis allergica an ihrem Grundleiden.

5 Diskussion

In dieser Arbeit sind die Daten von 98 Patienten mit Vasculitis allergica nach demografischen, klinisch-diagnostischen und therapeutischen Aspekten retrospektiv erfasst und ausgewertet worden. Insbesondere wurden die auslösenden Faktoren untersucht. Hierbei ist besonderer Wert auf deren klinische Bedeutung in Bezug auf die Therapie gelegt und deren Umsetzung im Klinikalltag analysiert worden. Daneben lag ein Schwerpunkt auf der Patientengruppe mit nachgewiesenem Rezidiv, unklarer Ätiologie sowie der Gruppe mit kompliziertem Verlauf.

5.1 Allgemeine Daten

5.1.1 Demografische Daten

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich kein Unterschied in der Geschlechterverteilung. In der Literatur lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied finden. Einige Autoren gaben einen geringfügig höheren Anteil weiblicher Patienten an (Sais et al., 1998; Bahrami et al., 2006; Gupta et al., 2009), in anderen Studien waren die Patienten häufiger männlich (Tai et al., 2006; Al-Mutairi, 2008; Khetan et al., 2012; Calvo-Río et al., 2014).

In den Patientengruppen mit Neoplasien und Autoimmunerkrankungen zeigte sich hingegen eine Dominanz des weiblichen Geschlechts. Bei Autoimmunerkrankungen war dieser Zusammenhang statistisch signifikant ($p=0,013$). Das vermehrte Auftreten im Rahmen von Neoplasien (75%) ist eher ungewöhnlich, da die Inzidenz maligner Erkrankungen in der Bevölkerung bei Männern etwa doppelt so hoch ist wie bei Frauen. Auch in der Literatur wird das häufigere Auftreten einer paraneoplastische Vaskulitis bei Männern bestätigt (Mitsui et al., 2009; Linskey et al., 2012; Podjasek et al., 2012). Das zahlreichere Auftreten einer LV im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (87,5%) lässt sich mit der allgemein höheren Prävalenz dieser Erkrankungen beim weiblichen Geschlecht erklären. So beträgt nach Cooper und Stroehla der Anteil des weiblichen Geschlechts bei der RA 75%, beim SLE 88%, beim SS 92% und bei der Hashimoto-Thyreoiditis 95%.

Bei Männern waren hingegen mit 59% häufiger Medikamente als auslösendes Antigen zu finden, dieser Zusammenhang war allerdings nicht signifikant. Ähnliches konnte auch in einer Studie von Ortiz-Sanjuán et al. gezeigt werden, hier waren Männer mit 56% ebenfalls etwas häufiger von einer Medikamenten-assoziierten LV betroffen. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich bei Bahrami et al., in ihrer Studie waren Männer mehr als doppel so häufig betroffen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $59,8 \pm 15,3$ Jahre. Das Durchschnittsalter der Männer betrug $59,0 \pm 14,3$ Jahre. Frauen erkrankten mit $60,7 \pm 16,5$ Jahren durchschnittlich wenig später als die männlichen Patienten. Nach Carlson et al. können Patienten in jedem Alter erkranken. Das Durchschnittsalter liegt in der Literatur überwiegend zwischen 40 und 60 Jahren und ist damit z. T. niedriger als in dieser Arbeit (Marques et al., 1995; Sais et al., 1998; Cribier et al., 1999; Barnadas et al., 2004; Bahrami et al., 2006; Tai et al., 2006; Al-Mutairi, 2008; Marie et al., 2010). Die Ursache hierfür liegt möglicherweise darin, dass in der aktuellen Arbeit das Mindestalter der Patienten bei 16 Jahren lag, in anderen Studien wurden z. T. Kinder und Jugendlichen eingeschlossen, was einen Einfluss auf das resultierende Durchschnittsalter hat (vgl. Gupta et al. mit einem Mindestalter der Patienten von 5 Jahren und einem Durchschnittsalter von 38 Jahren).

Patienten mit Infektionen als Auslöser der LV erkrankten durchschnittlich mit 54,8 Jahren und waren damit häufiger jünger (≤ 50 a) ($p=0,002$). Personen mit Medikamenten-assoziiertes Vaskulitis waren mit durchschnittlich 68,2 Jahren öfter älter (≥ 50 a) ($p=0,016$). Patienten mit LV im Rahmen einer Neoplasie erkrankten mit 70,1 Jahren ebenfalls später als der Durchschnitt, dieser Zusammenhang war allerdings statistisch nicht signifikant. In einer Studie von Loricera et al. waren Patienten mit paraneoplastischer LV mit 67,9 Jahren ebenfalls durchschnittlich älter. Diese Ergebnisse korrelieren mit der allgemein mit dem Alter steigenden Morbidität, der damit verbundenen Notwendigkeit medikamentöser Therapien und der im Alter zunehmenden Prävalenz von Krebserkrankungen in der Bevölkerung. Ersteres konnte in der vorliegenden Arbeit durch das signifikant häufiger Auftreten von Nebenerkrankungen bei älteren Patienten ($p=0,001$) und einem damit verbundenen Medikamentenbedarf bestätigt werden.

5.1.2 Klinik

Im Mittel stellten sich die Patienten mit seit 14 Tagen bestehender Symptomatik in der Universitätsklinik vor. Bei Marie et al. stellten sich die Betroffenen ebenfalls im Mittel nach 14 Tagen vor. Es sind aber auch Studien veröffentlicht in denen z.T. mehrere Monate, sogar Jahre bis zur Vorstellung in der Klinik vergingen (Gupta et al., 2009; Khetan et al., 2012).

Personen mit Rezidiv kamen bei Erstmanifestation im Mittel nach 19 Tagen in die Klinik. Patienten mit kompliziertem Verlauf stellten sich signifikant später, im Mittel nach 21 Tagen, vor ($p=0,004$). Auch Betroffene mit ulzerierend-nekrotisierender LV kamen signifikant später (>10 d) zur Erstvorstellung ($p=0,00013$). Im Gegensatz dazu

kamen Patienten mit palpabler Purpura häufiger innerhalb der ersten 10 Tage ins Klinikum ($p=0,007$). Dies lässt vermuten, dass eine längere Anwesenheit im Körper zirkulierender Immunkomplexe und das verspätete Einleiten einer kausalen Therapie zu einer schwereren Klinik mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Komplikationen führen. Je später sich ein Patient stationär vorstellt, umso eher muss mit dem Auftreten einer Organbeteiligung und einem schwereren Hautbefund gerechnet werden.

Klinisch zeigte sich die Vasculitis allergica bei 42% der Patienten als palpable Purpura, bei 32% ulcerierend-nekrotisierend, bei 14% hämorrhagisch-bullös, bei 8% als Urtikaria-Vaskulitis und bei lediglich 4% als nicht palpable Purpura. Auch in der Literatur fand sich klinisch mit 59-89% am häufigsten eine palpable Purpura (Sais et al., 1998; Tai et al., 2006; Gupta et al., 2009; Marie et al., 2010; Linskey et al., 2012). Eine ulcerierend-nekrotisierende Vaskulitis zeigte sich mit 7-33% am zweit häufigsten (Sais et al., 1998; Tai et al., 2006; Marie et al., 2010).

Bei palpabler Purpura fanden sich häufiger Infektionen als Auslöser ($p=0,003$), eine kürzere stationäre Verweildauer (< 14 d) ($p<0,0001$) und seltener Rezidive ($p=0,011$). Was verdeutlicht, dass Patienten mit palpabler Purpura einen günstigen stationären und poststationären Verlauf haben. Betroffene mit ulcerierend-nekrotisierender Vaskulitis hatten signifikant häufiger eine medikamentöse ($p=0,035$), seltener eine infektiöse Genese ($p=0,043$). Medikamenten führen demnach häufiger zu schweren und Infektionen eher zu milden Hautsymptomen. Patienten mit Urtikaria-Vaskulitis wiesen häufiger einen langen stationären Verlauf (>14 d) auf ($p=0,023$) und hatten seltener Infektionen als Auslöser ($p=0,019$). Im Rahmen von Neoplasien kam es prozentual häufiger zu einer Urtikaria, dieser Zusammenhang war allerdings nicht signifikant. In der Literatur hingegen fanden sich bei Urtikaria-Vaskulitis seltener Tumore (Buggiani et al., 2010) und häufiger Autoimmunerkrankungen, insbesondere bei SLE und SS (Fiorentino, 2003). Letzteres konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Bei 62% der Patienten blieben die Effloreszenzen auf die untere Extremität beschränkt. 26% zeigten zusätzlich eine Beteiligung der oberen Extremität und bei 12% war das gesamte Integument betroffen. Auch in der Literatur sind die Effloreszenzen am häufigsten (50-71%) auf die untere Extremität beschränkt (Sais et al., 1998; Tai et al., 2006; Linskey et al., 2012).

Allgemeinsymptome fanden sich bei insgesamt 56% der Patienten. Die meisten Personen klagten über Schmerzen/Brennen und Juckreiz (31% und 26%) im Bereich

der betroffenen Hautpartien. 15% der Patienten wiesen einen reduzierten Allgemeinzustand auf und 5% hatten bei der Aufnahme Fieber (≥ 38 °C). 1% der Patienten klagte über ungewollten Gewichtsverlust. Nachtschweiß wurde bei keinem Patienten anamnestisch festgestellt. Allgemeinsymptome treten je nach Publikation bei ca. 18-40% der Patienten (Lotti et al., 1998; Gupta et al., 2009; Khetan et al., 2012). Gupta et al. beschrieben dabei am häufigsten Fieber, gefolgt von Juckreiz und Schmerzen.

Insgesamt fanden sich bei Patienten mit Neoplasie, Autoimmunerkrankung oder unklarer Ursache häufiger Allgemeinsymptome als beim Gesamtdurchschnitt, die Werte waren dabei aber statistisch nicht signifikant. Insbesondere wiesen Patienten mit Neoplasie 2,5-mal häufiger einen reduzierten AZ und 5-mal häufiger Fieber auf (vgl. Tabelle 5). In der Literatur wird ebenfalls ein häufigeres Auftreten von Allgemein-, insbesondere B-Symptome beschrieben (Blanco et al., 1998; Mitsui et al., 2009; Buggiani et al., 2010; Loricera et al., 2013). In einer Studie von Blanco et al. waren bei 50% der Vaskulitispatienten mit Malignom Fieber, Gewichtsverlust und ein reduzierter Allgemeinzustand feststellbar. Das verdeutlicht, wie wichtig es im Rahmen der Anamnese ist, nach Allgemein- und B-Symptome zu fragen. Ein reduzierter Allgemeinzustand korrelierte mit dem Vorhandensein einer systemischen Organbeteiligung ($p=0,016$). Was bedeutet, dass bereits bei Aufnahme des Patienten mit sich entwickelnde Komplikationen gerechnet werden kann und so bspw. durch eine intensivere Betreuung, regelmäßige Laborkontrollen und eine frühe systemische Therapieeinleitung Komplikation zeitnah erkannt oder im besten Fall vorgebeugt werden können.

Bei 73% der Patienten ließen sich anamnestisch Nebenerkrankungen finden. Bei 61% fand sich eine Arterielle Hypertonie, bei 38% ein Diabetes mellitus Typ II, bei 15% eine KHK, bei 6% eine pAVK und bei 4% eine Hypothyreose.

Bei Patienten mit Medikamenten-induzierter Vaskulitis waren signifikant häufiger Nebenerkrankungen feststellbar ($p=0,035$). Patienten mit Nebenerkrankungen waren zudem häufiger über 50 Jahre ($p=0,001$), hatten einen längeren stationären Verlauf (>14 d) ($p=0,012$), häufiger eine ulzerierend-nekrotisierende Vaskulitis ($p=0,01$) und seltener eine palpable Purpura ($p=0,00016$). Das Vorhandensein von Nebenerkrankungen korreliert demnach mit Dauer des stationären Aufenthalts und Schwere der Effloreszenzen. Bei Patienten mit infektiöser Genese fanden sich hingegen seltener Nebenerkrankungen. Der Unterschied war hierbei hoch signifikant ($p<0,0001$). Das erklärt sich hauptsächlich dadurch, dass Patienten mit infektiöser Genese häufiger jünger (≤ 50 a) waren.

5.2 Ätiologie

Die Suche nach einem auslösenden Antigen kann sich durchaus schwierig gestalten, oft sind mehrere potentielle Faktoren gleichzeitig eruierbar, insbesondere bei älteren multimorbiden Patienten. Bei einem Infekt ist oftmals ambulant bereits eine Antibiose angeordnet worden, eine Zuordnung wird dadurch erschwert. Daneben lassen sich bei einigen Patienten Medikamente, besonders wenn es sich um eine Selbstmedikation handelt, nicht mehr feststellen.

In der vorliegenden Arbeit war es allerdings möglich, bei 92% aller Patienten ein auslösendes Antigen zu eruieren. Lediglich bei 8% wurde trotz umfangreicher Diagnostik keine eindeutige Ursache gefunden. Am häufigste fanden sich Infektionen (53%) und Medikamente (22%) als Auslöser der LV. Bei 8% der Patienten sind Neoplasien und bei weiteren 8% Autoimmunerkrankungen als Ursache identifiziert worden.

Je nach Studie blieb die Ursache bei bis zu 62% der Vaskulitispatienten unbekannt. Am häufigsten ließen sich in der Literatur Infektionen und Medikamente als möglicher Auslöser finden. Infektionen waren bei 10-38% der Patienten und Medikamente bei 10-50% nachweisbar. Im Vergleich dazu fanden sich wie in der vorliegenden Arbeit seltener Neoplasien (0-10%) und Autoimmunerkrankungen (4-17%) (vgl. Tabelle 10) .

Im Folgenden ist eine Übersicht verschiedener veröffentlichter Studien zur LV und deren Ätiologie dargestellt. Zu beachten sind die teilweise unterschiedlichen Einschlusskriterien der Patienten, welche nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit ermöglichen. Beispielsweise wurden in einigen Studien Patienten mit PSH aufgenommen, in anderen ausgeschlossen. Da die PSH ätiologisch vermehrt in Zusammenhang mit Infekten des oberen Atemwegs gebracht werden kann, ist hier eine Überbewertung von Infektionen als Auslöser nicht auszuschließen. Des Weiteren wurden in einigen Studien neben Erwachsenen auch Kinder eingeschlossen, was wiederum Einfluss auf Infekthäufigkeit, Auftreten von Neoplasien und Medikamentenkonsum hat. Zudem stammen die Studien aus verschiedenen Regionen weltweit, was ebenfalls Einfluss auf die Ursachenverteilung, insbesondere auf Infektionshäufigkeit und Erregerspektrum hat.

Tabelle 11: Antigenhäufigkeit bei LV in verschiedenen Publikationen im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit

Studie	Anzahl	Altersdurchschnitt (a)	Geschlechterverteilung		Antigenhäufigkeit (%)				
			♀ (%)	♂ (%)	Infektionen	Medikamente	Neoplasien	Autoimmunerkr.	unklar
Marques et al. 1995	51	48	65	35	22	39	6	6	27
Sais et al. 1998	160	51	56	44	28	10	10	15	37
Cribier et al. 1999	184	57	47	53	26	17	6	4	47
Barnadas et al. 2004	50	60	48	52	21	27	5	5	42
Bahrami et al. 2006	63	47	56	44	25	25	5	8	37
Tai et al. 2006	93	56	35	65	25	20	2	9	44
Al-Mutairi 2008	57	43	44	56	14	18	2	5	61
Gupta et al. 2009	50	38	60	40	10	50	0	12	28
Marie et al. 2010	132	61	49	51	38	15	8	17	22
Khetan et al. 2012	61	32	43	57	11	20	0	7	62
Calvo-Rio et al. 2014	417	19	42	58	38	19	k. A.	k. A.	43
aktuelle Arbeit	98	60	49	51	53,0	22,4	8,2	8,2	8,2

5.2.1 Infektionen

Infektiöse Antigene fanden sich bei 53% aller Patienten und waren damit am häufigsten als auslösender Faktor einer LV zu finden. Foci waren dabei am häufigsten im Bereich des oberen Atemtraktes (29%) und der Zähne (19%) zu finden, gefolgt von Gastrointestinal- (17%), Urogenital- (15%) und unterem Atemtrakt (13%). Das verdeutlicht die Wichtigkeit einer gezielten Untersuchung und Diagnostik, die insbesondere Infektserologie, Urin- und Stuhldiagnostik, Abdomen-Sonografie, Thorax-Röntgen sowie spezielle Konsiliarvorstellungen umfasst.

Bei 65% der Patienten handelte es sich um bakterielle Infektionen, bei 25% um virale Infekte, bei 4% um Infektionen mit Pilzen und bei 6% um parasitäre Infestationen.

Infektionserkrankungen zählen bei der Mehrheit der Autoren sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen zur häufigsten Ursache einer LV. Die Häufigkeit wird mehrheitlich mit etwa einem Drittel aller Fälle angegeben (Sais et al., 1998; Pipitone und Salvarani, 2008; Linskey et al., 2012). Konnte histopathologisch IgA nachgewiesen werden, was für das Vorliegen einer PSH spricht, wurden sogar bei bis zu 63% der Vaskulitispatienten ein Infekt nachgewiesen (Alalwani et al., 2014).

Am häufigsten fanden sich β -hämolyisierende Streptokokken, Staphylokokken sowie HBV, HCV, EBV und CMV, nur selten wurden Parasiten verdächtigt (Claudy, 1998; Naidas, 2002; Tai et al., 2006; Pipitone und Salvarani, 2008). Bei Sais et al. fanden sich unter den nachgewiesenen Erregern überproportional häufig HCV (68%) und HBV (18%). Dies korreliert mit der erhöhten Prävalenz von HCV-Infektionen in Südeuropa im Vergleich zum west- und mitteleuropäischen Raum (Prävalenz von HCV-Infektionen in Spanien: 1,6-2,6%, in Deutschland: 0,6%) (Sais et al., 1998; Shepard et al., 2005; Bruguera und Forns, 2006).

Bei Hepatitiden entwickelt sich die Vaskulitis meist innerhalb der ersten 4 Monate nach Infektion. Die Hepatitis ist auf Grund mangelnder Symptome zu diesem Zeitpunkt meist noch nicht diagnostiziert, deshalb empfiehlt sich stets eine Serologie auf Hepatitis-B- und -C-Antigen (Gower et al., 1978; Pipitone und Salvarani, 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde bei allen Patienten mit erfolgter Infektserologie auf Hepatitis B und C gescreent, die Ergebnisse waren bei allen Patienten negativ.

5.2.2 *Medikamente*

Bei 23% der Patienten fanden sich Medikamente als auslösendes Antigen der Vaskulitis. Dies liegt im Rahmen der in der Literatur zu findenden Werte, hier werden je nach Autor und Studie Werte zwischen 10 und 50% angegeben (Jennette und Falk, 1997; García-Porrúa et al., 1999; Gupta et al., 2009; Sunderkötter, 2012; Ortiz-Sanjuán et al., 2014). Nach Gupta et al. und Radić et al. finden sich Medikamente sogar am häufigsten als Ursache einer LV.

Bei den festgestellten Medikamentengruppen handelte es sich überwiegend um Thiaziddiuretika (17%), NSAR (13%), Urikostatika (9%) und Benzodiazepine (9%). Weniger häufig fanden sich ACE-Hemmer, Antihistaminika, Antimykotika, AT₁-Rezeptorantagonisten, β -Blocker, β -Lactam-Antibiotika, Bisphosphonate, Schleifen-diuretika und trizyklische Antidepressiva. Die Gesamtheit dieser Substanzen ist in unterschiedlicher Häufigkeit bereits in der Literatur in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Vasculitis allergica beschrieben worden. Die häufigsten medikamentösen Auslöser stellen dabei Antibiotika und NSAR dar (Marques et al., 1995; Tai et al., 2006; Gupta et al., 2009; Khetan et al., 2012; Ortiz-Sanjuán et al., 2014). Diese Dominanz erklärt sich in deren häufigen therapeutischen Einsatz, insbesondere bei den Analgetika in der breiten Zugänglichkeit und weniger über eine generell erhöhte Vaskulitisinzidenz gegenüber anderen Substanzen. Bei Marques et al. fanden sich nach den o.g. Stoffen am häufigsten Thiazide.

Ein Patient dieser Arbeit zeigte die Symptome einer LV im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie (SIT) mit Wespengift. In der Literatur ließen sich hierzu nur wenige Einzelfälle finden. Sánchez-Morillas et al. beschrieben einen Fall von LV im Rahmen einer SIT mit Zypressenpollen bei einer Patientin mit allergischem Asthma bronchiale. Bei einem weiteren Fall kam es zu einer akralen Vaskulitis nach SIT einer Patientin mit allergischer Rhinokonjunktivitis auf Hausstaubmilben (Branco-Ferreira et al., 1998).

Bei einer Medikamenten-assoziierten LV treten laut Radić et al. und Wiik häufig ausschließlich Symptome an der Haut auf, eine systemische Beteiligung ist nur bei

einer Minderheit der Patienten zu finden. Das konnte ebenso bei Bahrami et al. gezeigt werden, Patienten mit pharmakologischem Auslöser entwickelten in 13%, die übrigen Patienten in 32% der Fälle eine Systembeteiligung. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang gefunden werden, hier kam es bei 9% der Patienten mit Medikamenten-induzierter LV im Vergleich zu 21% der Patienten des Gesamtkollektivs zu einer Systembeteiligung. In einer Studie von Ortiz-Sanjuán et al. zeigte sich hingegen, dass eine Beteiligung der Gelenke (51%), des Gastrointestinaltraktes (38%) und der Nieren (35%) keine Seltenheit darstellt.

Das häufige Auftreten einer Medikamenten-induzierten Vaskulitis verdeutlicht die Wichtigkeit einer ausführlichen Medikamentenanamnese. In der Mehrheit der Fälle treten die Symptome 7-21 Tage nach Therapiebeginn auf, können sich aber auch erst Monate später entwickeln (Jennette und Falk, 1997; Carlson et al., 2006). Deshalb empfiehlt es sich im Rahmen der Medikamentenanamnese bis zu 6 Monaten zurückzugehen (Radić et al., 2012).

5.2.3 Neoplasien

Bei 8% aller Patienten konnte die LV als paraneoplastisches Geschehen gewertet werden. Dieser Wert ist etwa doppelt so hoch wie in der Literatur angegeben wird. Hier lässt sich überwiegend bei 2-5% der LV-Patienten eine Neoplasie als Ursache nachweisen (Kurzrock und Cohen, 1993; Pertuiset et al., 2000; Barnadas et al., 2004; Buggiani et al., 2010; Podjasek et al., 2012; Loricera et al., 2013). Andere Autoren geben Werte von unter einem Prozent an und gestehen den Malignomen nur eine untergeordnete Rolle in der Vaskulitis-Diagnostik zu, eine routinemäßige Untersuchung auf maligne Erkrankungen wird von diesen Autoren deshalb nicht empfohlen (Buggiani et al., 2010, nach Callen, 2008 und Soter und Diaz-Perez, 2008).

Bei 87,5% der Patienten mit Neoplasie handelte es sich um ein malignes Geschehen. Im Gegensatz zu den meisten veröffentlichten Studien fanden sich am häufigsten solide Tumore. Auffällig häufig waren dabei Nierenzellkarzinome. Des Weiteren wurden Plattenepithelkarzinome von Mundboden und Cervix, sowie ein Malignes Melanom diagnostiziert. Lediglich bei einem Patienten trat die LV im Rahmen eines hämatoonkologischen Geschehens auf (CML). Von der Mehrheit der Autoren wird angegeben, dass hämatologische Erkrankungen deutlich häufiger zu finden sind als solide Tumore (Kurzrock und Cohen, 1993; Blanco et al., 1998; Barnadas et al., 2004; Fain et al., 2007; Loricera et al., 2013). Ein gegenteiliges Ergebnis zeigen Pertuiset et al. sowie Mitsui et al. in unterschiedlichen Studien zu PSH und Malignomen. Hier

fanden sich bei 63-89% der Krebspatienten solide Tumore, was vergleichbar mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist.

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei einem Patienten ein Schilddrüsenadenom diagnostiziert. Benigne Tumore sind bislang kaum in Verbindung mit einer LV beschrieben worden. Einen der wenigen Fälle beschrieben Plaut et al. bei einem Patienten mit renalem Onkozytom, bei dem die Tumorentfernung zu einer vollständigen Heilung führte.

Nach Buggiani et al. fanden sich bei den betroffenen Patienten häufiger lange bestehende Symptome und ein unzureichendes oder prolongiertes Ansprechen auf eine systemische Glukokortikoidtherapie. Die Patienten waren im Durchschnitt älter (>40 a), häufiger männlich, zeigten öfter einen chronischen Verlauf sowie Allgemein- und B-Symptome (Blanco et al., 1998; Pertuiset et al., 2000; Carlson et al., 2006; Mitsui et al., 2009; Buggiani et al., 2010; Kermani et al., 2011; Linskey et al., 2012; Loricera et al., 2013). Auch in der vorliegenden Arbeit waren die Patienten älter und hatten häufiger Begleitsymptome.

Auch wenn Neoplasien keine häufige Ursache einer Vaskulitis darstellen, spielen sie nicht zuletzt auf Grund der Prognose eine wichtige Rolle. Um erste Hinweise auf eine maligne Ursache zu bekommen, sollte stets im Rahmen einer ausführlichen Anamnese die B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber) erfragt werden. Bei länger bestehenden Symptomen, chronisch-rezidivierendem Verlauf und unzureichendem Ansprechen auf eine systemische Glukokortikoidtherapie muss an ein Malignom gedacht werden, insbesondere bei männlichen Patienten über 40 Jahren.

Hämatologische Erkrankungen sind häufig Ursache einer paraneoplastische Vaskulitis, die Routinelabordiagnostik kann hierfür erste Hinweise liefern und sollte bei Verdacht durch ein Differenzialblutbild ergänzt und ggf. weiterführende Diagnostik angeschlossen werden.

Kann keine eindeutige andere Ursache gefunden werden, sollte die Routinediagnostik stets durch eine umfangreiche Tumorsuche zum Ausschluss okkulten Malignoms erweitert werden.

Bei wiederauftretender LV nach erfolgter Tumorthherapie sollte stets an ein metastatisches Geschehen bzw. ein Tumorrezidiv gedacht werden.

5.2.4 Autoimmunerkrankungen

Bei 8% der Betroffenen fand sich als Auslöser der Vasculitis allergica ein autoimmunes Geschehen. Hierbei handelte es sich bei 37,5% um eine RA, bei 25% um einen SLE und bei jeweils 12,5% um ein Sjögren Syndrom, eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto und einen Morbus Crohn.

In der Literatur wurden Autoimmunerkrankungen mit einer Häufigkeit von 4-17% beschrieben (vgl. Tabelle 10). Überwiegend waren Patienten mit SLE, SS, RA und M. Behçet betroffen. Seltener fand sich eine LV in Zusammenhang mit Sklerodermie, Dermatomyositis, Sarkoidose und Hashimoto-Thyreoiditis (Orfanos und Garbe, 2002; Fiorentino, 2003; Harper und Weidanz, 2006). Auch chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen (CED) sind vereinzelt beschrieben worden (Cribier et al., 1999; Fiorentino, 2003; Linskey et al., 2012).

Die LV trat häufig im Rahmen eines akuten Schubes der zu Grunde liegenden Autoimmunerkrankungen auf (Fiorentino, 2003; Xu et al., 2009), so auch bei o. g. Patienten mit M. Crohn. Zudem beschrieb Fiorentino vermehrt einen schweren Verlauf und eine schlechte Prognose.

Klinisch zeigte sich die Vaskulitis häufiger in Form einer Urtikaria (Fiorentino, 2003; Xu et al., 2009), das konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

5.2.5 Ursache unklar

Bei 8% der Personen blieb die Ätiologie trotz umfangreicher Diagnostik unklar. Dieser Wert ist deutlich niedriger als in der Literatur, hier schwanken die Angaben zwischen 22 und 62% (vgl. Tabelle 10). Das lässt sich möglicherweise durch die intensive Fokussuche und weiterführende Diagnostik erklären.

Insgesamt fand sich bei Patienten mit unklarer Ätiologie seltener ein komplizierter Verlauf. Das erscheint ungewöhnlich, da bei diesen Patienten keine kausale Therapie möglich ist und das auslösende Antigen theoretisch nicht eliminiert werden kann. Möglicherweise handelt es sich bei diesen Patienten um ein flüchtig vorhandenes Antigen, bspw. im Rahmen eines banalen, nicht erinnerlichen Infektes oder einer einmaligen Selbstmedikation, z. B. mit Nahrungsergänzungsmitteln oder Phyto-pharmaka.

Bei Marie et al. zeigte sich eine idiopathische Vaskulitis häufiger bei über 65-jährigen Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, Patienten mit unklarer Ursache waren nicht wesentlich älter als der Durchschnitt.

5.3 Komplikationen

Eine systemische Organbeteiligung fand sich bei 21% der Patienten. Hierbei handelte es sich mit 11% am häufigsten um eine Nierenbeteiligung, gefolgt von einer Gelenkbeteiligung (9%) und einer Beteiligung des Gastrointestinaltraktes (1%). Pulmonale Komplikationen oder eine Beteiligung des ZNS waren nicht zu finden. In der Literatur wird eine systemische Beteiligung bei 27-52% der Patienten beschrieben. Am häufigsten handelte es sich dabei um eine Beteiligung der Gelenke (9-23%), der Nieren (20-47%), des Gastrointestinaltraktes (3-14%) oder der Lunge (6-12%) (Cribier et al., 1999; Bahrami et al., 2006; Tai et al., 2006; Al-Mutairi, 2008; Gupta et al., 2009; Marie et al., 2010; Khetan et al., 2012; Alalwani et al., 2014). Selten zeigten sich neurologische Symptome (2-4%) (Tai et al., 2006; Marie et al., 2010; Alalwani et al., 2014).

Bei Patienten mit Infekt-bedingter LV kam es signifikant häufiger zu einer Systembeteiligung ($p=0,004$), v.a. wenn es sich bei den nachgewiesenen Erregern um Bakterien ($p=0,007$) oder Parasiten ($p=0,002$) handelte. Prozentual seltener fand sich eine Organbeteiligung bei Medikamenten, Autoimmunerkrankungen und unklarer Ätiologie (vgl. Tabelle 5), dieser Zusammenhang war aber nicht statistisch signifikant.

Einen komplizierten Verlauf nach o. g. Kriterien zeigten 55% der Patienten. Betroffene mit späterem Rezidiv hatten im Durchschnitt häufiger Komplikationen. Patienten mit unklarer Ursache wiesen seltener einen komplizierten Verlauf auf, obwohl man auf Grund einer fehlenden kausalen Therapie bei diesen Patienten Gegenteiliges vermuten könnte.

5.4 Rezidive

In der vorliegenden Arbeit handelte es sich bei der Mehrzahl der Fälle um eine einzelne Vaskulitis-Episode. Dies bestätigte sich auch in der Literatur (Jennette und Falk, 1997; Carlson et al., 2006; Xu et al., 2009). Insgesamt trat bei 92% der Patienten im Erfassungszeitraum ein einmaliges Ereignis auf. Lediglich 8% aller Patienten entwickelten einen Monat bis 5 Jahre nach Erstmanifestation ein Rezidiv. In der Literatur kam es überwiegend bei 7-20% der Patienten im Verlauf von Monaten bis Jahren zu einem erneuten Ausbruch der LV (Jennette und Falk, 1997; Fiorentino, 2003; Carlson et al., 2006; Gupta et al., 2009; Xu et al., 2009; Alalwani et al., 2014). In einigen Veröffentlichungen werden auch deutlich höhere Werte von bis zu 40% angegeben (Al-Mutairi, 2008; Calvo-Río et al., 2014). Bei Marques et al. trat bei 27% der Patienten ein Rezidiv auf, bei 22% dieser Patienten war im stationären Verlauf

keine Ursache festgestellt worden.

Auffällig war bei Patienten mit Rezidiv, dass mit 62,5% häufiger Männer betroffen waren, häufiger eine ulzerierend-nekrotisierende Vaskulitis auftrat und etwa zweimal so häufig das gesamte Integument betroffen war. Der festgestellte Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Signifikant seltener trat hingegen eine palpable Purpura auf ($p=0,011$). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei späterem Rezidiv häufiger schwere Hautsymptome bei Erstmanifestation präsent waren (bezogen auf Art und Verteilung der Effloreszenzen). Im Gegensatz zu anderen Studien, wurde bei unklarer Ätiologie keine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit festgestellt. Lediglich bei einem Rezidivpatienten (12,5%) war keine Ursache gefunden worden, was nur unwesentlich höher als im Gesamtkollektiv (8%) ist. Bei Marques et al. kam es bei fast der Hälfte der Patienten mit idiopathischer Vaskulitis nach Entlassung zu einem Rezidiv. Auch Al-Mutairi zeigte, dass eine nicht geklärte Ätiologie einen Risikofaktor für einen chronisch-rezidivierenden Verlauf darstellt. Hier betrug die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit unklarer Ursache 70% und bei Patienten mit gefundener Ursache lediglich 15% (Al-Mutairi, 2008).

In der vorliegenden Arbeit fanden sich Infektionen bei Rezidivpatienten mit 50% etwa genauso häufig wie im Gesamtkollektiv (52%). Eine Antigenkarenz ist hier häufig schwierig und ein Rezidiv bei Reinfekt mit demselben Erreger, insbesondere bei banalen Infekten nicht vermeidbar. Zudem können Kreuzreaktionen durch eine Ähnlichkeit von Oberflächenantigenen verschiedener Erreger möglich sein und so auch bei einer Infektion mit anderen Mikroorganismen zu erneuten Symptomen führen. Eine solche ist bereits bei Streptokokken-Antigenen und HSV-I-DNA beschrieben worden (Pipitone und Salvarani, 2008).

Medikamente waren bei Rezidivpatienten mit 12,5% seltener zu finden, was sich durch den leicht zu vermeidbaren Auslöser erklären lässt, die Rezidivhäufigkeit ist dabei abhängig von der Compliance des Patienten. Eine Kreuzreaktion bei pharmakologisch ähnlichen Substanzen wäre hier ebenfalls denkbar, in diesen Fällen kann ein erneuter Antigenkontakt nicht vollständig vermieden werden und so u. U. ein Rezidiv provoziert werden.

Bei Rezidiven im Rahmen von Malignomen nach bereits erfolgter Intervention muss stets an Metastasen oder ein Residuum gedacht werden.

Vaskulitisrezidive bei Autoimmunerkrankungen lassen sich nur durch eine konsequente Langzeittherapie verhindern oder zumindest hinauszögern.

Bei 2 von 8 Rezidivpatienten konnte bei Erst- und Zweitmanifestation das gleiche Antigen nachgewiesen werden. Bei 2 weiteren Patienten ließ sich zumindest dieselbe

Antigen-Gruppe eruieren, hier könnte über eine erfolgte Kreuzreaktion spekuliert werden. Bei einem Patienten blieb die Ätiologie beide Male ungeklärt. Bei den verbliebenden Rezidivpatienten muss u. U. angenommen werden, dass bei Erstvorstellung ein falsches Antigen vermutet worden ist. Möglicherweise spielen hierbei auch bislang noch ungeklärte Pathomechanismen eine Rolle.

Da diese Studie keinen Nachbeobachtungszeitraum hatte, konnten Patienten mit Rezidiv ausschließlich im Erfassungszeitraum von 1/1998 bis 12/2012 eingeschlossen werden. Patienten mit später aufgetretenem Rezidiv konnten nicht erfasst werden. Ebenfalls konnten nur Betroffene, die sich erneut in der Universitätsklinik vorstellten, eingeschlossen werden, ambulante Vorstellungen konnten nicht berücksichtigt werden. Die wahre Rezidivhäufigkeit könnte damit unterschätzt worden sein.

5.5 Therapie

Die Therapie der Vasculitis allergica ist abhängig vom auslösenden Antigen und der Beteiligung innerer Organe. Primär sollte stets die Ursache therapiert werden, d.h. Infektionen behandelt werden und auslösende Medikamente abgesetzt werden. Die alleinige Karenz des auslösenden Antigens führt meist zu einer schnellen Besserung der Symptome, welche wiederum als Nachweis dient, das richtige Antigen identifiziert zu haben. Eine verfrühte Systemtherapie kann diesen Nachweis erschweren. Häufig wird auch eine Spontanheilung beschrieben, insbesondere bei Kindern und PSH (Lotti et al., 1998; Fiorentino, 2003; Harper und Weidanz, 2006; Sunderkötter, 2012). In einer Studie von García-Porrúa et al. konnte das ebenfalls gezeigt werden, hier kam es bei 66% der Patienten ohne eine spezielle Therapie zur Remission.

Neben der kausalen Therapie werden eine Kompressionsbehandlung und die Verwendung von aseptischen und juckreizstillenden Externa empfohlen. Bei kompliziertem Verlauf ist eine systemische Gabe von Colchizin, Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva indiziert. Auf Grund der unerwünschten Wirkungen sollten bei jedem Patienten Nutzen und Risiko abgewogen werden (Jennette und Falk, 1997; Lotti et al., 1998; Harper und Weidanz, 2006; Sunderkötter, 2012; Lugmani, 2014).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte bei 72% der Patienten eine kausale Therapie (Fokussanierung, Medikamentenkarenz, Tumortherapie), diese genügte bei 4% der Patienten zur Remissionsinduktion. Bei 50% kamen zusätzlich eine Kompressionstherapie, bei 42% topische Kortikoide und bei 9% Antihistaminika zum Einsatz. Eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden ist bei insgesamt 67% und

mit Immunsuppressiva bei 1% erfolgt. In der Literatur wurde eine systemische Therapie bei 45-61% der Patienten erforderlich (Marques et al., 1995; Marie et al., 2007; Calvo-Río et al., 2014). Bei Calvo-Río et al. war bei nachgewiesener Systembeteiligung, insbesondere der Niere, nahezu doppelt so häufig eine medikamentöse Therapie erfolgt wie bei Patienten mit unkompliziertem Verlauf. Das entspricht den allgemeinen Empfehlungen in der Literatur. Im Gegensatz dazu erhielten in der vorliegenden Arbeit Patienten ohne komplizierten Verlauf (66%) etwa genauso häufig eine systemische Kortikoidtherapie wie Patienten mit nachgewiesenen Komplikationen (69%), was eine Übertherapie bei unkompliziertem Verlauf andeutet. Dies zeigt sich auch darin, dass bei 60% der gesamten Patienten und 72% der Patienten ohne Komplikationen bereits am Aufnahmetag mit der Prednisolontherapie begonnen worden ist. In Zukunft sollte versucht werden Kortikosteroide einzusparen. Um Komplikationen dabei frühzeitig zu erkennen und die Therapie anpassen zu können, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle von Laborparametern insbesondere von Nierenwerten und Urinstatus sowie das tägliche Erfragen von neu aufgetretenen Nebensymptomen im Rahmen der Visite. In der vorliegenden Arbeit benötigten Patienten mit Urtikaria-Vaskulitis seltener eine Therapie mit systemischen Kortikoiden ($p=0,001$) und erhielten stattdessen signifikant häufiger Antihistaminika ($p<0,0001$). Das verdeutlicht, dass speziell bei der Urtikaria-Vaskulitis die alleinige Gabe von Antihistaminika in Verbindung mit einer kausalen Therapie zielführend ist. Im Gegensatz dazu kamen bei hämorrhagisch-bullöser LV häufiger systemische Glukokortikoide zum Einsatz ($p=0,022$). Bei 32% der Patienten mit Kortikoideinnahme war bei Therapieeinleitung kein ursächliches Antigen bekannt, was eine weitere Antigensuche möglicherweise erschweren könnte. Allerdings wurde bei lediglich 4% dieser Patienten auch im weiteren Verlauf kein Antigen gefunden. Insgesamt war bei unklarer Ätiologie seltener eine Kortikoidtherapie erfolgt als im Gesamtkollektiv ($p=0,014$), was ebenfalls dagegen spricht, dass die Antigensuche in diesen Fällen durch vorzeitige medikamentöse Therapie erschwert worden ist.

Generell findet sich bei Patienten mit leichten Infekten, bspw. des Nasenrachenraumes in der Mehrzahl eine Spontanremission, sodass hier eine abwartende Haltung eingenommen werden kann. Speziell Kinder zeigen eine hohe Spontanheilungsrate. Bei Infektionen mit Bakterien, Pilzen oder Parasiten ist eine alleinige Therapie mit Antibiotika, sofern keine Komplikationen vorliegen ausreichend. Bei Virusinfektionen kann neben der Gabe von Virustatika zusätzlich eine Immunsuppression erforderlich sein. Bei Beteiligung innerer Organe ist ebenfalls eine systemische Therapie indiziert (Pagnoux et al., 2006; Sunderkötter, 2012).

Bei Medikamenten-induzierter LV führte das frühe Absetzen der auslösenden Substanzen meist zu einer schnellen und vollständigen Remission, welche sogar bei bereits vorhandener Systembeteiligung beobachtet werden konnte. Bei Bahrami et al. kam es bei 81% der Patienten innerhalb einer Woche nach Absetzen der auslösenden Substanz zu einem Abheilen der Effloreszenzen. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann in Abhängigkeit von der Schwere der Organbeteiligung eine medikamentöse Therapie erforderlich sein (Wiik, 2008; Radić et al., 2012). Bei Ortiz-Sanjuán et al. war beispielsweise bei 45% der Patienten eine zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva notwendig.

Bei Behandlung einer Vaskulitis im Rahmen eines malignen Geschehens steht die Primärtherapie des Malignoms im Vordergrund, diese allein kann bereits zur Restitution der dermatologischen Symptome führen. Bei Loricera et al. und Fain et al. war bei über der Hälfte der Patienten neben der Tumortherapie eine medikamentöse Therapie, v. a. mit NSAR und Kortikosteroiden erforderlich. Eine alleinige Immunsuppression ist laut der Mehrzahl der Autoren nicht zielführend, häufig sind hohe Prednisolondosen erforderlich und es besteht die Gefahr von Rezidiven (Buggiani et al., 2010; Kermani et al., 2011). Sie sollte deshalb nur bei palliativer Situation erfolgen. Gegenteiliges zeigten Podjasek et al., hier sprach die Vasculitis allergica bei der Mehrheit der Patienten auf eine alleinige Immunsuppression ohne Behandlung des zu Grunde liegenden Malignoms an.

Im Rahmen von Autoimmunerkrankungen werden je nach Schweregrad orale Glukokortikoide, Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclophosphamid und Methotrexat gegeben, dies begünstigt sowohl den Verlauf der Vaskulitis als auch der Grunderkrankung. Dabei ist meist ein intensives Management über 3-6 Monate mit anschließender Dosisreduktion notwendig, um eine Remission zu erreichen und aufrechtzuerhalten (Fiorentino, 2003).

Während des stationären Aufenthalts kam es bei 88% der Patienten zu einer Remission und bei 10% zu einem vollständigen Abheilen der LV. 2% der Patienten verstarben unabhängig von der Vasculitis allergica an ihrem Grundleiden. Auch in der Literatur war insgesamt bei der Mehrzahl der Patienten eine Restitutio ad integrum möglich (García-Porrúa et al., 1999; Ortiz-Sanjuán et al., 2014).

6 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 98 Patienten mit Vasculitis allergica, welche zwischen 1998 und 2012 an der „Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale)“ diagnostiziert und therapiert worden sind. Ziel dieser Arbeit war die Analyse der auslösenden Faktoren einer LV. Daneben lag ein Schwerpunkt auf Patienten mit unklarer Ätiologie, Rezidiv und kompliziertem Verlauf. Es konnten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche möglichen Antigene lassen sich bei Patienten des oben genannten Kollektivs eruieren?

Bei der Auswertung der Patientendaten zeigten sich am häufigsten Infektionen (52%) und Medikamente (22%) als Auslöser einer Vaskulitis. Neoplasien (8%) und Autoimmunerkrankungen (8%) fanden sich seltener bei den untersuchten Patienten. Diese Angaben decken sich mit der Mehrzahl an vergleichbaren Studien. Bei Patienten über 50 Jahren fand sich häufiger eine Medikamenten-induzierte Vaskulitis ($p=0,016$), Infektionen fanden sich seltener ($p=0,002$). Patienten mit Autoimmunerkrankungen waren überwiegend weiblichen Geschlechts ($p=0,013$). Bei Personen mit Infektionen zeigte sich klinisch häufiger eine palpable Purpura ($p=0,003$), seltener fand sich eine Urtikaria-Vaskulitis ($p=0,019$). Eine Medikamenten-assoziierte LV manifestierte sich klinisch häufiger als ulzerierend-nekrotisierende Vaskulitis ($p=0,035$).

2. Wie oft lässt sich kein ursachliches Antigen finden und können hierfür mögliche Ursachen benannt werden?

Bei 8% der Patienten ließ sich trotz umfangreicher Diagnostik kein auslösendes Antigen finden. Dieser Wert ist deutlich niedriger als in der Literatur und lässt sich möglicherweise durch die ausführliche Anamnese, intensive Fokussuche und umfangreiche Labordiagnostik erklären. Patienten mit unklarer Ätiologie erhielten signifikant seltener eine Glukokortikoidtherapie ($p=0,014$), die Antigensuche wurde demnach nicht durch den (frühen) Einsatz systemischer Kortikoide verschleiert.

3. Wie häufig treten während des klinischen Verlaufs Komplikationen auf?

55% der Patienten zeigten während des stationären Aufenthalts Komplikationen. Patienten mit kompliziertem Verlauf hatten dabei einen längeren prästationären Verlauf ($p=0,004$). D. h. je später sich ein Patient stationär vorstellt, umso eher

muss mit dem Auftreten einer Organbeteiligung und einem schwereren Hautbefund gerechnet werden. Eine systemische Beteiligung fand sich häufiger bei infektiöser Genese ($p=0,004$), insbesondere bei Infektionen mit Bakterien ($p=0,007$) und Parasiten ($p=0,002$). Zudem korrelierte ein reduzierter AZ bei Aufnahme mit einer im Verlauf auftretenden Organbeteiligung ($p=0,014$) und könnte damit als „red flag“ betrachtet werden.

4. Wie häufig kommt es zu einem Rezidiv und welche Ursachen sind dafür anzunehmen?

Bei 8% der Patienten kam es im Verlauf zu einem Rezidiv. Die Patienten waren dabei häufiger männlich (62%), wiesen öfter einen komplizierten Verlauf und seltener eine Medikamenten-induzierte Vaskulitis auf. Außerdem konnte festgestellt werden, dass bei späterem Rezidiv häufiger schwere Hautsymptome bei Erstmanifestation präsent waren (bezogen auf Art und Verteilung der Effloreszenzen). Zwischen Rezidivhäufigkeit und Ätiologie ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.

Bei einem Teil der untersuchten Patienten fand sich bei Zweitmanifestation dieselbe oder eine ähnliche Antigenexposition wie bei Erstmanifestation. Bei den übrigen Personen waren beide Male verschiedene Auslöser zu finden, möglicherweise ist hier bei Erstvorstellung ein falsches Antigen angenommen worden.

5. Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich aus den erhobenen Daten?

Therapeutisch auffällig war der hohe Einsatz systemischer Glukokortikoide bei Patienten ohne Komplikationen (66%). Da in der Literatur bei Patienten mit unkompliziertem Verlauf überwiegend das alleinige Ausreichen einer kausalen Therapie und eine abwartende Haltung beschrieben werden, ist dieser hohe Wert nicht nachvollziehbar. In Zukunft sollte hier versucht werden konsequent Kortikosteroide einzusparen, nicht zuletzt in Hinblick auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen.

Literaturverzeichnis

- Alalwani M, Billings SD, Gota CE (2014) Clinical significance of immunoglobulin deposition in leukocytoclastic vasculitis: a 5-year retrospective study of 88 patients at Cleveland Clinic. *American Journal of Dermatopathology* 36(9):723-9.
- Al-Mutairi N (2008) Spectrum of Cutaneous Vasculitis in Adult Patients from the Farwaniya Region of Kuwait. *Medical Principles and Practice* 17:43-8.
- Bahrami S, Malone JC, Webb KG, Callen JP (2006) Tissue Eosinophilia as an Indicator of Drug-Induced Cutaneous Small-Vessel Vasculitis. *Archives of Dermatology* 142:155-61.
- Barnadas MA, Pérez E, Gich I, Llobet JM, Ballarín J, Calero F, Facundo C, Alomar A (2004) Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *International Journal of Dermatology* 43(1):19-26.
- Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M (1998) Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine* 77(6):403-18.
- Branco-Ferreira M, Clode MH, Palma-Carlos AG (1998) Distal digital vasculitis induced by specific immunotherapy. *Allergy* 53(1):102-3.
- Bruguera M, Forns X (2006) Hepatitis C in Spain. *Medicina Clínica* 127(3):113-7.
- Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, Vašků V, Hercogová J, Lotti T (2010) Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatologic Therapy* 23:597-605.
- Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Rueda-Gotor J, Fernández-Llaca H, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, González-Gay MA, Blanco R (2014) Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine* 93(2):106-13.
- Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM (2006) Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clinics in Dermatology* 24:414-29.
- Chen O, Zhu XB, Ren P, Wang YB, Sun RP, Wei DE (2013) Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. *African Health Sciences* 13(1):94-9.
- Chetty R (2001) Vasculitis associated with HIV infection. *Journal of Clinical Pathology* 54:275-78.

- Claudy A (1998) Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis. *European Journal of Dermatology* 8(2):75-9.
- Cooper GS, Stroehla BC (2003) The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2:119-125.
- Cribier B, Couilliet D, Meyer P, Grosshans E (1999) The severity of histopathological changes of leukocytoclastic vasculitis is not predictive of extracutaneous involvement. *The American Journal of Dermatopathology* 21(6):532-6.
- Deodhar A, Allen E, Daoud K, Wahba I (2002) Vasculitis secondary to staphylococcal Protein A immunoabsorption (Prosorba column) treatment in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 32(1):3-9.
- Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, Stirnemann J, Morin AS, Gattfosse M, Hanslik T, Belmatoug N, Blétry O, Cevallos R, Delevaux I, Fisher E, Hayem G, Kaplan G, Le Hello C, Mouthon L, Larroche C, Lemaire V, Piette AM, Piette JC, Ponge T, Puechal X, Rossert J, Sarrot-Reynauld F, Sicard D, Ziza JM, Kahn MF, Guillevin L (2007) Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis & Rheumatology* 57(8):1473-80.
- Fiorentino DF (2003) Cutaneous vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 48(3):311-40.
- García-Porrúa C, González-Gay MA, López-Lázaro L (1999) Drug associated cutaneous vasculitis in adults in northwestern Spain. *The Journal of Rheumatology* 26(9):1942-4.
- Gower RG, Sausker WF, Kohler PF, Thorne GE, McIntosh RM (1978) Small vessel vasculitis caused by hepatitis B virus immune complexes – Small vessel vasculitis and HBsAG. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 62(4):222-8.
- Gupta S, Handa S, Kanwar AJ, Radotra BD, Minz RW (2009) Cutaneous vasculitides: Clinico-pathological correlation. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 75(4):356-62.
- Harper L, Weidanz F (2006) Small vessel vasculitides. *Medicine* 34(11):456-63.
- Hertl M (1998) Immunopathologie kutaner Vaskulitiden – Versuch einer Klassifikation anhand immunologischer Pathomechanismen. *Phlebologie* 27:105-10.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatology* 65(1):1-11.

- Jennette JC, Falk RJ (1997) Small-Vessel Vasculitis. *The New England Journal of Medicine* 337(21):1512-23.
- Kermani TA, Warrington KJ, Amin S (2011) Malignancy risk in vasculitis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 3(1):55-63.
- Kurzrock R, Cohen PR (1993) Vasculitis and Cancer. *Clinics in Dermatology* 11:175-87.
- Linskey KR, Kroshinsky D, Mihm MC, Hoang MP (2012) Immunoglobulin-A-associated small-vessel vasculitis: A 10-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66(5):813-22.
- Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, Gonzalez-Vela MC, Alvarez L, Mata C, González-Lamuño D, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R (2013) The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine* 92(6):331-43.
- Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL (1998) Cutaneous small-vessel vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 39(5):667-90.
- Luqmani RA (2014) State of the art in the treatment of systemic vasculitides. *Frontiers in Immunology* 5(471):1-9.
- Marie I, Mikolajcz S, Benichou J, Grassi V, Levesque H (2010) Influence of age on characteristics of cutaneous vasculitis: a series of 132 patients. *La Presse Médicale* 39(11):e247-57.
- Marques C, Sereijo M, Domingues JC, Sequeira J, Poiaras Baptista A (1995) Leukocytoclastic Vasculitis: A Review of 51 cases. *Acta Médica Portuguesa* 8:15-22
- Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S (2009) A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23(4):394-401.
- Naides SJ (2002) Known infectious causes of vasculitis in man. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 69:SII15-19.
- Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2002, 2. Aufl..
- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Calvo-Río V, Loricera J, Armesto S, González-López MA, Rueda-Gotor J, González-Gay MA (2014) Drug-associated Cutaneous Vasculitis: Study of 239 Patients from a Single Referral Center. *The Journal of Rheumatology* 41(11):2201-7.

- Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L (2006) Vasculitides secondary to infections. *Clinical And Experimental Rheumatology* 24(41):S71-81.
- Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payrastre I, Chesneau AM (2000) Adult Hennoch-Schönlein Purpura Associated With Malignancy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 29(6):360-7.
- Pipitone N, Salvarani C (2008) The role of infectious agents in the pathogenesis of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 22(5):897-911.
- Plaut MA, El Mahou S, Popa L, Cantagrel A, Mazières B, Laroche M (2006) Systemic vasculitis revealing a benign tumor: a paraneoplastic syndrome?. *Joint Bone Spine* 73(4):462-4.
- Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA (2012) Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: The Mayo Clinic experience, 1996 to 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66(2):e55-65.
- Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J (2012) Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *The Netherlands Journal of Medicine* 70(1):12-7.
- Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Servitje O, Condom E, Peyrí J (1998) Prognostic Factors in Leukocytoclastic Vasculitis – A Clinicopathologic Study of 160 Patients. *Archives of Dermatology* 134:309-15.
- Sánchez-Morillas L, Reaño Martos M, Iglesias Cadarso A, Pérez Pimiento A, Rodríguez Mosquera M, Domínguez Lázaro AR (2005) Vasculitis during immunotherapy treatment in a patient with allergy to *Cupressus arizonica*. *Allergologia et Immunopathologia* 33(6):333-4.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005) Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases* 5:558–67
- Sunderkötter C. Leukozytoklastische Vaskulitis. Hrsg. H. Schöfer H, S. Baur-Beger S. *Derma-Net-Online 2012 – Aktuelle Dermatologie für Dermatologen und dermatologisch Interessierte*. 2012, Kapitel 6.5.
- Sunderkötter C (2009) Vasculitis of small blood vessels – some riddles about IgA and about the complexity of transmigration. *Experimental Dermatology* 18(1):91-6
- Tai YJ, Chong AH, Williams RA, Cumming S, Kelly RI (2006) Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Australasian Journal of Dermatology* 47(2):92-6.
- Tavadia S, Drummond A, Evans CD, Wainwright NJ (2003) Leucocytoclastic vasculitis and influenza vaccination. *Clinical and Experimental Dermatology* 28(2):154-6
- Wiik A (2008) Drug-induced vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 20:35-9.

Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ, Crone KG, Brasington RD (2009) Cutaneous Manifestations of Vasculitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 38:348-60.

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Leukozytenreiches Infiltrat bei LV	3
Abbildung 2: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Alter	16
Abbildung 3: Altersverteilung	17
Abbildung 4: Klinisches Erscheinungsbild der Vasculitis allergica	18
Abbildung 5: Verteilung der Effloreszenzen	19
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der gefundenen Antigene	22
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung infektiöser Antigene	23
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung medikamentöser Antigene	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Klassifikation der 2. CHCC von 2012 (modifiziert nach Jennette et al. 2013)	2
Tabelle 2: Datenerfassung	15
Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung in den untersuchten Untergruppen	17
Tabelle 4: Klinik der untersuchten Untergruppen	19
Tabelle 5: Häufigkeit von Allgemeinsymptomen in den untersuchten Untergruppen	20
Tabelle 6: Häufigkeit von Nebenerkrankungen in den untersuchten Untergruppen	21
Tabelle 7: Antigenhäufigkeit in den Untergruppen mit Rezidiv und mit kompliziertem Verlauf	22
Tabelle 8: Häufigkeit von Systembeteiligung und kompliziertem Verlauf in den untersuchten Untergruppen	25
Tabelle 9: Antigene bei Erst- und Zweitmanifestation	26
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Therapieoptionen	28
Tabelle 11: Antigenhäufigkeit bei LV in verschiedenen Publikationen im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit	34

Thesen

1. Die Daten von 98 Patienten mit Vasculitis allergica wurden retrospektiv erfasst und hinsichtlich Ätiologie, Rezidivhäufigkeit und erfolgter Therapie analysiert.
2. Infektionen (52%) und Medikamente (22%) fanden sich am häufigsten als Auslöser einer Vaskulitis. Neoplasien (8%) und Autoimmunerkrankungen (8%) waren seltener zu finden. Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren hatten häufiger eine Medikamenten-induzierte Vaskulitis ($p=0,016$) und seltener Infektionen ($p=0,002$) als Auslöser. Patienten mit Autoimmunerkrankungen waren überwiegend weiblichen Geschlechts ($p=0,013$). Bei Personen mit Infektionen zeigte sich klinisch häufiger eine palpable Purpura ($p=0,003$), seltener fand sich eine Urtikaria-Vaskulitis ($p=0,019$). Eine Medikamenten-assoziierte LV manifestierte sich klinisch häufiger als ulzerierend-nekrotisierende Vaskulitis ($p=0,035$).
3. Bei 8% der Patienten ließ sich trotz umfangreicher Diagnostik kein auslösendes Antigen finden. Dieser Wert ist niedriger als in vergleichbaren Studien. Patienten mit unklarer Ätiologie erhielten seltener Glukokortikoide ($p=0,014$). Die Antigensuche wurde nicht durch den (frühen) Einsatz systemischer Kortikoide erschwert.
4. Im Verlauf kam es bei wenigen Patienten (8%) zu einem Rezidiv. Diese Patienten waren häufiger männlich (62%), wiesen öfter einen komplizierten Verlauf und seltener eine Medikamenten-induzierte Vaskulitis auf. Bei späterem Rezidiv waren zudem häufiger schwere Hautsymptome bei Erstmanifestation präsent. Rezidivhäufigkeit und Ätiologie stehen in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang.
5. 55% der Patienten zeigten während des stationären Aufenthalts Komplikationen. Patienten mit kompliziertem Verlauf hatten dabei einen längeren prästationären Verlauf ($p=0,004$). D. h. je später sich ein Patient in der Klinik vorstellt, umso eher muss mit dem Auftreten einer Organbeteiligung und einem schwereren Hautbefund gerechnet werden. Eine systemische Beteiligung fand sich häufiger bei infektiöser Genese ($p=0,004$), insbesondere bei Infektionen mit Bakterien ($p=0,007$) und Parasiten ($p=0,002$). Zudem korrelierte ein reduzierter AZ bei Aufnahme mit einer im Verlauf auftretenden Organbeteiligung ($p=0,014$) und kann damit als „red flag“ betrachtet werden.
6. Neben einer kausalen und symptomatischen Therapie ist bei der Mehrzahl der Patienten eine systemische Therapie mit Glukokortikosteroiden erfolgt.

Auffällig war der hohe Einsatz von Kortikoiden bei Patienten ohne Komplikationen (66%).

Tabellarischer LebenslaufPersönliche Daten

Anne-Victoria Heppner

geb. 11.03.1989 in Nordhausen

wohnhaft Harzstraße 54, 99734 Nordhausen

ledig, keine Kinder

Schulbildung

1996-2000

Staatliche Grundschule „Ost“ Nordhausen

2000-2007

Staatliches Gymnasium „Wilhelm von Humboldt“ Nordhausen

22.06.2007

Abitur

Hochschulstudium

2007-2014

Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2010

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2013-2014

Praktisches Jahr:

Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für HNO-Heilkunde

Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik für Innere Medizin

Südharz Klinikum Nordhausen, Klinik für Chirurgie

2014

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2014

Approbation

Nordhausen, den 12.01.2015

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Anne-Victoria Heppner, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Antigenspektrum bei Patienten mit Vasculitis allergica im stationären Patientengut der Universitätshautklinik Halle (Saale) von 1998 bis 2012“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Nordhausen, 12.01.2015

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich, Anne-Victoria Heppner, habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Nordhausen, 12.01.2015

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich mich für die wertvollen Ratschläge und stets motivierenden Worte während der Erarbeitungszeit bedanken. Nicht zuletzt danke ich für die hilfreichen Verbesserungsvorschläge und die aufgewendete Zeit während der Durchsicht der Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Ch. Marsch für die Betreuung im Rahmen der Doktorandenschule.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meinem Bruder Marc sowie meinen Freundinnen Nancy und Cathy für ihre grenzenlose Unterstützung, ihr Verständnis und die stets aufmunternden Worte.
