

**Aus der Medizinischen Klinik III
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. P. Zabel**

Asthma und Churg-Strauss Syndrom

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Benedikt Wilke
aus Duisburg

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Dalhoff

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Stieve

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 05.06.2015

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

I. Glossar.....	1
1. Einleitung.....	1
1.1 CSS.....	1
1.1.1 Klassifikation.....	1
1.1.2 Krankheitsverlauf.....	2
1.1.3 Therapie.....	3
1.1.4 Prognose.....	3
1.1.5 CSS und Asthma.....	3
1.2 Asthma bronchiale.....	4
1.2.1 Asthma-Phänotypen.....	4
1.2.2 Asthmakontrolle.....	5
1.2.3 Cluster.....	5
1.3 Fragestellung.....	6
2. Patienten und Methoden.....	7
2.1 Patienten.....	7
2.1.1 Asthma-Phänotypisierung.....	8
2.1.2 Lungenfunktion.....	8
2.1.3 Laborparameter.....	9
2.1.4 Bildgebung.....	10
2.1.5 Bronchoskopie.....	11
2.1.6 Krankheitsaktivität.....	12
2.1.7 Telefoninterview.....	15
2.2 Methoden.....	16
2.2.1 Ethikantrag.....	16
2.2.2 Definitionen.....	16
2.2.3 Statistik.....	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Patientenkollektiv.....	19
3.2 Anamnese vor Ausbruch des CSS.....	19
3.2.1 Atopieanamnese.....	19
3.2.2 Trigger des CSS.....	23
3.2.3 Nikotinkonsum.....	23
3.2.4 CSS ohne Asthma.....	24
3.2.5 Klinische Manifestation der Atemwegserkrankung und Allgemeinsymptome.....	24
3.2.6 Ausbruch des Asthma bronchiale.....	26
3.2.6.1 Asthmaphänotyp.....	26
3.2.6.1.1 Atopisches und nicht-atopisches Asthma.....	26
3.2.6.1.2 Anstrengungsinduziertes Asthma bronchiale.....	28
3.2.6.1.3 Analgetikainduziertes Asthma.....	29
3.2.6.1.4 Nocturnales Asthma.....	29
3.2.6.1.5 Einteilung in definierte Phänotypen.....	30
3.2.6.2 Asthmakontrolle und -medikation.....	31
3.2.6.2.1 Asthmakontrolle.....	31
3.2.6.2.2 Asthmatherapie.....	34
3.2.6.2.3 Antiasthmatica bei Ausbruch des CSS.....	36
3.3 Befunde nach Ausbruch des CSS.....	36

3.3.1 Lungenfunktion.....	37
3.3.2 Kardiale Beteiligung.....	37
3.3.3 Renale Beteiligung.....	38
3.3.4 Verlauf.....	38
3.4 Aktueller Status.....	38
3.4.1 Remissionserhaltende Therapie.....	38
3.4.2 Outcome.....	39
4. Diskussion.....	41
4.1 Allgemeines.....	41
4.2 Asthma bronchiale.....	42
4.3 Latenz zwischen Asthma und CSS.....	45
4.4 Asthmakontrolle.....	45
4.4.1 Asthmakontrolle vor Ausbruch der CSS.....	45
4.4.2 Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS.....	47
4.4.3 Asthmakontrolle unter Therapie des CSS.....	48
4.5 Einfluss des Vaskulitis auf den Asthmaverlauf.....	50
4.6 Schlussabsatz.....	53
5. Zusammenfassung.....	54
6. Literaturverzeichnis.....	56
7. Anhang.....	64
7.1 Fragebogen.....	64
7.2 Assessment.....	71
7.2.1 BVAS 2003.....	71
7.2.2 Disease Extent Index (DEI).....	73
8. Danksagung.....	74
9. Lebenslauf.....	75

I. Glossar

BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index (kg/m ² KG)
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score 2003
cANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit klassischer Fluoreszenz
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Churg-Strauss Syndrom
DEI	Disease Extent Index
ED	Erstdiagnose
EM	Erstmanifestation
FEV1	Einsekundenkapazität
FFS	Five Factor Score
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalative Corticosteroide
KG	Körpergewicht
MPO	Myeloperoxidase
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OCS	Orale Corticosteroide
pANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärer Fluoreszenz
PEF	Peak Expiratory Flow (Expiratorischer Spitzenfluss)
PR3	Proteinase 3
TLC	Totale Lungenkapazität
VK	Vitalkapazität
ZNS	Zentrales Nervensystem
%-predicted	Wert eines Lungenfunktionsparameters in % des Vorhersagewertes

1. Einleitung

1.1 CSS

Das Churg-Strauss Syndrom (CSS) wurde 1951 erstmals von den Pathologen Jacob Churg und Lotte Strauss als „Allergische Angiitis und Granulomatose“ beschrieben (13). Die Autoren fanden eine gefäßbezogene Entzündung mit Granulombildung und Gewebseosinophilie bei 13 Patienten mit Asthmaanamnese, von denen 11 bei Studienbeginn bereits verstorben waren. Erst später bekam die Erkrankung ihren Eigennamen. 1994 wurde das CSS im Rahmen der Chapel Hill Consensus Conference mit der Wegenerschen Granulomatose (inzwischen umbenannt in Granulomatose mit Polyangiitis, GPA) und der mikroskopischen Polyangiitis zu den ANCA assoziierten Vaskulitiden zusammengefasst (41). Der Nachweis der antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper gelingt bei etwa 40% der Erkrankten und ist assoziiert mit renaler Beteiligung und pulmonaler Hämorrhagie. (61, 64, 68)

Das CSS ist mit einer Inzidenz von 1-7:1.000.000 die seltenste der ANCA assoziierten Vaskulitiden, der Erkrankungsgipfel liegt in der 3.-5. Lebensdekade (52, 55, 64, 68, 69). 2012 erfolgte durch die Chapel Hill Gruppe eine Umbenennung des CSS in „Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis“ (EGPA) (41).

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Da mehr als 95% der Patienten eine Asthmaerkrankung aufweisen, ist ein Zusammenhang mit Atopie oder anderen Umwelteinflüssen, die das Asthma triggern, möglich.

Die klinische Symptomatik beim Churg-Strauss Syndrom ist vielfältig. Zunächst fällt ein zunehmend schweres und therapierefraktäres Asthma auf. Der obere Respirationstrakt ist in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls betroffen. Im Generalisationsstadium treten B-Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und Nachtschweiss hinzu. Eine Multiorganbeteiligung ist beim CSS häufig und manifestiert sich durch Mononeuritis multiplex, kardiovaskuläre Krankheiten mit Arrhythmien, Arthritiden, knotige subkutane Hautinfiltrationen und seltener Nierenbeschwerden mit Hämaturie. Im Labor ist eine Blut- und Gewebseosinophilie auffällig (31, 41, 45, 49, 70).

1.1.1 Klassifikation

Die Klassifikation der Erkrankung erfolgte nach Lanham et al. (45) 1984 durch das Auftreten einer systemischen Vaskulitis mit Beteiligung von mindestens zwei

extrapulmonalen Organen, Asthma, Allergien und einer peripheren Bluteosinophilie von mindestens 1500/ μ l.

1990 legte das American College of Rheumatology eine spezifischere Einteilung vor: hiernach müssen vier der sechs folgenden Kriterien erfüllt werden: Asthma, paranasale Sinusitis, extravaskuläre Eosinophilie, eine Bluteosinophilie von mehr als 10%, Mono- oder Polyneuropathie und transiente pulmonale Infiltrate. Hierbei ergibt sich eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 99,7%. (49)

Nach der Chapel Hill Consensus Conference 1994 reichen Asthma, granulomatöse Entzündungen des Respirationstraktes, nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgrossen Gefäße, Bluteosinophilie und eosinophilenreiche Entzündungen des Respirationstraktes zur Diagnose. (70)

2012 erarbeitete die Chapel Hill Consensus Conference eine neue Definition für die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis: Demnach handelt es sich um eine eosinophile, nekrotisierende und granulomatöse Entzündung, die häufig den Respirationstrakt betrifft, sowie um eine nekrotisierende Vaskulitis vorwiegend kleiner bis mittelgroßer Gefäße, mit Assoziation zu Asthma und Eosinophilie. ANCA werden bei Glomerulonephritis häufiger nachgewiesen (41).

1.1.2 Krankheitsverlauf

Lanham et al. (45) identifizierten bereits drei Phasen, in die das Churg-Strauss Syndrom je nach Ausprägung und Aktivität unterteilt werden kann.

Die erste Phase äussert sich durch allergische Rhinitiden und nasale Polyposis in Kombination mit Asthma bronchiale. Durch die häufig langjährig bestehenden Sinusitiden und Rhinitiden weisen viele Patienten Arrosionen im Bereich des Nasenseptums vor. In diesem Stadium kann es schwierig bis unmöglich sein, ein Asthma mit eosinophilem Phänotyp von dem Initialstadium des wesentlich selteneren CSS abzugrenzen (45).

In der zweiten Phase der Erkrankung zeigen sich zunehmende Blut- und Gewebeeosinophilie, eosinophile Lungeninfiltrate sowie eosinophile Gastroenteritiden. Charakteristisch für die zweite Phase des CSS sind Remission und Rezidive.

In der dritten Phase, dem Generalisationsstadium, das mit einer systemischen Vaskulitis einhergeht, besteht eine ausgeprägte Gewebeeosinophilie. Erst in dieser Phase ist eine sichere Diagnosestellung möglich. (34, 35, 45)

Die Geschwindigkeit im Ablauf dieser drei Phasen kann sehr unterschiedlich sein und kann zwischen Monaten und Jahrzehnten betragen. Als Grund für diese inkonstante Zeitspanne

werden unter anderem Trigger wie Medikamente, Impfungen und Stress diskutiert. Auch die Reihenfolge der Phasen kann sich in Ausnahmefällen unterscheiden und einzelne Phasen können übersprungen werden.(27, 28, 31, 34, 45)

1.1.3 Therapie

Nach der Diagnose des CSS werden die Patienten in aller Regel zunächst mit einer hochdosierten Steroidtherapie behandelt. Die Dosen können kurzfristig bis zu 500mg Prednisolon erreichen, sollten jedoch nach Remission zügig vermindert werden, um den ernstesten Nebenwirkungen der Glukokortikoide vorzubeugen (34). Hierbei sollten die Patienten regelmässig und gründlich beobachtet werden, um bei Rückfällen frühzeitig erneut mit Steroiden gegensteuern zu können.

Bei Therapieversagen oder schwerer generalisierter Vaskulitis werden die Patienten zusätzlich mit Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Methotrexat behandelt (21, 29, 39, 47, 65).

1.1.4 Prognose

Die Prognose des CSS ist je nach Krankheitsaktivität und Organbeteiligung sehr unterschiedlich. Die Krankheit kann bei ausschliesslich respiratorischer Symptomatik milde verlaufen.

Bei Beteiligung zentraler Organe kann das CSS jedoch schnell lebensbedrohlich werden. Vor allem die myokardiale Beteiligung stellt eine häufige Todesursache dar. Vor einigen Jahren wurde von einer französischen Studiengruppe ein Prognose-Score (Five Factor Score, FFS) vorgestellt, der eine Abschätzung der Prognose zulässt und mit der Mortalität gut korreliert. Er umfasst erhöhtes Serum-Kreatinin, Proteinurie, Kardiomyopathie, gastrointestinale Beteiligung und ZNS-Beteiligung (31).

Neben der Grunderkrankung sind prognostisch auch die nicht unerheblichen Nebenwirkungen der beim CSS eingesetzten Medikamente zu bedenken. Insbesondere bei älteren Patienten stellen sekundäre Infektionen bei Immunsuppression eine ernste Bedrohung dar (11, 60).

1.1.5 CSS und Asthma

In vergangenen Studien über das Churg-Strauss Syndrom wurde häufig die pulmonale Beteiligung beschrieben, nie jedoch die genauen Ausprägungen des fast obligat vorbestehenden Asthmaleidens. Wir möchten in dieser Studie versuchen, die pulmonale

Beteiligung und insbesondere den Phänotyp des Asthma beim Churg-Strauss Syndrom genauer zu klassifizieren und überprüfen, wieweit sich dieser vom Asthma bronchiale in der Allgemeinbevölkerung unterscheidet.

1.2 Asthma bronchiale

In Deutschland leiden etwa 10% der Kinder und 4-5% der Erwachsenen an Asthma bronchiale (5). Das Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreaktivität und eine variable Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung der Erkrankung, wobei eine allergische Entzündung der Atemwege der wichtigste bekannte Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale ist. (5)

1.2.1 Asthma-Phänotypen

Man unterscheidet drei Formen des Asthma bronchiale: das atopische Asthma, das nicht-atopische Asthma und Mischformen.

Beim atopischen Asthma stellt die Bildung von IgE-Antikörpern bei Kontakt mit inhalativen Allergenen den stärksten prädisponierenden Faktor dar. (5)

Bei etwa 30-50% der erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale sind keine Allergien bzw IgE-Antikörper gegen Umweltantigene nachweisbar. Bei diesem nicht-atopischen Asthma bronchiale bestehen gehäuft Sinusitiden, nasale Polyposis sowie Intoleranzen gegen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure. In der Vergangenheit wurde das im Rahmen des CSS auftretende Asthma meist als nicht-atopisch charakterisiert. (5)

Mischformen sind nicht selten. Insbesondere kann sich aus einem initial atopischen Asthma im Verlauf ein nicht-atopisches Asthma entwickeln. (72)

Darüberhinaus stellt ein chronisches Asthma mit persistierenden Symptomen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD dar (sog. Overlap-Syndrom). Dieses Risiko wird durch inhalatives Zigarettenrauchen deutlich erhöht. Rauchende Asthmatiker weisen darüber hinaus eine partielle Resistenz gegenüber der sonst guten Wirkung inhalativer Glukokortikoide auf (46). Kritisch ist anzumerken, dass rauchende Asthmatiker von randomisierten Therapiestudien meist ausgeschlossen werden, so dass diese nicht unerhebliche Subgruppe unzureichend charakterisiert ist.

1.2.2 Asthmakontrolle

Der Schweregrad des Asthma bronchiale wird durch die Klassifikation der „Global Initiative for Asthma“ festgelegt, die international gültige Leitlinien zur Diagnose und zum Management des Asthma publiziert hat (ginasthma.com, zuletzt accessed 11/2012). (2, 24) Im Gegensatz zum früher in Deutschland üblichen Stufenschema der Asthmaschweregrade und der diesen zugeordneten Asthmatherapie steht hierbei die Kontrolle der Asthmasymptome im Vordergrund. Dieser Paradigmenwechsel ergab sich aus der Erkenntnis der hohen Variabilität des Krankheitsverlaufs. Die aktuelle Klassifikation ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: GINA-Klassifikation (Bateman et al.)

	Asthmakontrolle		
	Kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptome tagsüber	Nie (≤ 2 pro Woche)	> 2 pro Woche	3 oder mehr Punkte des teilweise kontrollierten Asthma bronchiale
Einschränkung von Aktivitäten	Nie	Jegliche Einschränkung	
Symptome bei Nacht	Nie	Jegliche Symptome	
Nutzung von Bedarfs-Antiasthmatica	Nie (≤ 2 pro Woche)	> 2 pro Woche	
Lungenfunktion (PEF / FEV1)	Normal	$< 80\%$ predicted oder persönliche Bestleistung	

1.2.3 Cluster

Epidemiologische Studien und Analysen gut charakterisierter Asthmakohorten haben in den letzten Jahren zu einem differenzierten Bild des Asthma bronchiale beigetragen. Ähnlich wie bei anderen Volkskrankheiten soll die Identifizierung unterschiedlicher Phänotypen dabei helfen, die vielfältigen Formen der Erkrankung besser zu verstehen und gezieltere Therapieansätze insbesondere für Patienten mit schwerem oder therapierefraktärem Asthma zu entwickeln. Ziel ist eine an den pathophysiologischen Mechanismen der unterschiedlichen Phänotypen orientierte Therapie auf der Basis sogenannter Cluster, die anhand einfacher, klinisch zu bestimmender Parameter abgegrenzt werden können. (32, 40)

Bisherige Studien charakterisierten vier bis fünf klinische Phänotypen, die entsprechend der untersuchten Kollektive und der angewandten Methodik nicht immer übereinstimmen (24, 26, 32, 50, 55, 74). Generell gingen in die Analyse der Phänotypen Kriterien ein wie im Kindesalter beginnendes (early onset) allergisches vs. im Erwachsenenalter beginnendes (late onset) nicht-allergisches Asthma, eosinophiles vs. nichteosinophiles Asthma, der Schweregrad der Erkrankung unter Therapie sowie Sonderformen wie das

Obesitas-assoziierte Asthma. Es ist zu hoffen, dass aufgrund dieser Daten ein besseres Management der Risikofaktoren und ein möglichst effektiver Einsatz neuer Therapieoptionen wie dem Anti-IgE Antikörper Omalizumab, dem Anti-Interleukin-5 Antikörper Mepolizumab, dem Anti-Interleukin-13 Antikörper Lebrikizumab und der bronchialen Thermoplastie möglich wird (6, 7, 8, 16, 56).

1.3 Fragestellung

Die Asthmaerkrankung im Rahmen des CSS ist bislang nur lückenhaft charakterisiert (4, 17). Eine genauere Analyse des klinischen Asthma-Phänotyps könnte wertvolle Hinweise auf die Pathophysiologie der sich entwickelnden Vaskulitis liefern und darüber hinaus die Steuerung der Asthma-Therapie bei diesem Patientenkollektiv verbessern helfen. Hauptziel dieser Studie ist es daher, die Asthmaerkrankung der untersuchten CSS Patienten in Analogie zu den aus Studien der pneumologischen Literatur bekannten Phänotypen zu charakterisieren und die Interdependenz zwischen Asthma und Manifestation und Verlauf der Vaskulitis zu analysieren, um neue Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des CSS-assoziierten Asthma zu erlangen.

Unsere Arbeitshypothesen sind im Einzelnen die folgenden:

1. Die dem CSS vorangehende Asthmaerkrankung zeigt einen distinkten Phänotyp.
2. Das Intervall zwischen Beginn des Asthma und Ausbruch des CSS beeinflusst die Klinik und Prognose des CSS.
3. Die Manifestation und Aktivität der Vaskulitis hat einen direkten Einfluss auf den Verlauf des Asthma bronchiale.

2. Patienten und Methoden

Die Studie wurde in zwei Phasen unterteilt, die nacheinander erarbeitet wurden.

In der ersten Phase wurden retrospektiv die Daten von 134 Patienten mit Churg-Strauss Syndrom (CSS) aus dem Klinikum Bad Bramstedt ausgewertet. Um Inkonsistenzen bei der Diagnosestellung vorzubeugen wurden alle Patienten, deren Diagnose vor 1990 gestellt wurde, von der Studie ausgeschlossen. Es handelt sich hierbei um eines der grössten bislang publizierten Kollektive dieser seltenen Erkrankung.

Im zweiten Teil der Studie wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, um mithilfe eines strukturierten Telefoninterviews anamnestische Daten über Ausbruch und Verlauf der Erkrankung, sowie Charakteristika eines zugrundeliegenden Asthma bronchiale zu erfragen. Hierbei konnten die Daten von 83 Patienten erhoben werden.

2.1 Patienten

In der Studie wurde die Krankheitsgeschichte von 134 Patienten analysiert, die im Klinikum Bad Bramstedt diagnostiziert und betreut wurden. Im Rahmen der Aktenauswertung im Klinikum Bad Bramstedt konnten wir zudem Primärdaten von Holle et al. (37, 38) und Moosig et al. (43, 44, 51) heranziehen. Bei 83 Patienten wurde ausserdem eine persönliche telefonische Befragung durchgeführt. Zwischen Gesamt- und Teilkollektiv gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten und der Krankheitsaktivität (Tabelle 2).

Alle erhobenen Parameter wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen pseudonymisiert behandelt.

Tabelle 2: Gegenüberstellung Interviewkollektiv / Gesamtkollektiv, Mittelwert $\pm$ SD, wenn nicht anders angegeben

	Interviewkollektiv (n=83)	Gesamtkollektiv (N=134)
Geschlecht m/w	40/43	70/64
Alter*, Jahre	46,7 $\pm$ 14,8	45,4 $\pm$ 15,0
BVAS03	9,1 $\pm$ 9,3	9,0 $\pm$ 9,0
DEI	3,6 $\pm$ 3,2	3,8 $\pm$ 3,4
pANCA Nachweis, N (%)	21 (25)	37 (28)
cANCA Nachweis, N (%)	5 (6)	8 (6)

* b. ED CSS, ED: Erstdiagnose, GINA: Global Initiative for Asthma, BVAS03: Birmingham Vasculitis Activity Score,

Hiernach ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

2.1.1 Asthma-Phänotypisierung

Die Phänotypisierung der Patienten mit Asthma bronchiale erfolgte in Anlehnung an Haldar et al. (32), die eine Einteilung in vier Asthmaphänotypen vornahmen.

Bei Cluster 1 handelt es sich um ein early-onset Asthma mit pulmonaler Eosinophilie. 84% aller Asthmatiker dieses Clusters haben Atopien und berichten von häufigen Symptomen und Bedarf an Antiasthmatica. (32)

Cluster 2 beschreibt in erster Linie Frauen mit early-onset Asthma ohne pulmonale Eosinophilien. Der Bedarf an regelmässiger Asthmatherapie ist ähnlich wie in Cluster 1. Atopien sind in diesem Cluster mit 65% seltener, dafür haben viele Betroffene einen stark erhöhten BMI. (32)

Bei Cluster 3 handelt es sich um ein meist gut kontrolliertes Asthma bronchiale. Es beschreibt Patienten mit early-onset Asthma bronchiale ohne Eosinophilie. (32)

Im Cluster 4 hingegen handelt es sich eher um ein late-onset Asthma mit Eosinophilie und einer gleichmäßigen Geschlechterverteilung. 63% der Patienten in Cluster 4 haben Atopien und der BMI ist durchschnittlich leicht erhöht. OCS als Dauertherapie werden von Patienten mit Cluster 4 deutlich häufiger zur Kontrolle des Asthma bronchiale benötigt. (32)

2.1.2 Lungenfunktion

Zur Beurteilung der Asthma-Komponente des CSS wurden die Lungenfunktionen der Patienten nach der ersten Aufnahme im Klinikum Bad Bramstedt herangezogen. (Tabelle 3)

Hiernach wiesen 36% der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine obstruktive Ventilationsstörung auf, bei 21% lag zusätzlich eine restriktive Komponente, bei 72% zusätzlich zur Obstruktion eine eingeschränkte Diffusionskapazität vor.

Tabelle 3: Lungenfunktion beim ersten Aufenthalt im Klinikum Bad Bramstedt, Mittelwert $\pm$ SD, soweit nicht anders angegeben

Lungenfunktion	Gesamtgruppe (N = 131)	Interviewgruppe (N = 81)
Vitalkapazität (%)	94,2 $\pm$ 18,5	96,3 $\pm$ 17,5
Totale Lungenkapazität (%)	100 $\pm$ 16,0	101,4 $\pm$ 14,4
Forcierte 1-Sekundenkapazität (%)	84,4 $\pm$ 22,1	85,8 $\pm$ 22,0
Peak Expiratory Flow (%)	79,3 $\pm$ 24,9	82,8 $\pm$ 23,6
Tiffeneau Index	72,5 $\pm$ 13,7	71,9 $\pm$ 12,9
Diffusionskapazität (%)	94,2 $\pm$ 16,6	97,4 $\pm$ 25,5

2.1.3 Laborparameter

Die Laborwerte wurden im Klinikum Bad Bramstedt bei der ersten Aufnahme der Patienten bestimmt.

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurden bei 134 Patienten allgemeine Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein, Leukozytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) protokolliert. Ausserdem dokumentierten wir bei 60 Patienten Gesamt-IgE-Werte, sowie bei 124 Teilnehmern absolute und relative Zahl der eosinophilen Granulozyten.

Wurden antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachgewiesen, wurde mittels ELISA untersucht, ob es sich bei den Autoantikörpern um Antikörper gegen MPO (Myeloperoxidase) oder PR3 (Proteinase 3) handelte. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Laborchemische Ergebnisse, Mittelwert $\pm$ SD, soweit nicht anders angegeben

CRP (mg/l)	2,7 $\pm$ 10,0
Leukozyten (/ μ l)	10742 $\pm$ 5368
BSG (n. W.)	25,3 $\pm$ 23,8
gesamt IgE (U/ml)	427,1 $\pm$ 850,4
pANCA Nachweis, N (%)	37 (28)
cANCA Nachweis, N (%)	8 (6)
Eosinophile Granulozyten Absolut (/ μ l)	1257 $\pm$ 3072
Eosinophile Granulozyten %	8,50 $\pm$ 12,20

Eine enge Korrelation zwischen gesamt IgE und eosinophilen Granulozyten konnte nicht festgestellt werden (Abbildung 1).

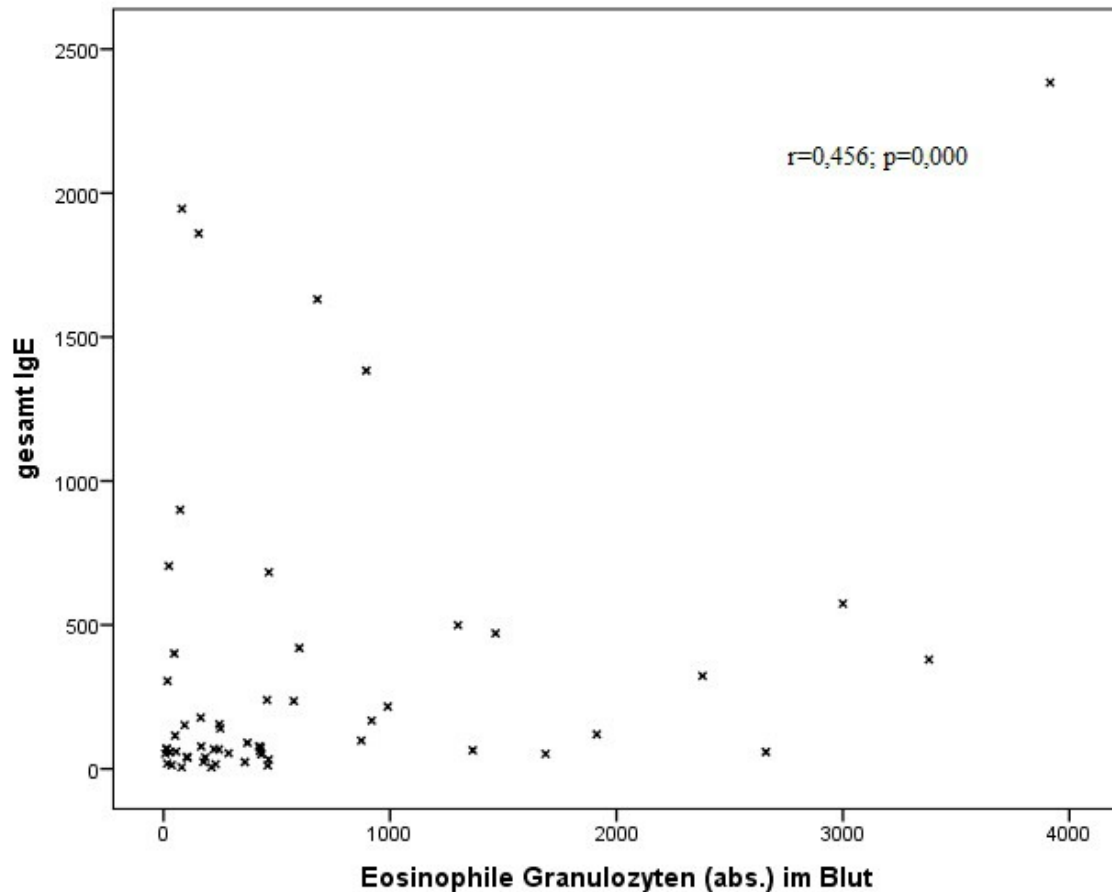


Abbildung 1: Assoziation zwischen totalem IgE (kU/l) und absoluten eosinophilen Granulozyten (/ul). (N=59)

2.1.4 Bildgebung

Bei den 131 Patienten, die in Bad Bramstedt einer bildgebenden Diagnostik unterzogen wurden, wurden in Thoraxröntgenaufnahmen pathologische Muster wie noduläre Strukturen, Milchglaskonfiguration, Konsolidationen, Überblähung oder Lymphadenopathie befundet. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Radiologische Befunde von N=131 Patienten mit CSS

Radiologie (N=131)	
noduläre Struktur N, (%)	10 (8)
Milchglaskonfiguration N, (%)	11 (8)
Konsolidationen N, (%)	37 (28)
Überblähung N, (%)	21 (16)
Lymphadenopathie N, (%)	5 (4)
Keine Infiltrate	75 (57)

2.1.5 Bronchoskopie

Eine Bronchoskopie wurde bei 47 der 138 Patienten durchgeführt. Protokolliert wurden das Differential-Zellbild der bronchoalveolären Lavage (BAL) mit dem Anteil der eosinophilen Granulozyten, alveoläre Hämorrhagie und eitriges Sekret (Tabelle 6). Eine BAL wurde bei 29 Patienten durchgeführt. Für eine Eosinophilie in der BAL wurde ein Grenzwert von 2% definiert. Der Mittelwert eosinophiler Granulozyten in der BAL lag bei 9,5% (Tabelle 7).

Eosinophile Alveolitiden korrelierten schwach mit dem Anteil eosinophiler Granulozyten im Blut (Abbildung 2), nicht aber mit einem bestimmten Asthmaphänotyp oder Schweregrad.

Tabelle 6: Bronchoskopische Befunde von N=47 Patienten mit CSS

Bronchoskopie (N=47)	
Eosinophilie N, (%)	22 (47)
Eitriger Infekt N, (%)	14 (30)
Alveoläre Hämorrhagie N, (%)	11 (23)

Tabelle 7: Zellbild in der BAL (N=29), Mittelwert $\pm$ SD

BAL (N=29)	
Alveolarmakrophagen	70,0 $\pm$ 25,8
Neutrophile Granulozyten	11,1 $\pm$ 24,5
Eosinophile Granulozyten	9,5 $\pm$ 15,3
Basophile Granulozyten	0,14 $\pm$ 0,26
Lymphozyten	9,5 $\pm$ 10,0

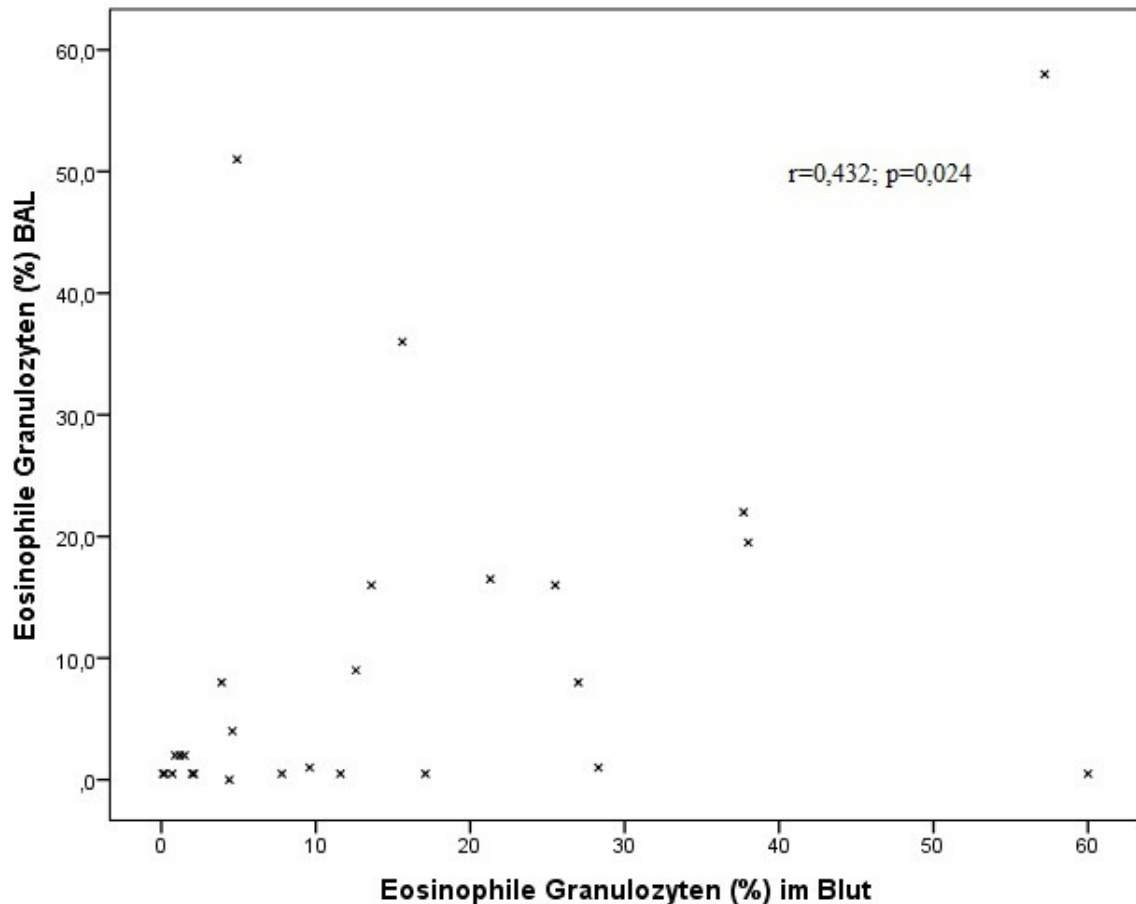


Abbildung 2: Korrelation der eosinophilen Granulozyten im Blut und in der bronchoalveolären Lavage (BAL)

2.1.6 Krankheitsaktivität

Als Klassifikation der Krankheitsaktivität wurden etablierte Score-Systeme wie der „Birmingham Vaskulitis Activity Score 2003“ (BVAS03) und der „Disease Extend Index“ (DEI) genutzt, die sowohl Organmanifestationen, als auch allgemeine Krankheitszeichen einbeziehen (siehe Anhang) (20, 48). Die Aktivitätsbeurteilung wurde zur besseren Vergleichbarkeit zu Beginn der respiratorischen Symptomatik, beziehungsweise unmittelbar nach der ersten Aufnahme in der Rheumaklinik durchgeführt. (Abbildung 3 und 5)

Eine aktive Erkrankung liegt bei einem BVAS von mehr als 5 Punkten vor. Bei weniger als einem Punkt ist von einer Erkrankung in Remission auszugehen.

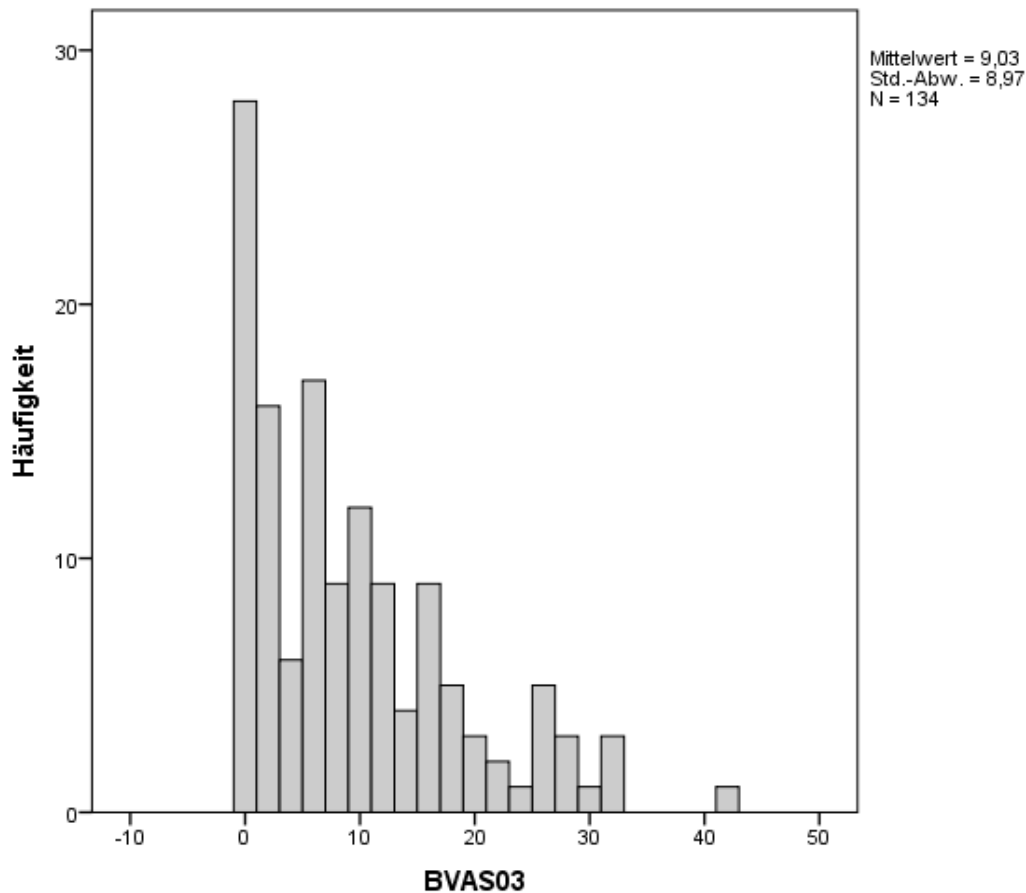


Abbildung 3: BVAS bei Aufnahme im Klinikum Bad Bramstedt

Eine Erhöhung des BVAS war assoziiert mit pathologisch erhöhten Entzündungszeichen wie CRP ($p=0,008$), BSG ($p=0,002$) und Leukozytose ($p=0,046$). Ausserdem korrelierte der BVAS mit der Konzentration der eosinophilen Granulozyten im Blut ($p=0,001$) (Abbildung 4). Patienten mit erhöhten BVAS-Werten hatten zwar bei Ausbruch des CSS einen erhöhten Bedarf an OCS ($p=0,010$), eine Korrelation zu Schweregrad der Asthmaerkrankung oder Asthmakontrolle bei Erstdiagnose oder im Verlauf zeigte sich aber nicht.

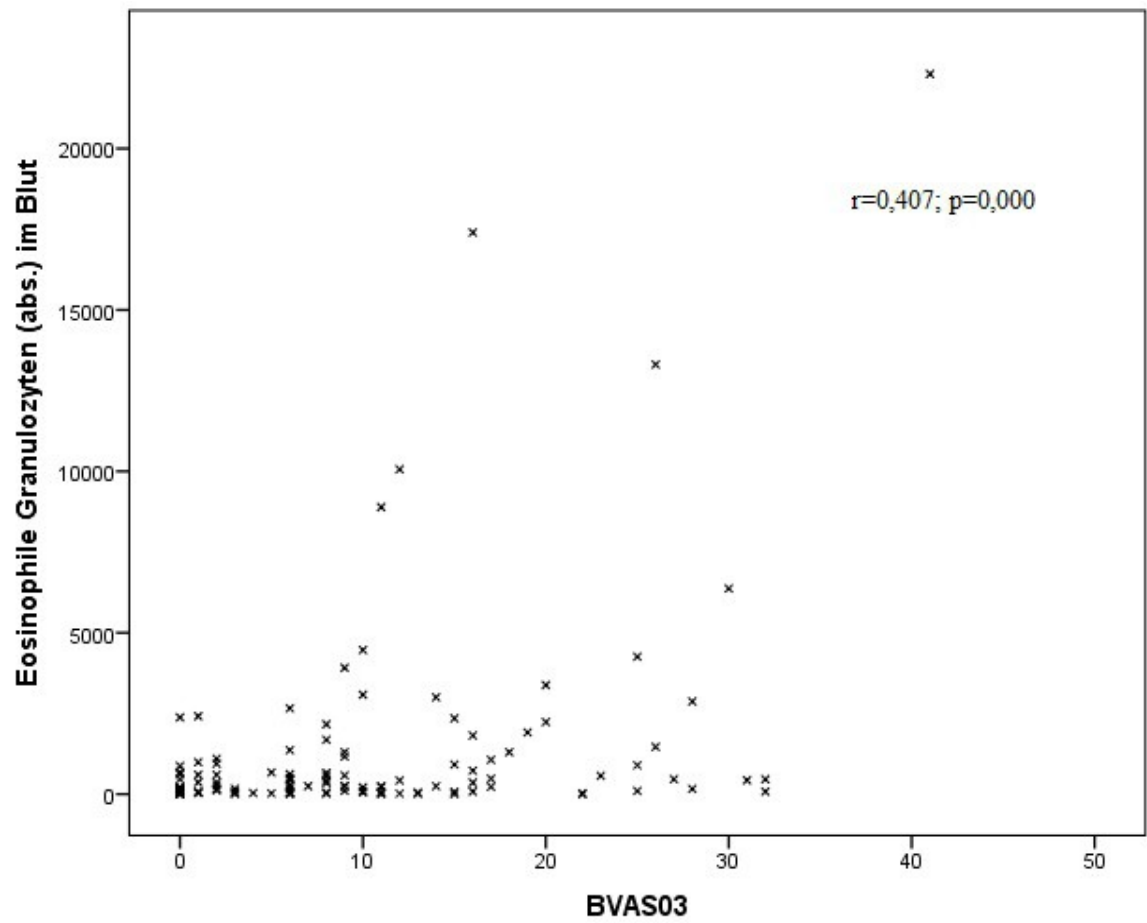


Abbildung 4: Der BVAS korrelierte mit eosinophilen Granulozyten im Blut.

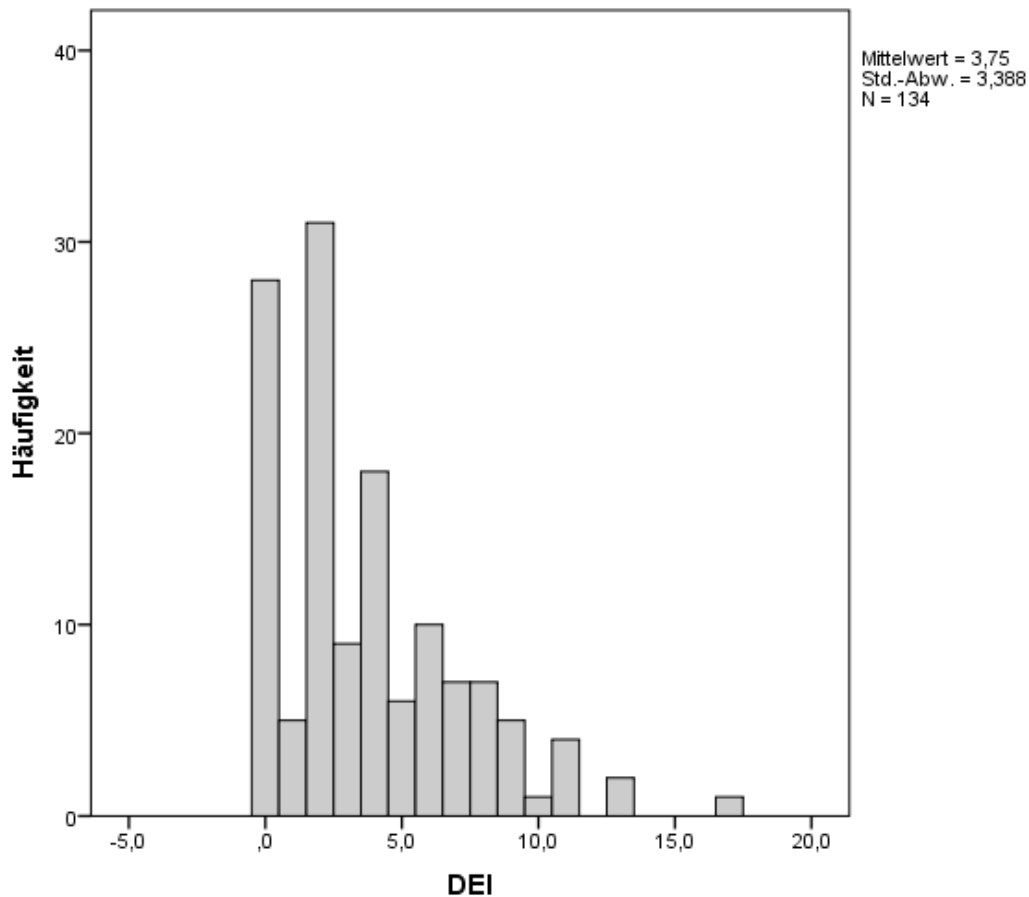


Abbildung 5: DEI bei Aufnahme im Klinikum Bad Bramstedt

Der DEI zeigte ähnliche Assoziationen zu klinischen und laborchemischen Befunden wie der BVAS.

2.1.7 Telefoninterview

Im zweiten Teil der Studie wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und gebeten, nach schriftlichem Einverständnis und Zusenden eines Fragebogens an einem strukturierten Telefoninterview teilzunehmen. Abbildung 6 zeigt einen Algorithmus zu Studienteilnahme und -ablehnung. Neun Patienten waren inzwischen verstorben, zehn Patienten lehnten die Teilnahme ab.

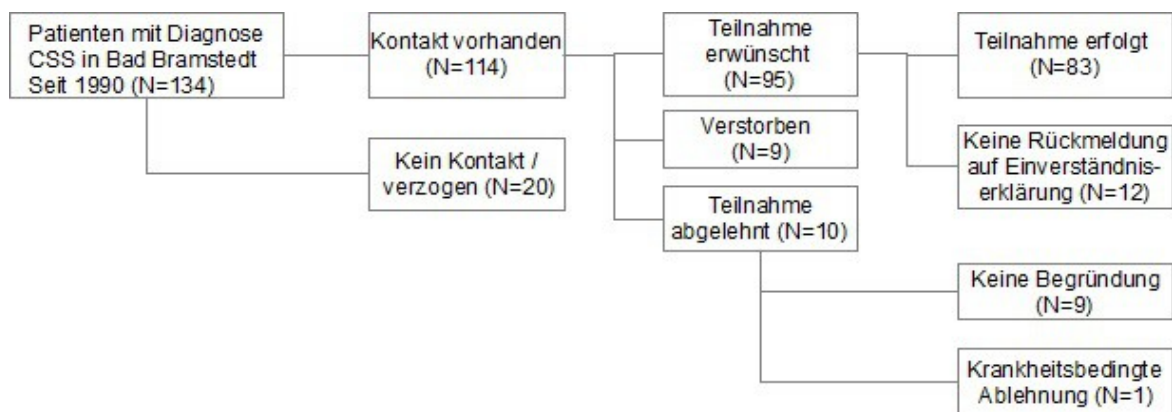


Abbildung 6: Algorithmus Studienteilnahme

2.2 Methoden

Mithilfe eines Fragebogens (s. Anhang) wurden die einzelnen Themen in festgelegter Reihenfolge und identischer Formulierung abgehandelt.

Der Fragebogen wurde hierzu in zwei Abschnitte unterteilt: der erste Teil befasste sich mit dem Befinden des Patienten vor Ausbruch des CSS. Der zweite Teil behandelte die Entwicklung der respiratorischen Symptomatik nach Erkrankungsausbruch und unter Therapie.

Der Fokus der Interviews wurde auf Atopien, Intoleranzen, Erkrankungen der oberen Atemwege, mögliche Auslöser des CSS, Asthmaphänotyp, Beginn und Entwicklung des Asthmas und allgemeine Krankheitszeichen, wie zum Beispiel Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust sowie die Erstmanifestation des CSS gelegt.

2.2.1 Ethikantrag

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Lübeck unter dem Aktenzeichen 10-113 beurteilt und gebilligt.

2.2.2 Definitionen

Bei den Erkrankungen der oberen Atemwege wurde zwischen atopischen- und nicht-atopischen Rhinosinuitiden unterschieden. Anhaltende wässrige, beidseitige Sekretion werteten wir als atopische Rhinitiden. Nicht-atopische Rhinitiden hingegen gingen mit borkig-eitriger Sekretion einher.

Ausserdem wurden die Häufigkeiten von antibiotikaresistenten Entzündungen der unteren Atemwege, nasaler Polyposis, Mittelohrentzündungen mit Ausfluss und Konjunktivitiden erfragt.

Als mögliche Auslöser des CSS wurden neben Impfungen und Desensibilisierungen in den letzten drei Monaten vor Beginn der Symptomatik entsprechend Angaben in der Literatur auch Infektionen, Schimmelpilzexposition und Nikotinkonsum erfragt. Ausserdem wurde die Einnahme von Leukotrien-Antagonisten, IgE-Rezeptor Antagonisten, Mesalazin, Carbamazepin und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erfragt. (3, 31, 33, 43, 47, 54, 71)

Die Klassifikation des Asthma bronchiale erfolgte nach klinischen Phänotypen (1, 72): unterschieden wurde zwischen early- und late-onset Asthma bronchiale, sowie zwischen atopischem und nicht-atopischem Asthma.

Early-onset Asthmatiker wurden als Patienten definiert, deren Symptome bis zum Alter von zwölf Jahren begannen. Late-onset Asthmatiker waren demnach bei Erkrankungsbeginn über zwölf Jahre alt.

Atopische Asthmatiker wiesen inhalative Allergien gegen Hausstaub, Pollen, Schimmelpilz oder Tierhaare sowie Asthmaanfälle nach Exposition zu den jeweiligen Allergenen vor. Die Produktion von IgE-Antikörpern gegen Aeroallergene wurde, soweit getestet, berücksichtigt.

Nicht-atopische Asthmatiker hatten keine nachgewiesenen inhalativen Allergien.

Die Beurteilung der Schwere des Asthma bronchiale wurde mithilfe der GINA-Klassifikation (2, 24) vor Ausbruch der Erkrankung und nach Beginn der immunsuppressiven Therapie vorgenommen.

Zusätzlich wurden die Notwendigkeit hoher Corticosteroiddosierungen zur Erhaltungstherapie des Asthma und Krankenhausaufenthalte wegen Exacerbationen als weitere Faktoren zur Beurteilung des Schweregrades dokumentiert.

Hohe Dosen oral verabreichter Corticosteroide (OCS) definierten wir als mehr als 8mg Prednisolonäquivalent OCS pro Tag. Inhalative Corticosteroide (ICS) wurden in high-, medium- und low-dose ICS eingeteilt. Medium-dose ICS entsprachen einer Tagesdosis von 600-1200µg inhalativem Budesolid.

Exacerbationen lagen bei episodisch auftretenden, mit Atemwegsobstruktion einhergehenden Atemnotanfällen mit oder ohne Auswurf vor, die über 24 Stunden anhielten und mit der Notwendigkeit einer Therapieintensivierung oder Arztvorstellung einhergingen. Vermehrte Exacerbationen im letzten Jahr vor CSS-Ausbruch definierten wir als mehr als zwei Exacerbationen pro Jahr. Vermehrte Exacerbationen vor Ausbruch des CSS lagen bei mindestens zwei Exacerbationen in den letzten drei Monaten vor CSS Ausbruch vor.

Zur Beurteilung der subjektiven Beeinträchtigung durch die abgelaufene Erkrankung wurde zum Schluss des Gesprächs nach einer verminderten Belastbarkeit aufgrund kardiopulmonaler Symptome wie Dyspnoe, Husten und belastungsabhängigem Thoraxschmerz gefragt.

Für den Zugang zu aktuellen, schriftlichen Befunden konnten wir die hausärztlichen Betreuer von 47 Patienten kontaktieren und ermittelten so in dieser Subgruppe die remissionserhaltende Therapie. OCS wurden in Prednisolonäquivalenzdosis umgerechnet. ICS wurden in high-, medium- und low-dose ICS eingeteilt.

2.2.3 Statistik

Die Daten wurde mithilfe der Computerprogramme IBM SPSS Statistics 19 und 20 ausgewertet. Zur statistischen Bewertung der Verteilung stetiger unverbundener Messgrößen in zwei Gruppen nutzten wir den T-Test für unverbundene Stichproben. Dichotome unverbundene Messgrößen wurden mit dem Chi²-Test (X²-Unabhängigkeitstest) ausgewertet. Als Maß für die Strenge des Zusammenhangs zwischen zwei metrischen Variablen nutzten wir Korrelationsanalysen nach Pearson.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen 1990 und 2010 wurden im Klinikum Bad Bramstedt 134 Patienten mit einem gesicherten Churg-Strauss Syndrom behandelt. Bei 83 Patienten konnten mithilfe eines strukturierten Telefoninterviews Informationen über den Verlauf der Asthmaerkrankung gewonnen werden. Hinsichtlich der demographischen Daten und der Krankheitsaktivität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Gesamtkollektiv und der Gruppe der interviewten Patienten (Tabelle 2, S. 5). Im folgenden werden die 83 interviewten Patienten näher beschrieben. Es wird also im Ergebnisteil ausschließlich auf das interviewte Kollektiv (N=83) zugegriffen. Tabelle 8 zeigt zusammengefasst demographische Daten und klinische Charakteristika dieses Kollektivs.

Tabelle 8: Demographische Daten von N=83 Patienten (Subkollektiv des Gesamtkollektivs) mit Churg-Strauss Syndrom (CSS) Mittelwert $\pm$ SD, wenn nicht anders angegeben. Es handelt sich hierbei, wie auch in allen folgenden Tabellen und Abbildungen, um das interviewte Patientenkollektiv.

Alter*, Jahre	46,7 $\pm$ 14,8
Geschlecht, m/w	40/43
BMI	25,08 $\pm$ 4,14
Raucher/Nichtraucher	33/50
BVAS03	9,10 $\pm$ 9,3
Eosinophile Granulozyten (%)	9,25 $\pm$ 13,11
Asthma bronchiale, N (%)	79 (95)
Alter b. ED Asthma, Jahre	37,6 $\pm$ 16,7
Latenz ED Asthma – CSS, Jahre	8,7 $\pm$ 9,1
Asthma, atopisch/nicht-atopisch, N	43/36
Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS**	2,27 $\pm$ 0,84
Asthmakontrolle unter Erhaltungstherapie des CSS**	1,27 $\pm$ 0,57
Rhinosinusitis, N (%)	69 (83)
Kardiale Beteiligung, N (%)	15 (18)
Renale Beteiligung, N (%)	9 (11)

ED: Erstdiagnose; * b. ED CSS; BVAS03: Birmingham Vasculitis Activity Score; ** Asthmakontrolle nach GINA: 1 (kontrolliert), (2) teilweise kontrolliert, (3) unkontrolliert

3.2 Anamnese vor Ausbruch des CSS

3.2.1 Atopieanamnese

Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der Atopie war mit 31,7 Jahren (Spanne 0-70 Jahre, SD +/-17,7 Jahre) im Vergleich zu unselektierten Asthmakohorten hoch (Abbildung 7). Atopische Rhinitiden gingen mit atopischem Asthma ($p=0,001$), frühem Allergiebeginn und frühem Asthmabeginn einher.

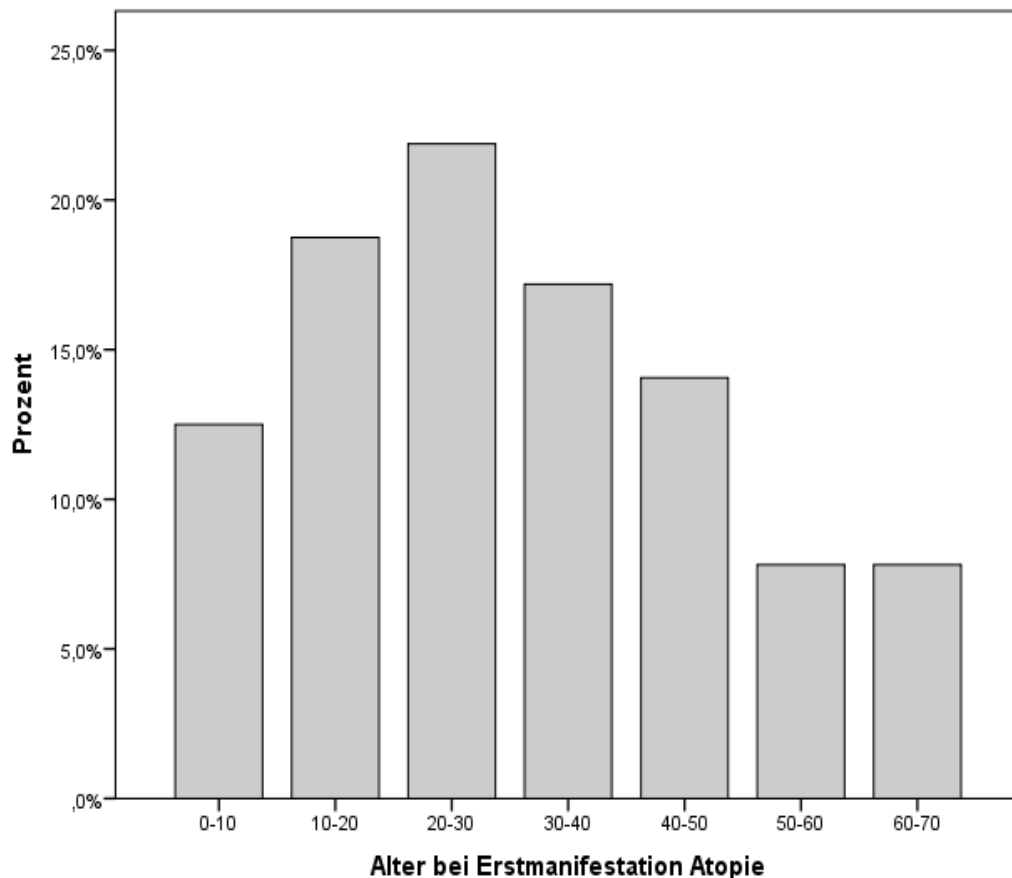


Abbildung 7: Alter bei Erstmanifestation der Atopie (N=64)

Bei der Befragung zeigte sich, dass 54% der Teilnehmer unter inhalativen Allergien, meist gegen Hausstaub, Pollen, Schimmelpilz und/oder Tierhaare litten. Darüberhinaus waren Nahrungsmittel- und Medikamentenallergien häufig. Berufliche Allergien wurden zweimal gegen Latex angegeben (Tabelle 9)

Tabelle 9: Atopien und Unverträglichkeiten bei N=83 Patienten mit CSS

Hausstaub, N (%)	25 (30)
Pollen, N (%)	30 (36)
Gräser	18 (22)
Birke	12 (14)
Hasel	11 (13)
Schimmelpilze, N (%)	17 (20)

Tierhaare, N (%)	15 (18)
Nahrungsmittel, N (%)	17 (20)
Früchte	8 (10)
Pilze	1 (1)
Nüsse	7 (8)
Medikamente, N (%)	21 (25)
Methotrexat	2 (2)
Penicillin	19 (23)
Beruflich (Latex), N (%)	2 (2)
Andere*, N (%)	22 (27)
Analgetikaintoleranzen, N (%)	26 (31)
Metamizol	17 (20)
ASS	11 (13)
Ibuprofen	2 (2)
Diclofenac	1 (1)

* Nickel (4), Lösungsmittel, Formaldehyd, Weine, Bienengift (jeweils 2), Duftstoffe, Stickoxide, Wespengift, Zimtaldehyd, Waschpulver, Tallate, Zinn, Zement, Bremsflüssigkeit, Lindeum, Palladiumchlorid (jeweils N=1)

Eine **Analgetikaintoleranz** wurde von 31% der Teilnehmer angegeben. Davon zeigten 65% Unverträglichkeiten gegen Metamizol und 54% gegen ASS und weitere NSAR (Tabelle 9). Auffällig war in dieser Patientengruppe eine schlechtere Asthmakontrolle unter Therapie des CSS ($p=0,034$).

Waren Intoleranzen nachweisbar, kamen nasale Polypen in 73% der Fälle ebenfalls vor. Nasale Polypen waren jedoch bei Patienten mit Intoleranzen nicht häufiger nachweisbar als bei Patienten ohne Intoleranzen ($p=0,559$) und traten sehr häufig isoliert auf (Abbildung 8). Patienten mit nasalen Polypen präsentierten sich häufig mit unkontrolliertem Asthma bronchiale und vermehrten nächtlichen Exacerbationen ($p=0,003$).

Die komplette „Analgetikatrias“ aus nicht-atopischem Asthma, Intoleranzen und nasaler Polyposis war mit insgesamt sieben Fällen selten.

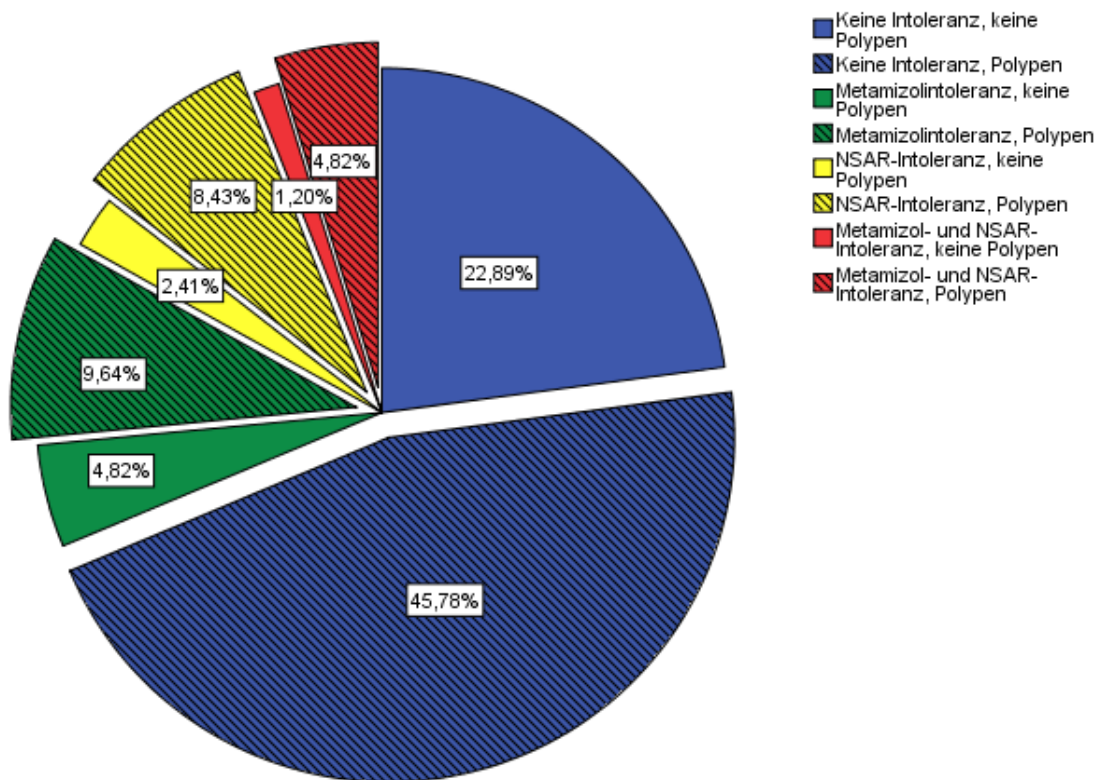


Abbildung 8: Polyposis nasi war bei Patienten mit Medikamentenunverträglichkeiten nicht häufiger nachweisbar als bei Patienten ohne Unverträglichkeiten. Die Gruppe NSAR beinhaltet ASS, Ibuprofen und Diclofenac.

Im Vergleich zu Patienten mit nicht-atopischem Asthma litten die **Atopiker** vermehrt unter Konjunktivitiden ($p=0,018$) und mussten häufiger wegen Dyspnoe in Notaufnahmen untersucht werden ($p=0,015$). Auch unter Therapie hatten Atopiker ein schlechter kontrolliertes Asthma bronchiale ($p=0,019$) als Patienten mit nicht-atopischem Asthma. Die Latenz zwischen der Erstmanifestation des CSS (ohne Asthma) und CSS-Diagnose war mit 5,7 Jahren gegenüber 3,1 Jahren bei Patienten ohne Atopie verlängert.

Schimmelpilzallergiker bemerkten häufiger Analgetika-induzierte ($p=0,023$) Asthmaanfälle als Patienten ohne Schimmelpilzallergie. Sie mussten häufiger als Patienten mit nicht-atopischem Asthma wegen akuten Exacerbationen in Krankenhäusern behandelt werden ($p=0,017$). Die Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS war unter Schimmelpilzallergikern schlechter ($p=0,002$), der Bedarf an ICS erhöht.

Metamizolintoleranz wurde mit 20% häufig bei Patienten mit CSS beobachtet.

Anaphylaktoide Episoden mit Erfordernis einer intensivmedizinischen Therapie wurden

bei Metamizolintoleranz fünfmal beschrieben. Insgesamt waren Krankenhausaufenthalte bei Asthmaexacerbationen selten ($p=0,025$).

ASS-Intoleranz wurde mit 13% in ähnlicher Frequenz wie in unselektierten Asthmakohorten gefunden, war allerdings häufig mit anaphylaktoiden Episoden und Erfordernis einer intensivmedizinischen Therapie assoziiert ($p=0,008$).

3.2.2 Trigger des CSS

Von 61 der 83 befragten Patienten (73%) wurde retrospektiv ein Kontakt mit einem oder mehreren potentiellen Auslösern des CSS vor oder während des Ausbruchs der Erkrankung angegeben. Am häufigsten wurde eine Schimmelpilzexposition angegeben. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Potentielle Trigger des CSS-Ausbruchs, N=83

Schimmelpilzexposition, N (%)	28 (34)
Leukotrienantagonisten, N (%)	26 (31)
NSAID, N (%)	10 (12)
Bakterielle Infektion, N (%)	8 (10)
Virale Infektion, N (%)	5 (6)
IgE-Antagonisten, N (%)	1 (1)
Mesalazin, N (%)	1 (1)
Carbamazepin, N (%)	1 (1)

Nicht-steroidale Antirheumatika wurden als potentielle Trigger vor allem bei Patienten mit ASS-Intoleranz genannt ($p=0,014$). Die Patienten hatten bei Ausbruch des CSS ein schlecht kontrolliertes Asthma bronchiale ($p=0,044$) und einen erhöhten Bedarf an ICS ($p=0,007$).

3.2.3 Nikotinkonsum

Patienten mit anamnestischem Nikotinkonsum unterschieden sich hinsichtlich Ausbruchsalter und Verlauf des CSS kaum vom restlichen Kollektiv. 48% der Patienten mit anamnestischem Nikotinkonsum beschrieben ein atopisches Asthma, 52% ein nicht-atopisches Asthma.

Die Lungenfunktion ergab mit einer Vitalkapazität von 99% gegenüber 94% bei Nichtrauchern und einer FEV1 von 88% gegenüber 84% bei Nichtrauchern ebenfalls keine signifikanten Differenzen. Nikotinkonsumenten gaben häufig Hämoptysen in der

Vergangenheit an ($p=0,034$).

Unter Therapie des CSS war das Asthma bronchiale bei 80% der Nikotinkonsumenten gut kontrolliert. Nikotinkonsumenten nutzten weniger inhalative Betamimetika ($p=0,019$) und ICS ($p=0,008$), wobei Betroffene oft angaben, keine Besserung durch Corticosteroidtherapie bemerkt zu haben ($p=0,030$).

3.2.4 CSS ohne Asthma

Alle vier Patienten, bei denen die seltene Konstellation CSS ohne Asthma bronchiale gefunden wurde, waren Männer. Unter ihnen war ein Atopiker, Intoleranzen kamen nicht vor. Die Spanne zwischen Erstmanifestation der Vaskulitis und Ausbruch des CSS war mit 1,6 Jahren kurz. Alle vier Patienten beschrieben anamnestisch Nikotinkonsum ($p=0,022$) von durchschnittlich 14 Packyears. BVAS und DEI als Parameter für die Aktivität der Vaskulitis unterschieden sich nicht vom Gesamtkollektiv.

3.2.5 Klinische Manifestation der Atemwegserkrankung und Allgemeinsymptome

Tabelle 11 zeigt zusammengefasst die klinischen Manifestationen im Bereich der Atemwege bei Ausbruch des CSS.

Tabelle 11: Klinische Manifestationen vor Ausbruch des CSS bei N=83 Patienten. Mittelwert $\pm$ SD, soweit nicht anders angegeben

B-Symptomatik, N (%)	66 (80)
Rhinosinusitis, N (%)	69 (83)
Atopisch	22 (27)
Nicht-atopisch	47 (57)
Nasale Polyposis, N (%)	57 (69)
Gewichtsabnahme >2kg, N (%)	52 (63)
Gewichtsabnahme (kg)	10 $\pm$ 6,8
≥ 2 Asthmaexacerbationen / Jahr, N (%)	52 (63)
Zahl der Exacerbationen / Jahr	2,8 $\pm$ 2,5
Mittelohrentzündung, N (%)	22 (27)
Konjunktivitis, N (%)	19 (23)
>1 Pneumonie, / Jahr N (%)	15 (18)
Zahl der Pneumonien / Jahr	1,8 $\pm$ 0,9

Bei von B-Symptomatik mit Fieber, Abgeschlagenheit und Inappetenz Betroffenen waren Lungenfunktionsparameter wie Tiffeneau Index und FEV1-Werte überproportional

vermindert. Unter Therapie des CSS kam es bei diesen Patienten zu einem besonders ausgeprägten Rückgang der Asthmaexacerbationen ($p=0,026$) und Rhinitiden ($p=0,016$) (Abbildung 9).

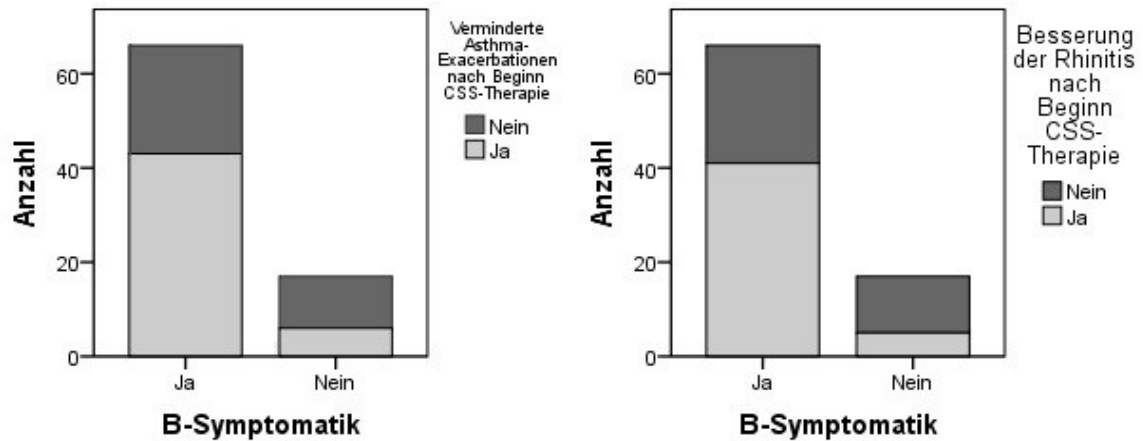


Abbildung 9: Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik und einem Rückgang der Asthmaexacerbationen bzw. Rhinitiden nach Beginn der CSS-Therapie

Im Gegensatz zu Allgemeinsymptomen korrelierte der BVAS als Komorbiditäts-fokussierter Score nicht mit dem Asthmaverlauf. (Abbildung 10)

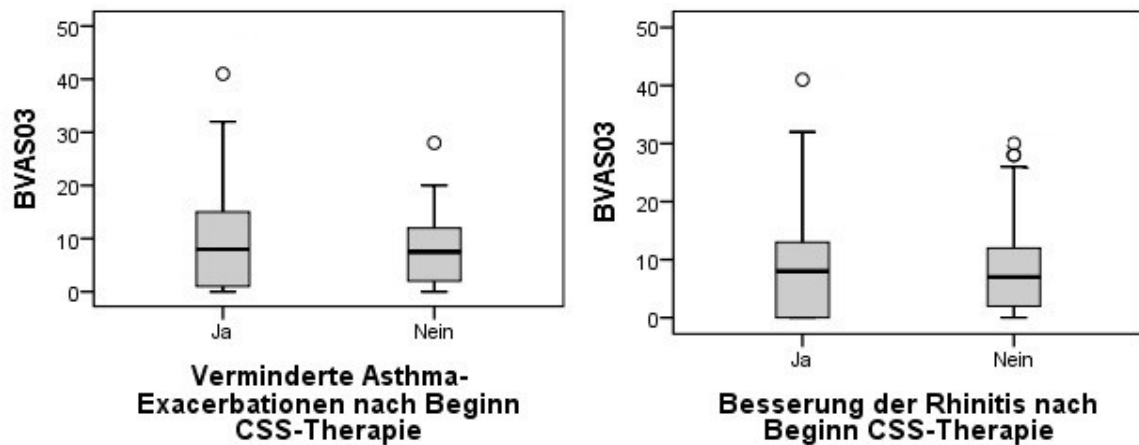


Abbildung 10: BVAS ohne Einfluss auf den Asthmaverlauf. Boxplot mit Median, unterem und oberem Quartil sowie Minimum und Maximum. Ausreißer wurden bei mehr als 1,5facher Interquartildifferenz Abstand zum Quartil mit Kreisen markiert.

Patienten, die vor Ausbruch des CSS gehäufte Pneumonien ohne Ansprechen auf Antibiotika angaben, waren in dieser Phase zur Kontrolle ihres Asthma bronchiale häufiger mit ICS therapiert ($p=0,017$). Die Einnahme von OCS korrelierte hingegen nicht mit dem Auftreten von Pneumonien.

3.2.6 Ausbruch des Asthma bronchiale

95% der Befragten waren vor Ausbruch des CSS an einem Asthma bronchiale erkrankt. Zwischen der ersten Asthmamanifestation und dem Ausbruch des CSS lagen im Schnitt 8,7 Jahre (Spanne: 0-37 Jahre). Dieses Zeitintervall korrelierte invers mit dem Alter bei Erstmanifestation des Asthma ($p=0,003$) (Abbildung 11).

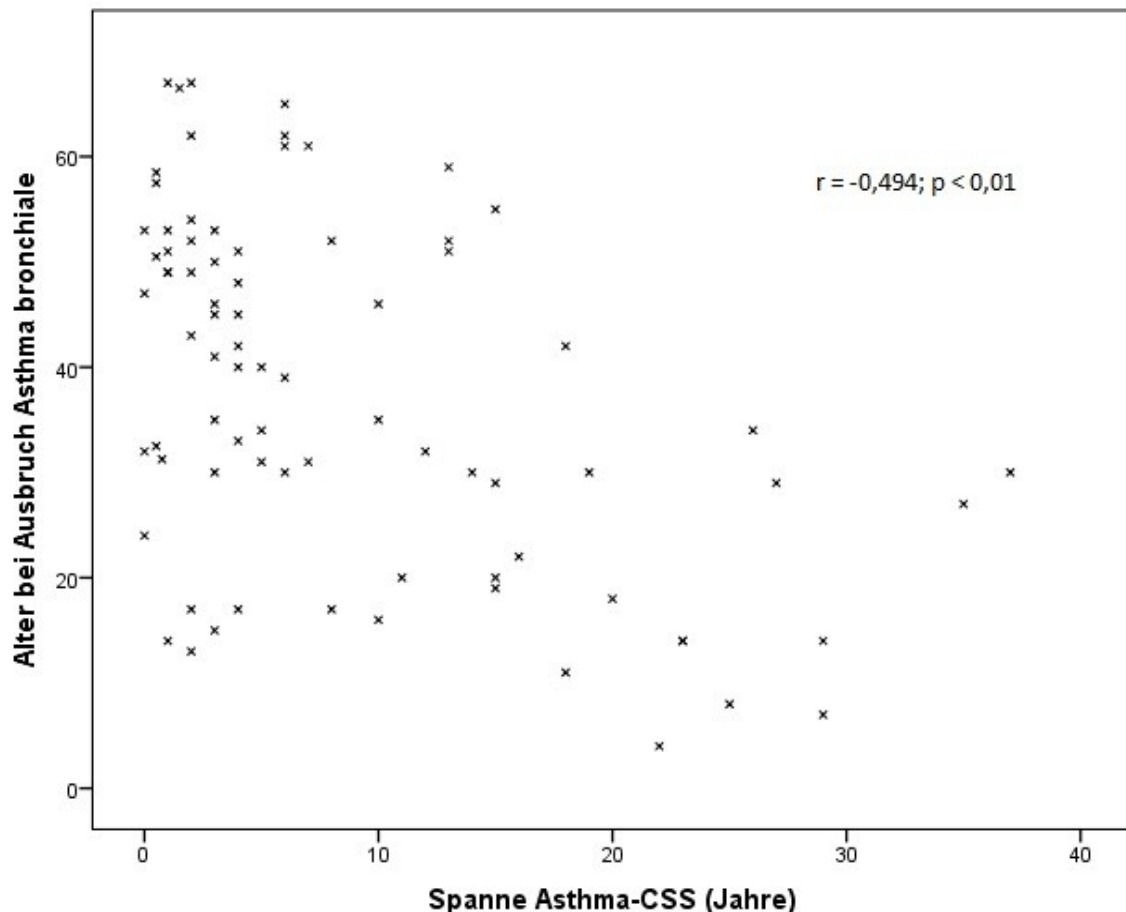


Abbildung 11: Alter bei Erstdiagnose des Asthma bronchiale und Latenz zur Manifestation des CSS

Patienten mit *early-onset* Asthma bemerkten eine mit 24 statt 8 Jahren deutlich verlängerte Latenz zwischen Asthmaausbruch und Beginn des CSS.

3.2.6.1 Asthmaphänotyp

3.2.6.1.1 Atopisches und nicht-atopisches Asthma

Die Patienten wurden im telefonischen Interview auch nach der Ausprägung und den Eigenschaften ihres Asthma bronchiale gefragt.

Von den 83 befragten Patienten hatten 79 Asthma. Darunter befanden sich 43 (54%)

atopische und 36 nicht-atopische Asthmatiker. Atopiker erkrankten signifikant früher an Asthma bronchiale als Patienten mit nicht-atopischem Asthma ($p=0,037$) (Abbildung 12). Frauen waren häufiger in der atopischen Population vertreten ($p=0,011$). Bei atopischen Asthmatikern lag häufiger eine Exposition mit Schimmelpilz in der Vergangenheit ($p=0,020$) sowie eine Assoziation mit Konjunktivitiden ($p=0,018$) und atopischen Rhinitiden ($p=0,001$) vor. In dieser Gruppe befanden sich nicht weniger Nikotinkonsumenten, die Zahl der *Packyears* wurde allerdings niedriger angegeben ($p=0,037$).

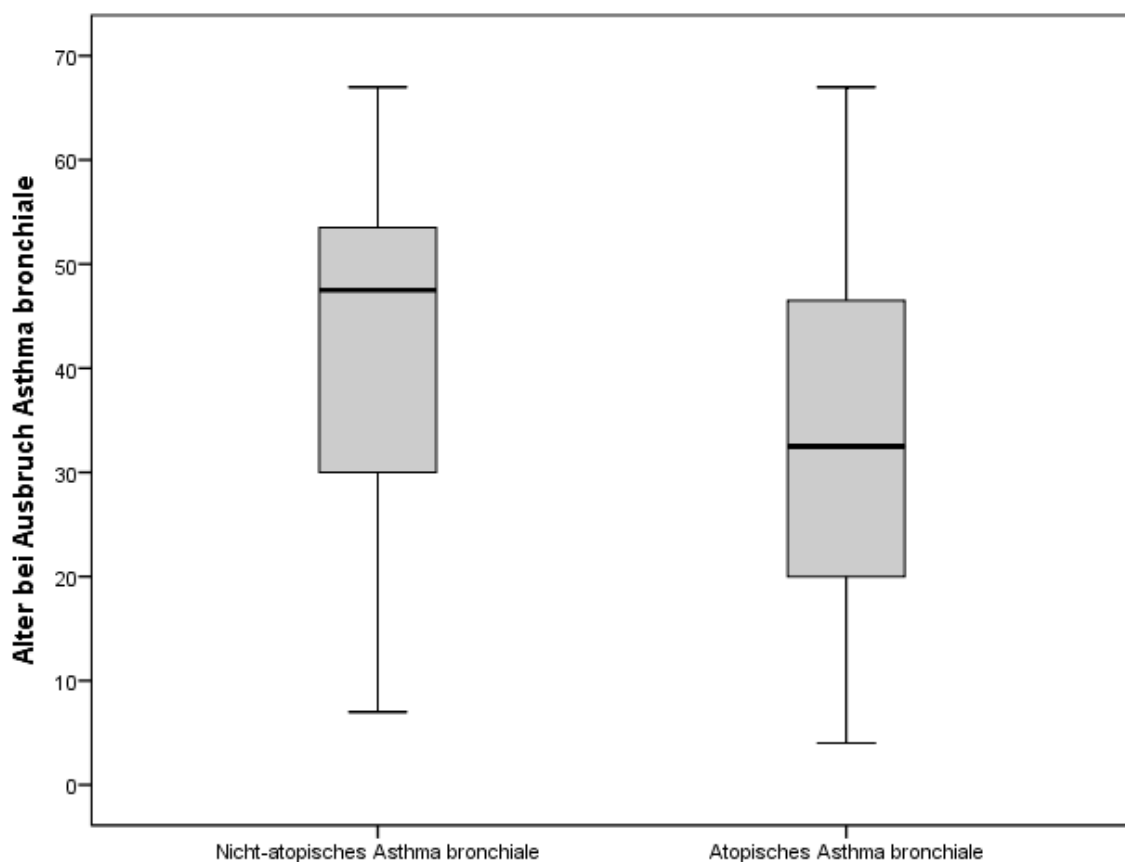


Abbildung 12: Atopische Asthmatiker erkrankten früher an Asthma bronchiale als nicht-atopische Asthmatiker ($N=79$). Boxplot mit Median, unterem und oberem Quartil sowie Minimum und Maximum.

Hinsichtlich der Häufigkeit von Analgetikaintoleranz, anstrengungsinduziertem Asthma, Asthmakontrolle und Therapiebedarf bestanden keine Unterschiede (Tabelle 12, 13)

Tabelle 12: Charakteristika des nicht-atopischen Asthma bronchiale. Andere NSAR beinhalten Ibuprofen und Diclofenac.

	Nicht-Atopisches Asthma bronchiale, N=36	Atopisches Asthma bronchiale, N=43
Medikamentenunverträglichkeit, N (%)	10 (28)	16 (37)
Metamizol, N (%)	7 (19)	10 (23)
ASS und andere NSAR, N (%)	6 (17)	8 (19)
Nasale Polyposis, N (%)	26 (72)	28 (65)
Nicht-atopische Rhinitis, N (%)	27 (75)	18 (42)
Asthma anamnestisch, N (%)		
Analgetika-induziert, N (%)	5 (14)	9 (21)
anstrengungsinduziert, N (%)	21 (58)	24 (56)

Tabelle 13: Asthmakontrolle nach Asthmaphänotyp von N=79 Patienten

	Asthmakontrolle (unter Therapie)		
	Kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Atopisches Asthma bronchiale, N (%)	31 (72)	9 (21)	3 (7)
Nicht-atopisches Asthma bronchiale, N (%)	32 (89)	2 (6)	2 (6)

3.2.6.1.2 Anstrengungsinduziertes Asthma bronchiale

Anstrengungsinduziertes Asthma bronchiale wurde von 45 (54%) der Patienten angegeben. Klinisch war dieser Asthmaphänotyp durch vermehrte Exacerbationen ($p=0,008$), eine schlechtere Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS ($p=0,004$) und einen hohen Therapiebedarf charakterisiert. [OCS ($p=0,004$); ICS und OCS ($p=0,014$)] (Abbildung 13).

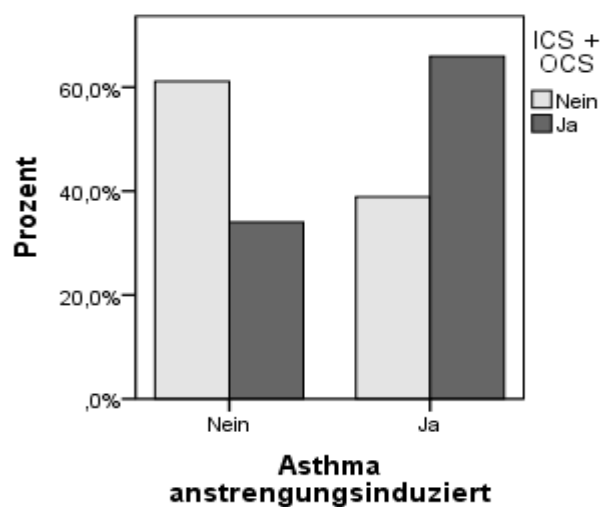


Abbildung 13: Hoher Therapiebedarf bei anstrengungsinduziertem Asthma bronchiale

3.2.6.1.3 Analgetikainduziertes Asthma

Analgetikainduziertes Asthma ging mit einem frühen Asthmabeginn ($p=0,026$) einher. Häufig wurden NSAR als potentielle CSS-Auslöser genannt ($p=0,001$). Auch diese Sonderform des Asthma zeigte sich als schlecht kontrollierbar: Krankenhausaufenthalte infolge häufiger Exacerbation, teils mit Beatmung ($p=0,014$) kamen häufiger vor als bei Patienten ohne analgetikainduziertes Asthma.

3.2.6.1.4 Nocturnales Asthma

Von den 83 Teilnehmern litten 45 (54%) gehäuft unter nächtlichen Atemnotanfällen. Häufige Exacerbationen im letzten Jahr vor Ausbruch des CSS traten auch in dieser Subgruppe vermehrt auf ($p=0,006$).

3.2.6.1.5 Einteilung in definierte Phänotypen

Anhand der Daten bezüglich Geschlecht, BMI, Atopiestatus, eosinophilen Granulozyten und Alter bei der Erstdiagnose des Asthma bronchiale nahmen wir eine Einteilung der Patienten in Anlehnung an die statistisch ermittelten vier Cluster der Asthmaphänotypen nach Haldar et al. (32) vor. In 79/83 Fällen lagen ausreichend Daten für die Zuordnung zu diesen Phänotypen vor. (Tabelle 14)

Das Cluster 1 beschreibt ein early-onset Asthma mit pulmonaler Eosinophilie, Atopien und hohem Bedarf an Antiasthmatika.

Bei Patienten des Cluster 2 ist der Bedarf an Antiasthmatika ähnlich hoch. Es handelt es sich meist um Frauen mit einem erhöhten BMI, selteneren Atopien und early-onset Asthma ohne pulmonale Eosinophilien.

Bei Cluster 3 handelt es sich um ein gut kontrolliertes early-onset Asthma bronchiale, ebenfalls ohne Eosinophilie.

Cluster 4 beschreibt ein late-onset Asthma mit Atopien, Eosinophilie und einer gleichmäßigen Geschlechterverteilung. Patienten dieses Clusters nehmen zur Kontrolle ihrer Erkrankung deutlich häufiger OCS ein. (32)

Bei late-onset Asthma bronchiale und Normalgewicht konnten mit einem Anteil von 85% (64 Fälle) die meisten Patienten eindeutig Cluster 4 zugeordnet werden.

Early-onset Asthma mit Atopien (Cluster 1) war mit 3 Fällen (4%) selten.

Einige Patienten konnten keinem Cluster eindeutig zugeordnet werden: Late-onset Asthma

mit Übergewicht, entsprechend dem Obesitas-assoziierten Asthma, wurde bei 8 Patienten, darunter 6 Frauen, gefunden. Die Hälfte dieser Frauen waren Atopiker, während die zwei Männer mit Obesitas-assoziiertem Asthma ein nicht-atopisches Asthma bronchiale aufwiesen. Diese Gruppe entspricht nach Ausprägung und Verteilung der Merkmale dem Cluster 2 mit Ausnahme der Tatsache, dass in der von Haldar et al. definierten Kohorte in dieser Gruppe eine nichteosinophiles Asthma vorlag, während beim CSS qua definitionem bei Diagnose eine Eosinophilie vorliegt.

Es zeigte sich, dass Patienten des Cluster 4 vor Ausbruch des CSS unter einem schlechter kontrollierten Asthma bronchiale litten ($p=0,036$) als die übrigen Patienten.

Tabelle 14: Einteilung der Patienten in Cluster nach Haldar et al.; zum Vergleich sind die Daten von Haldar et al gegenübergestellt. Mittelwert $\pm$ SD, soweit nicht anders angegeben

	Asthma und CSS			Kohorte von Haldar et al.	
	Cluster 1 (N=3)	Cluster 4 (N=64)	Late-onset, obese (N=8)	Cluster 1 (N=74)	Cluster 4 (N=68)
Geschlecht, (m/w)	2/1	28/36	2/6	18/56	36/32
Alter bei Ausbruch Asthma	7,7 $\pm$ 3,5	38,5 $\pm$ 15,6	42,6 $\pm$ 17,0	12,7 $\pm$ 12,9	32,6 $\pm$ 19,1
Atopie, N (%)	3 (100)	35 (55)	3 (38)	62 (83,8)	43 (63,2)
BMI	22,7 $\pm$ 2,6	24,0 $\pm$ 2,8	33,3 $\pm$ 2,6	27,6 $\pm$ 4,5	27 $\pm$ 3,9
Eosinophile Granulozyten (%)	5,6 $\pm$ 8,6	8,9 $\pm$ 12,4	8,0 $\pm$ 13,9		
Asthmakontrolle (Ausbruch CSS)*	2,0 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,9		
Asthmaexacerbation mit Krankenhausaufenthalt vor CSS-Ausbruch, N (%)	1 (33)	34 (53)	3 (38)		
Asthmakontrolle (Therapie CSS)*	1,7 $\pm$ 1,2	1,3 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,5		
Asthmaexacerbation mit Krankenhausaufenthalt nach CSS-Ausbruch, N (%)	0 (0)	6 (9)	0 (0)		
ICS zum Remissionserhalt, N (%)	1 (33)	24 (65)	3 (75)		
OCS zum Remissionserhalt, N (%)	2 (67)	31 (84)	3 (75)	24 (32,4)	25 (36,8)

*Asthmakontrolle: 1 (kontrolliert), (2) teilweise kontrolliert, (3) unkontrolliert

3.2.6.2 Asthmakontrolle und -medikation

Der Schweregrad des Asthma bronchiale kann anhand der GINA-Klassifikation der Asthmakontrolle, anhand der Häufigkeit von Exacerbationen sowie dem Therapiebedarf abgeschätzt werden.

3.2.6.2.1 Asthmakontrolle

Abbildung 14 zeigt die Asthmakontrolle vor Ausbruch und nach Therapie des CSS.

Während zu Beginn der Erkrankung nur ein Viertel der Patienten ein gut kontrolliertes Asthma zeigten, wies die große Mehrzahl zum Zeitpunkt des Interviews eine gute Symptomkontrolle auf (Tabelle 15).

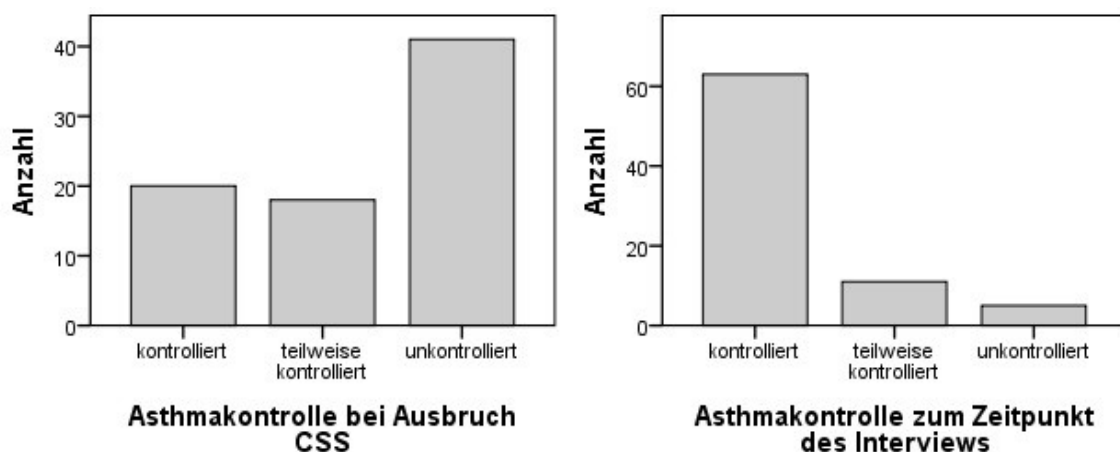


Abbildung 14: Asthmakontrolle vor Beginn und unter Therapie des CSS, N=79

Die Asthmakontrolle vor Ausbruch der Vaskulitis war nicht prädiktiv für den Status unter Remission des CSS, wie Tabelle 15 im Detail zeigt.

Tabelle 15: Asthmakontrolle vor und nach Beginn der CSS Therapie nach GINA-Klassifikation, N=79 (4 kein Asthma)

		Unter Therapie des CSS		
		Kontrolliert N, (%)	Teilw. kontrolliert N, (%)	Unkontrolliert N, (%)
Bei Ausbruch des CSS	Kontrolliert	16 (20)	3 (4)	1 (1)
	Teilw. kontrolliert	16 (20)	1 (1)	1 (1)
	unkontrolliert	31 (39)	7 (9)	3 (4)

Dagegen berichteten Patienten mit schlecht kontrolliertem Asthma bronchiale vor Ausbruch des CSS im Verlauf häufiger als ihre Mitpatienten über eine verminderte Belastbarkeit ($p=0,005$) (Abbildung 15).

Diese Einschränkung wurde nicht durch kardiale Manifestation im Rahmen der Vaskulitis beeinflusst ($p=0,345$).

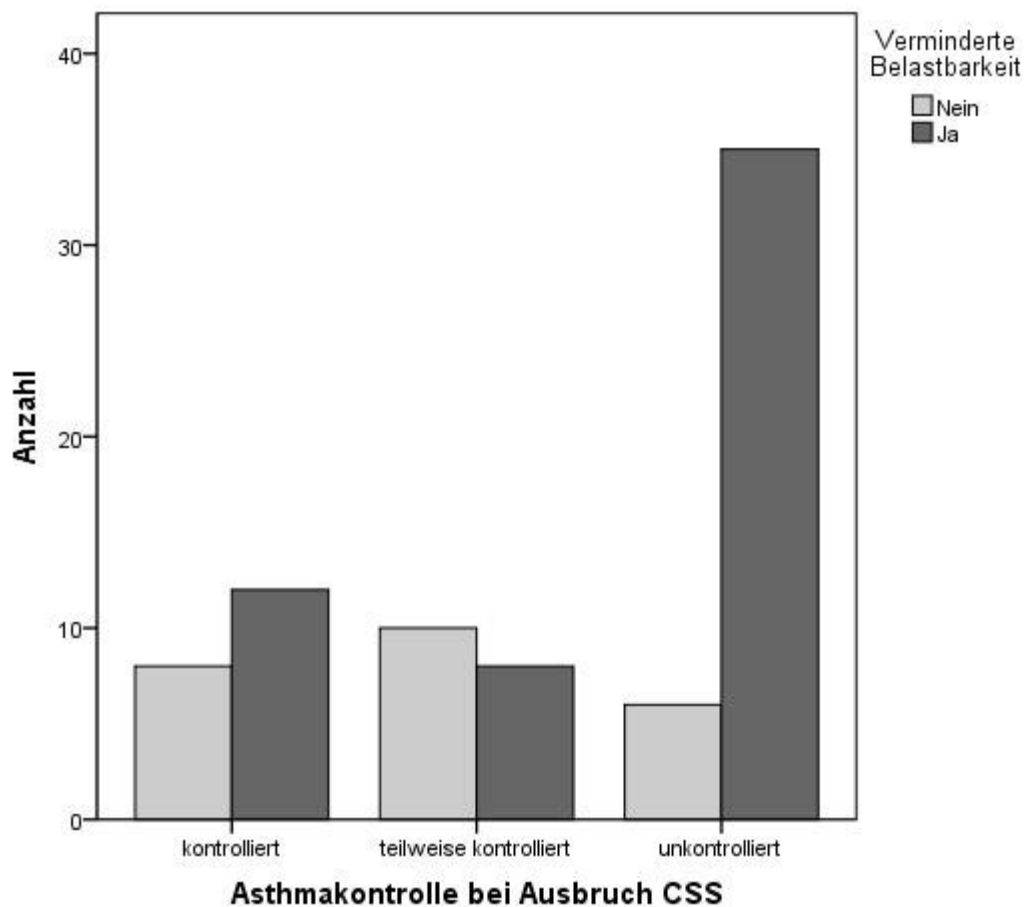


Abbildung 15: Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS hat Einfluss auf verminderte Belastbarkeit

Asthmaexacerbationen

Im letzten Jahr vor Ausbruch des CSS klagten 63% der CSS-Patienten über häufigere Exacerbationen des Asthma (> 2 Episoden / Jahr). Ein Rückgang der Exacerbationen unter Therapie des CSS war in dieser Subpopulation mit 50% seltener als bei Patienten ohne vermehrte Exacerbationen im letzten Jahr vor CSS-Ausbruch mit 77% ($p=0,014$). Der Therapiebedarf vor Ausbruch des CSS war in dieser Gruppe höher: Betroffene nutzten häufiger inhalative Betaagonisten ($p=0,010$) sowie kombiniert ICS und OCS ($p=0,011$) als Patienten ohne gehäufte Exacerbationen im letzten Jahr vor Ausbruch des CSS. Der Schweregrad des Asthma in dieser Gruppe lässt sich auch an der Häufung von Krankenhausaufenthalten und Beatmungstherapien ablesen (Abbildung 16).

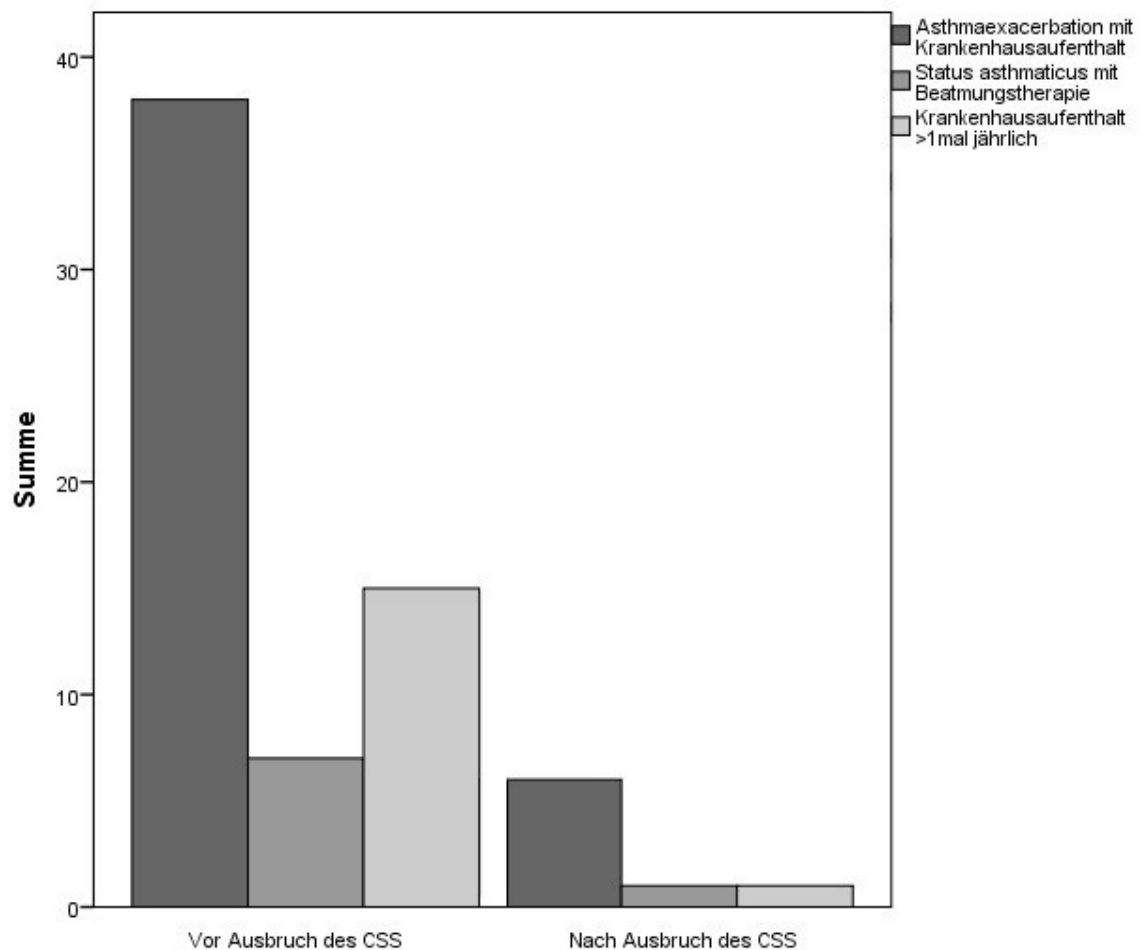


Abbildung 16: Indikatoren für schweres Asthma vor und nach Ausbruch des CSS von N=83 Patienten

Nimmt man diese Parameter zusammen hatten nur 7 Patienten (9%) im letzten Jahr vor Ausbruch des CSS ein gut kontrolliertes, unkompliziertes Asthma ohne vermehrte Exacerbationen.

3.2.6.2.2 Asthmatherapie

87% der Patienten erhielten vor Ausbruch des CSS eine regelmäßige Asthmatherapie. Die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Ausbruch des CSS betrug bei ihnen 5,75 Jahre, während Patienten ohne Asthmatherapie im Mittel nur eine Latenz von 1,25 Jahren aufwiesen ($p=0,001$) (Abbildung 17).

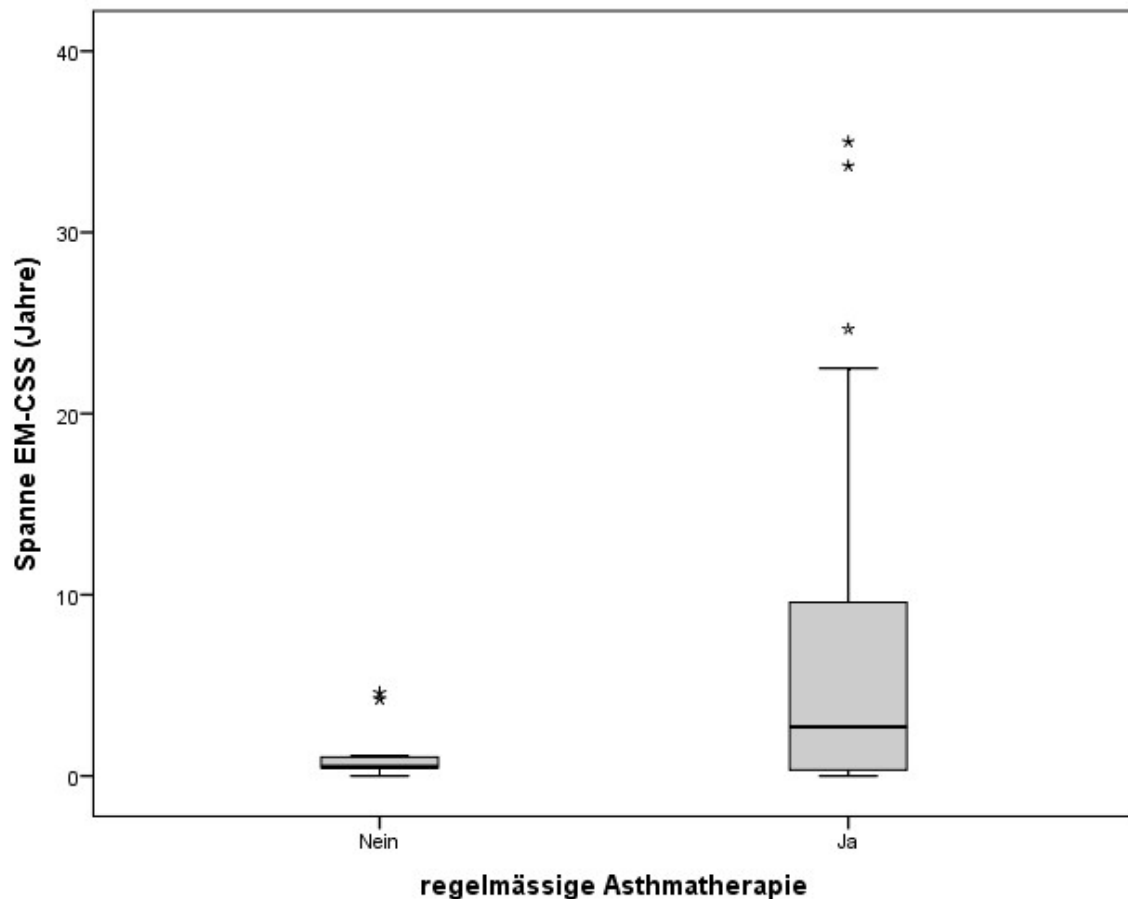


Abbildung 17: Die Latenz zwischen Erstmanifestation und CSS bei war bei regelmässiger Asthmatherapie (N=70) verlängert. Boxplot mit Median, unterem und oberem Quartil sowie Minimum und Maximum. Ausreißer wurden bei mehr als 1,5facher Interquartildifferenz Abstand zum Quartil mit Sternen markiert.

Einzelheiten der Medikation zeigt Tabelle 16. 82% der Patienten wurden im Vorfeld des CSS mit inhalativen Betaagonisten therapiert. Sie berichteten über häufige Asthmaexacerbationen im letzten Jahr vor Ausbruch des CSS ($p=0,001$).

88% dieser Gruppe gaben zusätzlich eine regelmäßige Nutzung von ICS an. Prognostisch war die Einnahme von ICS und Betaagonisten ein Hinweis auf ein auch unter Therapie schlechter kontrolliertes Asthma ($p=0,007$). Die remissionserhaltende Therapie zum Zeitpunkt des Interviews unterschied sich jedoch nicht von Patienten, die im Vorfeld des CSS keine Inhalativa eingenommen hatten.

Nur 4 Patienten nahmen ICS als Monotherapie ein.

Von den Patienten, die eine inhalative Kombinationstherapie einnahmen, nutzten 78%, also mehr als die Hälfte des Gesamtkollektivs, in der Zeit vor Ausbruch des CSS zusätzlich

OCS. Auch bei Ausbruch des CSS bemerkten diese Patienten häufig einen vermehrten Bedarf an oralen Corticosteroiden ($p=0,001$). Die Asthmakontrolle unter Therapie des CSS sowie die remissionserhaltende Therapie im Verlauf unterschieden sich jedoch nicht von Patienten ohne diese Vortherapie.

Tabelle 16: Charakteristika der Patienten unter verschiedenen antiasthmatischen Therapieschemata vor Ausbruch des CSS, Mittelwert $\pm$ SD soweit nicht anders angegeben. Mehrfachnennungen möglich

	Latenz EM-CSS (Jahre)	Krankenhausaufenthalte infolge Dyspnoe (j/n)	BVAS	DEI
Keine antiasthmatische Therapie; N=11	1,3 $\pm$ 1,6	2/9	9,1 $\pm$ 7,2	3,8 $\pm$ 2,5
Inhalative Betamimetika; N=68	5,3 $\pm$ 7,2	38/30	8,6 $\pm$ 9,7	3,4 $\pm$ 3,4
Inhalative Betamimetika, ICS; N=59	5,7 $\pm$ 7,5	32/27	8,4 $\pm$ 9,2	3,4 $\pm$ 3,3
Inhalative Betamimetika, ICS, OCS; N=46	5,9 $\pm$ 7,8	29/17	6,8 $\pm$ 7,4	2,8 $\pm$ 2,7

3.2.6.2.3 Antiasthmatika bei Ausbruch des CSS

Über einen erhöhten Bedarf an OCS von mehr als 8mg pro Tag bei Ausbruch des CSS berichteten 46% der Patienten. 29% der Betroffenen hatten schon zuvor häufige Asthmaexacerbationen angegeben.

Patienten mit einem erhöhten Bedarf an OCS bei Ausbruch des CSS hatten jedoch niedrigere BVAS ($p=0,010$) und DEI-Scores ($p=0,032$).

Patienten mit erhöhtem Bedarf an OCS bei Ausbruch des CSS, entsprechend mehr als 8mg Prednisolonäquivalent OCS pro Tag, hatten eine eingeschränkte Asthmakontrolle unter Therapie ($p=0,006$). Wurde die CSS-Medikation vermindert, resultierten vermehrte Asthmaexacerbationen ($p=0,045$) und Rhinitiden ($p=0,013$).

30% der telefonisch Befragten erhöhten bei Ausbruch des CSS ihre ICS-Dosis bei verschlechterter Kontrolle ihres Asthma bronchiale ($p=0,001$). Ein erhöhter Bedarf an ICS betraf vor allem Patienten mit Allergien und ging mit nocturnalem und anstrengungsinduziertem Asthma einher (s.o.). Der PEF war erniedrigt und Gewichtsverlust sowie eitrige Infekte ($p=0,025$) kamen häufiger vor als bei Patienten ohne erhöhten ICS-Bedarf.

3.3 Befunde nach Ausbruch des CSS

3.3.1 Lungenfunktion

Tabelle 3 zeigt die Lungenfunktionsbefunde bei der ersten Untersuchung der Patienten im Klinikum Bad Bramstedt mit der Diagnose Churg-Strauss Syndrom.

Zur Auswertung wurden die %-predicted Werte von Vitalkapazität (VK), Einsekundenkapazität (FEV1) und Spitzenfluss (PEF) genutzt.

Eine eingeschränkte Vitalkapazität kam insbesondere bei Patienten mit Eosinophilie in der BAL vor ($p=0,007$). (Abbildung 18)

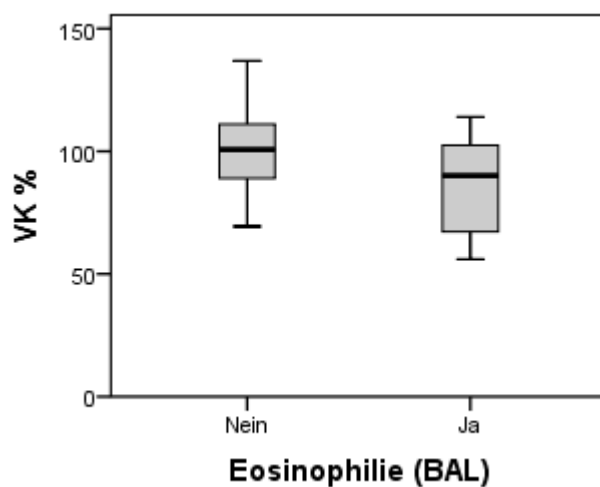


Abbildung 18: Verminderte VK (%) bei Eosinophilie $\geq 2\%$ (BAL) (N=83). Boxplot mit Median, unterem und oberem Quartil sowie Minimum und Maximum.

BVAS und DEI korrelierten nicht mit eingeschränkter Vitalkapazität.

Auch die forcierte 1-Sekundenkapazität (FEV1) war bei Vorliegen von Eosinophilie in der BAL häufiger eingeschränkt ($p=0,035$).

3.3.2 Kardiale Beteiligung

Eine kardiale Beteiligung lag bei 18% der Teilnehmer vor. Die Betroffenen waren meist früher an Asthma bronchiale erkrankt ($p=0,027$) und hatten häufiger B-Symptomatik ($p=0,033$).

Patienten mit myokardialer Beteiligung des CSS bei Erstvorstellung in Bad Bramstedt zeigten eine erhöhte Mortalität ($p=0,004$).

3.3.3 Renale Beteiligung

11% der Patienten hatten bei der Erstvorstellung in Bad Bramstedt im Rahmen des CSS eine renale Beteiligung. Bei vorheriger Therapie mit OCS wurde eine Nierenbeteiligung seltener nachgewiesen ($p=0,024$).

3.3.4 Verlauf

Eine Verminderung der CSS-Medikation führte bei 19% zu einer erneuten Verschlechterung des Asthma bronchiale. Zwei der Befragten gaben an, dass bei Dyspnoe nach Reduktion der CSS-Medikation eine Untersuchung in einer Krankenhausambulanz mit nachfolgender Beatmung erforderlich war und solche Exacerbationen mehr als einmal jährlich vorkamen.

55% gaben an, dass die Therapie des CSS zu einer deutlichen Besserung der Symptome im Bereich der oberen Atemwege führte. Trotzdem hatte 65% im Verlauf der Erkrankung erneut Rhinitiden, die sie auf das CSS zurückführten.

Nach Verminderung der immunsuppressiven Therapie klagten 22% über eine Verschlechterung der Symptome der oberen Atemwege.

3.4 Aktueller Status

3.4.1 Remissionserhaltende Therapie

Die remissionserhaltende Therapie wurde bei den von den Patienten angegebenen behandelnden Ärzten erfragt. Die Einnahme verschiedener Kombinationen der Anti-Astmatika ist in Abbildung 19 dargestellt.

OCS wurden von 81% der Teilnehmer eingenommen (Tabelle 17). Es fällt auf, dass mehr als 80% der Patienten noch systemische Glukokortikoide einnahmen, während nur 60% eine inhalative Basistherapie mit Steroiden nutzten. Alle Patienten mit Milchglasinfiltraten in der Vorgeschichte benötigten mehr als 5mg Prednisolonäquivalent als Tagesdosis ($p=0,022$).

Patienten mit eingeschränkten Lungenfunktionsparametern wie VK ($p=0,001$) und FEV1 ($p=0,022$) während der Voruntersuchungen nutzten in der Remissionsphase häufiger ICS

als Patienten ohne Einschränkung der Lungenfunktion.

Tabelle 17: Remissionserhaltende Therapie von N=47 Patienten mit Churg-Strauss Syndrom, Mehrfachnennungen möglich.

ICS, N (%)		28 (60)
	ICS (low-/medium-/high-dose)	17/8/3
OCS, N (%)		38 (81)
	OCS (<5mg/5mg/>5mg)	10/12/16
Betamimetika, N (%)		31 (66)
Anticholinergika, N (%)		10 (25)

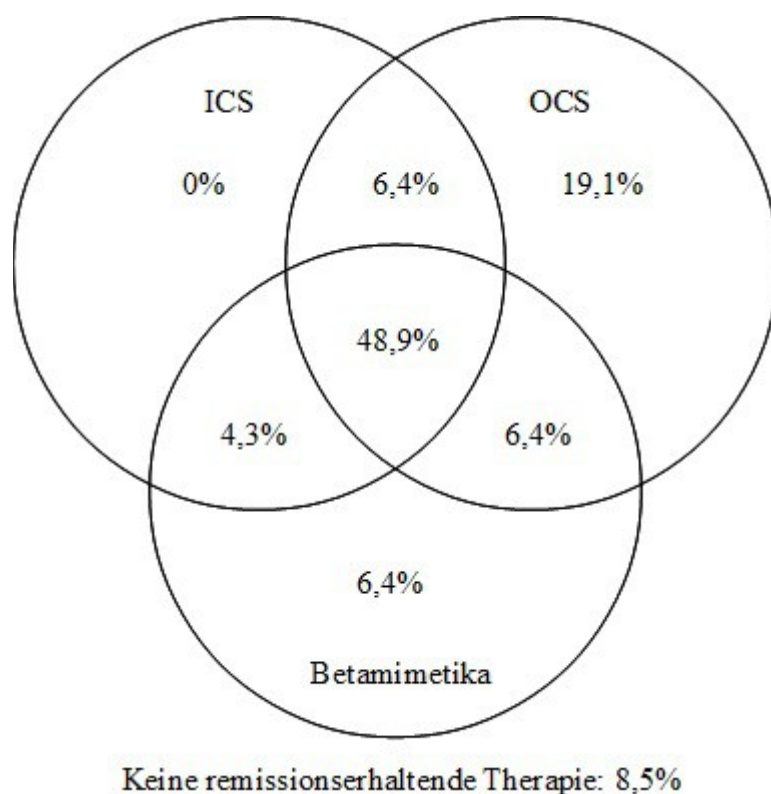


Abbildung 19: Remissionserhaltende Therapie von N=47 Patienten

3.4.2 Outcome

7% der Patienten waren seit ihrem letzten Aufenthalt im Klinikum Bad Bramstedt verstorben. 70% der Teilnehmer am Interview gaben an, subjektiv aktuell noch unter Folgen der Churg-Strauss Erkrankung zu leiden. Eine verminderte Belastbarkeit inklusive einer nicht optimal kontrollierbaren Asthmaerkrankung kamen bei 19,3% der Patienten vor. Insgesamt hatten 28% der Patienten mit verminderter Belastbarkeit eine nicht optimal kontrollierte Asthmaerkrankung. Die Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS beeinflusste

das Outcome, der BVAS hingegen nicht.

Unkontrolliertes Asthma bronchiale bei Ausbruch des CSS war häufiger als gut kontrolliertes Asthma mit verminderter Belastbarkeit assoziiert ($p=0,005$). (Tabelle 18)

Tabelle 18: Charakteristika der Patienten mit verminderter Belastbarkeit

	Überleben (N=83)		Verstorben (N=9)
	Keine verminderte Belastbarkeit (N=25)	Verminderte Belastbarkeit (N=58)	
Geschlecht weiblich	40%	57%	22%
Asthmakontrolle (Ausbruch CSS)*	$1,92 \pm 0,776$	$2,42 \pm 0,832$	
Asthmakontrolle (Therapie CSS)*	$1,00 \pm 0,000$	$1,38 \pm 0,652$	
BVAS	$9,80 \pm 9,743$	$8,79 \pm 9,230$	$6,56 \pm 9,863$
Kardiale Beteiligung	12%	21%	67% **
Renale Beteiligung	0%	16%	22%

*Asthmakontrolle: 1 (kontrolliert), (2) teilweise kontrolliert, (3) unkontrolliert, ** $p=0,004$ gegenüber Überlebenden

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, das im Rahmen des Churg-Strauss Syndrom auftretende Asthma bronchiale genauer zu beschreiben und zu klassifizieren. Zusätzlich untersuchten wir die Beteiligung der oberen Atemwege und anderer Organe, um Aussagen über Therapieerfolg, Prognose und bleibende Schäden durch das CSS machen zu können.

Die Phänotypisierung des Asthma bronchiale und der Einfluss der Vaskulitis auf den Asthmaverlauf stellten zentrale Fragestellungen der Arbeit dar.

4.1 Allgemeines

In die Studie integriert wurden 134 Patienten, die nach 1990 im Klinikum Bad Bramstedt mit der Diagnose „Churg-Strauss Syndrom“ therapiert wurden.

Die demographischen Ergebnisse wie Geschlecht, Alter bei Ausbruch und Latenz zwischen Asthma und CSS unterschieden sich nicht von bisherigen Studien: Patienten unseres Kollektivs waren zu 47,8% Frauen. Bei der Erstdiagnose des CSS waren die Patienten im Schnitt 46,7 (SD +/-14,8) Jahre alt. In vergangenen Studien wurde mit 44 bis 66,7% weiblichen Teilnehmern ebenfalls eine ausgeglichene Geschlechterverteilung beschrieben und die Patienten waren bei der Diagnose des CSS zwischen 48 und 56 Jahren alt. (4, 9, 10, 12, 22, 30, 31, 43, 61, 64, 68)

Tabelle 19 zeigt die erhobenen Daten im Vergleich zu den Angaben neuerer Studien. (4, 17, 31, 43, 61, 64, 68)

	N	Geschlecht, w (%)	Asthma, (%)	late-onset Asthma, (%)	Spanne Asthma-CSS, (Jahre)	Alter bei ED CSS, (Jahre)	Atopie, (%)	Invasive Beatmung, (%)	Asthma unkontrolliert, (%)	OCS, (%)	Eosinophilie, (%)	Rhinitis, (%)
Tsurikisawa	24	66,7	100	100	10,4	53,7	29,2	14,3	85,5	42,9	100	57
Guillevin	96	54	97,9	k.A.	8,86	48	63,8	11,1	32,2	32,2	100*	61
Sinico	93	58	95,7	k.A.	k.A.	52	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	95	77
Keogh	91	44	99	k.A.	4	49	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	89	74
Sablé-Fourtassou	112	51	100	k.A.	8	52	16	k.A.	45	k.A.	99	77
Bottero	51	62,7	100*	k.A.	15	56,3	31,4	k.A.	k.A.	k.A.	79	98
Cottin	24	54,2	100	k.A.	8,1	41,1	43,5	k.A.	k.A.	k.A.	100*	79
Eigenes Kollektiv	83	47,8	95	95	8,7	46,7	54	12,2	52	82	45	45

Tabelle 19: Gegenüberstellung der Ergebnisse bisheriger Studien mit unseren Daten; k.A.: keine Angaben; OCS: Orale Corticosteroide vor CSS-Ausbruch; *per definitionem

Insgesamt unterschieden sich die von uns erhobenen Daten nicht wesentlich von den Ergebnissen vorangegangener Untersuchungen, so dass von einem repräsentativen Patientenkollektiv ausgegangen werden kann. Viele Informationen, insbesondere bezüglich des Asthmaverlaufs, wurden in bisherigen Studien allerdings nicht berücksichtigt.

4.2 Asthma bronchiale

Im Vorfeld des CSS litten 95% unseres Kollektivs unter Asthma bronchiale. In der Literatur wurden Werte von 83% bis zu 100% beschrieben (9, 12, 14, 15, 21, 30, 31, 43, 61, 64, 67, 68, 70).

Bei dem im Rahmen unserer Studie auftretenden Asthma bronchiale handelte es sich meist um ein late-onset Asthma bronchiale. Im Gegensatz zum sonst mehrheitlich in der Kindheit beginnenden Asthma waren Churg-Strauss Patienten bei der Erstdiagnose des Asthma im Schnitt 37,7 Jahre alt, 5% des Kollektivs litten unter early-onset Asthma. Auch vergangene Studien zeigten dieses Ergebnis: Alle Patienten von Tsurikisawa et al. (68) hatten ein late-onset-Asthma mit einem im Vergleich sehr späten Beginn des Asthma im Alter von 43,3 Jahren. Die Patienten um Bottero et al. (4) waren bei Ausbruch des Asthma bronchiale durchschnittlich 41 Jahre alt. Szczeklik et al. (67) beschrieben bei 95% ein late-onset Asthma mit einem durchschnittlichen Erkrankungsbeginn von 35,5 Jahren.

Der Zeitraum zwischen Beginn des Asthma bronchiale und Ausbruch der Vaskulitis betrug 8,7 Jahre (SD +/- 9,1). Bei Keogh und Specks (43) war das Zeitintervall durchschnittlich 4 Jahre, bei Guillevin et al. (31) 8,86 Jahre, bei Bottero et al. (4) 15 Jahre. Chumbley et al. (11) beschrieben bereits 1977 ein kurzes Zeitintervall zwischen Asthma und Vaskulitis als prognostisch ungünstig. Diese Vermutung konnten wir nicht bestätigen. Es zeigte sich zwar, dass eine lange Latenz zwischen Asthma und CSS häufiger mit einer guten Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS einherging als bei Patienten mit einer kurzen Latenz zwischen Asthma und CSS. Das Outcome unterschied sich jedoch nicht. Eine mögliche Erklärung für die bessere Asthmakontrolle bei langer Latenz zwischen Asthma und CSS ist die heute häufigere Mitbehandlung und Therapieoptimierung durch Pulmologen bei protrahiertem Verlauf.

Die Ergebnisse bezüglich des Atopiestatus waren in vorangegangenen Studien sehr unterschiedlich. Unter den im Klinikum Bad Bramstadt behandelten CSS-Patienten hatten 54% ein atopisches Asthma und 46% ein nicht-atopisches Asthma bronchiale. Guillevin et

al. (31) beschrieben in ihrer Arbeit 63,8% Atopiker, Bottero et al. (4) dagegen nur 31,4%. Atopien gegen inhalative Allergika wurden in unserer Studie etwas seltener angegeben als bei Szczeklik et al. (67), die ein ähnliches Studiendesign wie wir verwendeten.

Tsurikisawa et al. (68) beschrieben in ihrer Studie negative Hauttests bei 17 von 24 Patienten, also weit weniger Atopien als in unserer Studie. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Tsurikisawa et al. (68) Hauttests zur Atopiediagnostik nutzten, während wir uns auf anamnestische Angaben stützten. Grundsätzlich lassen sich die erheblichen Streuungen zwischen den Studien durch methodische Differenzen erklären. So ergeben Prick Tests als in vivo Testung niedrigere Ergebnisse als in vitro Testverfahren (4). Zwar ließen sich die erfragten Atopien bei 54% der Teilnehmer nicht anhand vorliegender Testergebnisse verifizieren, jedoch wurde bei der Befragung wiederholt gezielt nach medizinisch nachgewiesenen inhalativen Allergenen gefragt. Im Zusammenhang mit Atopien wurden im Rahmen des Interviews häufig auch Konjunktivitiden genannt, was auf tatsächliche Atopien hinweist.

Von den Atopikern um Bottero et al. (4) hatten fast 69% Atopien gegen Schimmelpilze und 37,5% gegen Pollen. Atopien gegen Schimmelpilz kamen in unserem Kollektiv mit 30% deutlich seltener vor, Pollenallergien mit 51% etwas häufiger.

Atopische Asthmatiker waren bei Asthmapbeginn im Schnitt 8 Jahre jünger als ihre Mitpatienten mit nicht-atopischem Asthma. Dieser Altersunterschied erklärt sich durch den Einfluss des kindlichen, meist atopischen Asthma auf den Altersdurchschnitt.

Interessanterweise entstand atopisches Asthma im Rahmen des CSS oft im Zusammenhang mit Schimmelpilzexposition. Vor allem Atopien gegen Schimmelpilz oder Pollen führten zu vermehrten Vorstellungen in Notfallambulanzen. Eine schlechte Asthmakontrolle bei Atopien gegen Schimmelpilz wurde von Zureik et al. (75) ebenfalls beschrieben. Sowohl vor CSS-Ausbruch, als auch nach Einleitung der CSS-Dauertherapie war das Asthma bronchiale von Patienten mit Atopien schlechter kontrolliert als das Asthma von Patienten ohne Angabe von Atopien.

Intoleranzen gegen NSAR wie ASS, Metamizol, Ibuprofen oder Diclofenac bestanden bei 31% der Patienten mit CSS. In vergangenen Veröffentlichungen konnten wir keine vergleichbaren Ergebnisse finden, so dass die genauere Beschreibung dieses Phänotyps aufgrund des oft schweren Asthmaverlaufs ein Ziel kommender Studien sein sollte. Neben analgetikassoziertem Asthma waren mit 20% häufige Metamizolintoleranzen auffällig, was als neues, charakteristisches Symptom des CSS gewertet werden kann.

Metamizolallergien wurden im Rahmen des Asthma bronchiale insbesondere bei Patienten mit schlechter Asthmakontrolle beschrieben (42). Diesen Zusammenhang konnten wir für das Asthma im Rahmen des CSS nicht bestätigen. In bisherigen Studien wurde des weiteren vermutet, dass die Intoleranzen gegenüber Pyrazolonen wie Metamizol und asthmatische Exacerbationen nach deren Einnahme in erster Linie auf die Hemmung der Cyclooxygenase zurückzuführen sind (53). Atopien wurden bei Intoleranzen gegenüber Pyrazolonen vermehrt beschrieben. Aufgrund des Studiendesigns können wir zum Mechanismus dieser Reaktion in unserem Kollektiv keine Angaben machen.

Ein im Rahmen unserer Arbeit ebenfalls erstmals im Zusammenhang mit dem CSS genauer beschriebener Asthmaphänotyp ist das anstrengungsinduzierte Asthma, welches mit 57% einen großen Anteil des Kollektivs ausmachte. Anders als beim Asthma bronchiale im Allgemeinen war das anstrengungsinduzierte Asthma beim CSS häufig schlecht kontrolliert. Aufgrund der klinischen Relevanz des anstrengungsinduzierten Asthma sollte auch dieser Asthmaphänotyp in kommenden Studien genauer untersucht werden.

Die Identifizierung verschiedener Asthmaphänotypen und die Einteilung in Cluster ermöglicht eine differenziertere Darstellung der Erkrankung, die in Zukunft möglicherweise auch therapeutische Konsequenzen hat. Mit 85% konnte ein Großteil unseres Kollektivs Cluster 4 nach Haldar et al. (32) zugewiesen werden. Die Hypothese, dass das im Rahmen des CSS auftretende Asthma einem distinkten Phänotyp zugeordnet werden kann, kann somit bestätigt werden.

Bei Cluster 4 nach Haldar et al. (32) handelt es sich um ein late-onset Asthma bronchiale mit Eosinophilie, 63% Atopikern und einem durchschnittlichen BMI von 27 kg/m². Unter unseren Patienten waren 55% Atopiker und der BMI lag mit 24,0 etwas niedriger. Im Vergleich dazu waren atopische Asthmapatienten mit early-onset (Cluster 1) in unserem Kollektiv wie in bisherigen Untersuchungen (Tabelle 19) außerordentlich selten. Insgesamt konnten wir bei 9 Patienten eine Assoziation des CSS-Asthma mit Obesitas und einem BMI über 30kg/m² erkennen. Obesitas-assoziiertes Asthma wurde in anderen CSS Kohorten bisher nicht beschrieben. Die Assoziation zwischen Obesitas und Asthma stellt bei zunehmender Inzidenz von Adipositas einen wichtigen Forschungsansatz dar. Als Pathomechanismus werden bislang sowohl physikalische Einflüsse, wie verminderte Inspiration und mangelnde sportliche Aktivität, als auch inflammatorische Einflüsse von

Adipokinen diskutiert. Im Allgemeinen sinkt die Asthmakontrolle mit steigendem BMI. (23, 36, 59, 66)

Bei der Interpretation der Daten unseres Kollektivs sollte berücksichtigt werden, dass es sich beim CSS um eine Systemerkrankung handelt, die häufig mit Gewichtsverlust und B-Symptomatik einhergeht. Hieraus erklärt sich, dass der Phänotyp des Obesitas-assoziierten Asthma im Vergleich zu allgemeinen Asthmakohorten (32) unterrepräsentiert erscheint und diese Subgruppe bisher unterschätzt wird. Gewichtsverluste bei Ausbruch der Vaskulitis wurden von Guillevin et al. (31) mit einem Schnitt von 5,3kg bei 70,8% des Kollektivs festgestellt. B-Symptomatik im Sinne von rezidivierendem Fieber kamen bei 57,3% vor (31). Ähnliche Ergebnisse brachte unsere Auswertung, wobei mit einem Durchschnitt von 10,6kg bei 63% der Patienten ein ausgeprägter Gewichtsverlust bestand und B-Symptomatik mit 80% der Patienten häufiger war.

4.3 Latenz zwischen Asthma und CSS

Wir konnten keinen direkten Einfluss der Vaskulitis auf das zeitliche Intervall zwischen Asthma und CSS feststellen. Weder BVAS und DEI, noch laborchemische oder apparative Techniken konnten einen Zusammenhang nachweisen. Es zeigte sich jedoch, dass das Alter bei Ausbruch des Asthma invers mit der Latenz zwischen Asthma und CSS korrelierte. Dies könnte auf einen vom Asthma bronchiale unabhängigen Auslöser der Vaskulitis im Erwachsenenalter hinweisen.

Des weiteren zeigte sich im Rahmen unserer Studie erstmals, dass die Einnahme von Asthmamedikamenten vor Beginn des CSS mit einer verlängerten Latenz von im Schnitt 4 Jahren bis zum Ausbruch der Vaskulitis einherging. Möglicherweise kann die konsequente Therapie mit Asthmamedikamenten die Latenz zwischen Asthma bronchiale und CSS-Ausbruch verzögern.

4.4 Asthmakontrolle

4.4.1 Asthmakontrolle vor Ausbruch der CSS

Insgesamt war die Asthmakontrolle des Gesamtkollektivs vor Ausbruch des CSS deutlich schlechter als unter remissionserhaltender Therapie. Mit 46% musste fast die Hälfte der Patienten bereits im Vorfeld des CSS wegen akuter Luftnot in Notaufnahmen untersucht und 8% sogar invasiv beatmet werden. 18% der in Notaufnahmen behandelten Patienten hatten mehr als eine Exacerbation pro Jahr. 52% unserer Patienten litten vor Ausbruch des

CSS an einem nach GINA Klassifikation unkontrolliertem Asthma bronchiale. Eine schlechte Asthmakontrolle vor Ausbruch des CSS korrelierte in unserer Studie mit vermehrter Nutzung von OCS und lag vor allem häufig bei anstrengungsinduziertem Asthma vor.

In vergleichbarer Literatur der vergangenen Jahre sind nur wenig Ergebnisse bezüglich der Asthmakontrolle verfügbar. Bei Tsurikisawa et al. (68) war das Asthma während des Ausbruchs der Erkrankung bei 85,5%, also deutlich häufiger, ein schweres Asthma mit einem GINA-Score von vier. 14,3% der Patienten mit schwerem Asthma bronchiale mussten im Rahmen von Asthmaexacerbationen beatmet werden. Bei Guillevin et al. (31) waren es nur 11,1%. In unserem Kollektiv wurden bei 12,2% der Patienten mit unkontrolliertem Asthma vor Ausbruch des CSS invasive Beatmungen notwendig.

Szczeklik et al. (67) berichteten von einem Anteil von 68,5% unkontrolliertem Asthma bei Ausbruch des CSS.

82% der Subgruppe mit unkontrolliertem Asthma im Vorfeld des CSS nutzten OCS zur Kontrolle ihrer Erkrankung. In vergangenen Studien war die Einnahme von OCS vor Ausbruch des CSS nicht so häufig: Tsurikisawa et al. (68) berichteten von einer Einnahme von OCS bei 42,9% ihrer Patienten mit unkontrolliertem Asthma. Bei Guillevin et al. (31) nutzten 32,2% des Gesamtkollektivs OCS. Das vor Ausbruch des CSS oft unkontrollierte Asthma bronchiale in unserem Kollektiv begründet die vergleichsweise häufige Einnahme von OCS.

Nur 57% der Patienten nutzten im Vorfeld des CSS zusätzlich zu OCS Betamimetika und ICS. 16% des Gesamtkollektivs nahmen lediglich inhalative Betamimetika und ICS ein, 4% nur Betamimetika. Die Monotherapie mit OCS ohne inhalative Betamimetika oder ICS vor Ausbruch des CSS stellt bei oft unkontrolliertem Asthma kein optimales Therapieregime dar. (5)

Patienten, die zur Kontrolle ihres Asthma bronchiale ICS einnahmen, gaben gehäufte Pneumonien an. Dieser Befund steht in Einklang mit mehreren Studien insbesondere bei COPD-Patienten, die dosisabhängig ein erhöhtes Pneumonierisiko unter ICS Therapie nachwiesen (18, 44, 63). Die anamnestische Angabe von Pneumonien stellt allerdings eine mögliche Fehlerquelle dar, da die klinische und radiologische Differenzierung von Pneumonien oder CSS-Infiltraten unzuverlässig ist. Die Einnahme von OCS ging dagegen nicht mit einer erhöhten Pneumonierate einher.

Keogh und Specks (43) berichteten von der Einnahme von Leukotrienrezeptor-

Antagonisten im Vorfeld des CSS bei 14% der Patienten, bei Tsurikisawa et al. (68) hatten 25% der Patienten vor CSS-Ausbruch Leukotrienrezeptor-Antagonisten eingenommen. Anhand unserer Daten konnten wir keine Assoziation zwischen der Einnahme von Leukotrienrezeptorantagonisten und der CSS-Manifestation feststellen.

4.4.2 Asthmakontrolle bei Ausbruch des CSS

Obwohl 93% der CSS-Patienten angaben, die Corticosteroidtherapie habe einen positiven Einfluss auf das Asthma bronchiale, beklagten 46% der Teilnehmer bei Ausbruch der Vaskulitis einen erhöhten Bedarf an OCS und 30% nutzten ihre ICS mehr als üblich. Nach Ausbruch des CSS und Beginn der immunsuppressiven Therapie beschrieben diese Patienten einen Rückgang der Exacerbationen. Dies unterstreicht den positiven Einfluss der Immunsuppressiva insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen.

Zur funktionellen Beurteilung der Asthmaaktivität analysierten wir die bei der ersten stationären Aufnahme im Klinikum Bad Bramstadt durchgeführten Lungenfunktionen und Bronchoskopien.

Anhand der Lungenfunktionen lässt sich sagen, dass das im Rahmen des CSS auftretende Asthma bronchiale meist ohne persistierende Funktionseinbußen verläuft. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass sich die meisten Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits unter immunsuppressiver Therapie befanden. Des weiteren wurde bei nur 9 Patienten eine Reversibilitätsprüfung durchgeführt. Die lungenfunktionelle Beurteilung bei Ausbruch des CSS zeigte bei 76% der Studienteilnehmer um Szczeklik et al. (67) eine Atemwegsobstruktion mit FEV1 Werten von 68,8% +/- 17,5% und einer FVC von 84,8% +/- 19,6% (74). Bei Tsurikisawa et al. (68) war die FEV1 ebenfalls oft erniedrigt und zeigte Werte, die für ein mittelschweres bis schweres Asthma charakteristisch sind. Exakte Werte veröffentlichten die Autoren um Tsurikisawa et al. (68) leider nicht. Die Lungenfunktionen wurden im Gegensatz zu unserer Studie vor Therapiebeginn durchgeführt, was die ausgeprägtere Obstruktion erklären kann.

47 Patienten des Gesamtkollektivs und 31 Patienten des Interviewkollektivs wurden bronchoskopisch beurteilt. Die meisten Patienten bezogen zum Zeitpunkt der Bronchoskopie bereits immunsuppressive Medikamente. Mit 71% des Interviewkollektivs war der charakteristische bronchoskopische Befund im akuten Schub der Erkrankung eine eosinophile Alveolitis. Eine alveoläre Hämorrhagie kam mit 19% bei deutlich mehr Patienten vor als in vergleichbaren Kollektiven und eitriges Sekret konnte bei 23% der

Teilnehmer nachgewiesen werden. Neutrophile Granulozyten und alveoläre Hämorrhagien traten häufig in Kombination mit Eosinophilie auf.

Guillevin et al. (31) beschrieben in ihrer Studie vor allem Eosinophilien und bei nur 4,2% alveoläre Hämorrhagien. Sablé-Fourtassou et al. (61) berichteten bei 7% ihrer Patienten von alveolären Hämorrhagien. Da die alveoläre Hämorrhagie ein Vaskulitissymptom darstellt, spricht der hohe Anteil in unserem Kollektiv für die Selektion von Patienten mit hoher Vaskulitisaktivität in dem rheumatologischen Zentrum.

Auffällig war, dass eosinophile Alveolitiden häufig mit lungenfunktionellen Einschränkungen sowie beschleunigter BSG einhergingen. Unter Atopikern waren Eosinophilien seltener als bei Patienten ohne Atopien. Unterschiede in Asthmakontrolle oder Outcome zeigten sich nicht. Insgesamt stellt die Bronchoskopie im Rahmen des CSS aufgrund der oben genannten Inzidenzen insbesondere bei Eosinophilie, alveolärer Hämorrhagie und pulmonalen Infekten ein wichtiges differenzialdiagnostisches Instrument dar.

4.4.3 Asthmakontrolle unter Therapie des CSS

Unter Therapie besserten sich bei vielen Patienten unseres Kollektivs die Atemwegssymptome. Nur fünf Patienten litten auch unter immunsuppressiver Therapie des CSS noch unter unkontrolliertem Asthma bronchiale. Patienten mit einer schlechten Asthmakontrolle unter remissionserhaltender Therapie hatten meist schon im Vorfeld des CSS ein unkontrolliertes Asthma. Die Unterschiede der Asthmakontrolle vor und nach CSS Ausbruch weisen auf eine niedrige Asthmaaktivität unter immunsuppressiver Therapie hin. Fast 50% der Teilnehmer unserer Studie nahmen als remissionserhaltende Therapie OCS, ICS und Betamimetika ein. Anzumerken ist jedoch, dass ein Großteil unseres Kollektivs bereits im Vorfeld des CSS mit OCS behandelt wurde. Auch Szczeklik et al. (67) beschrieben eine deutliche Besserung der Asthmakontrolle mit verbesserter FEV1 und FVC nach Therapieinduktion. Der Einsatz von OCS zum Remissionserhalt wird aufgrund der bekannten Nebenwirkungen mittlerweile nach Möglichkeit reduziert. Die Reduktion der täglichen Dosis führte in der Vergangenheit häufig zu Asthmaexacerbationen (19). Auch in unserem Kollektiv beschrieben 19% der Patienten vermehrte Exacerbationen nach Reduktion der Medikamente.

Mit 20% nutzten beim letzten Kontakt viele Patienten nur OCS zum Remissionserhalt, was bei manifestem Asthma eine suboptimale Therapie darstellt (5). Hier könnte die systemische Kortikosteroidtherapie möglicherweise reduziert oder abgesetzt werden.

Validierte Schemata für den kombinierten Einsatz von OCS und ICS im Rahmen des CSS liegen bislang nicht vor, sollten aber in Zukunft eine verbesserte Therapie ermöglichen. Beim letzten Kontakt wurden von 81% unserer Studienteilnehmer OCS und von 60% ICS eingenommen. Patienten mit eingeschränkter Vitalkapazität und FEV1 bei der ersten Vorstellung im Klinikum Bad Bramstedt nutzten zum Remissionserhalt häufiger ICS als Patienten ohne Einschränkung der Lungenfunktion. Bei initial unkontrolliertem Asthma scheint somit trotz der häufig deutlich besseren Asthmakontrolle in Remission die Einnahme von ICS weiter notwendig zu sein.

Asthmaexacerbationen nach Beginn der remissionserhaltenden Therapie kamen in unserem Kollektiv bei 7% vor und nur 1 Patient musste im Verlauf invasiv beatmet werden. Hier ist jedoch erneut auf den Bias unserer Studie durch den Ausschluss verstorbener Patienten und durch den in vielen Fällen ungeklärten Krankheitsverlauf hinzuweisen. 9 Patienten, also 7% des Gesamtkollektivs verstarben seit ihrer Behandlung in Bad Bramstedt. Jedoch wurden 18 Patienten telefonisch nicht erreicht, so dass über den Verlauf keine Aussage gemacht werden kann. Bei nur vier verstorbenen Patienten konnte die Todesursache ermittelt werden, wobei zwei Todesfälle direkte Folgen des CSS waren.

Das Interviewkollektiv stellt aufgrund der häufigeren Ablehnung einer Teilnahme durch Schwerkranke und aufgrund des Ausschlusses bereits verstorbener Patienten ein nicht in jeder Hinsicht repräsentatives Teilkollektiv dar. Es ist zu nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse bezüglich Asthmaaktivität und Prognose einen zu milden Verlauf darstellen. Die Scoring-Systeme BVAS und DEI als Parameter für die Aktivität der Vaskulitis sowie demographische Daten unterschieden sich jedoch nicht zwischen Interview- und Gesamtkollektiv.

Ein weiterer Nachteil der telefonischen Kontaktaufnahme ist die große Varianz der Zeitspanne zwischen Krankheitsbeginn und Telefonat. Während ein Teil der Patienten erst vor wenigen Jahren erkrankte und den Krankheitsverlauf detailliert darstellen konnte, hatten Patienten mit einem länger zurückliegenden Ausbruch hierbei teilweise Schwierigkeiten.

Guillevin et al. (31) beschrieben in einem Zeitraum von 32 Jahren prospektiv und retrospektiv 24,5% verstorbene Patienten. Davon konnten 47,8% Todesfälle bei kardialer oder mesenterialer Beteiligung direkt der Vaskulitis zugeordnet werden. Weitere 17,4% verstarben an respiratorischer Insuffizienz oder im Status asthmaticus. Im Gegensatz hierzu wurde eine respiratorische Insuffizienz unter oder nach immunsuppressiver Therapie in

unserem Kollektiv sehr selten beobachtet.

Anders als bei Perret et al. (57) hatte der Tabakkonsum keinen eindeutigen Einfluss auf Asthmakontrolle oder bleibende Schäden durch das CSS.

Auffällig war jedoch ein vermindertes Ansprechen auf Corticosteroide unter Tabakkonsumenten. Die aus der Literatur bekannte Steroidresistenz rauchender Asthmatiker wurde in vergangenen Studien detailliert beschrieben und bietet Rauchern einen guten Grund zur Abstinenz. (46, 57)

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das Asthma bronchiale unter Therapie des CSS bei der Mehrzahl der Patienten gut kontrolliert ist: Vor Ausbruch des CSS klagten viele Patienten über vermehrte Symptome und Exacerbationen, unter Therapie des CSS hatten jedoch 80% ein gut kontrolliertes Asthma und nur 7% der Patienten beschrieben nach Ausbruch des CSS Asthmaexacerbationen mit der Notwendigkeit einer klinischen Versorgung.

Im Gegensatz dazu beschrieben Keogh und Specks (43) bei 40% ihrer Patienten mindestens eine Exacerbation nach Ausbruch des CSS, wobei die Mortalität unter Churg-Strauss Patienten nicht erhöht war. Guillevin et al. (31) berichteten von Remission in 91,5% der Fälle und Exacerbationen bei 25,6% der Patienten mit CSS. Diese Differenzen könnten mit unterschiedlichen Konzepten der Therapie und Versorgung von Asthmapatienten mit CSS zusammenhängen. In jedem Fall scheinen Patienten mit rezidivierenden Asthmaexacerbationen eine Subgruppe darzustellen, deren genauere Beschreibung in Zukunft zu einer besseren Asthmakontrolle führen könnte.

Während die meisten Patienten mit initial schlecht kontrolliertem Asthma später eine gut kontrollierte Erkrankung zeigten, wiesen umgekehrt fast alle Patienten mit schlecht kontrolliertem Asthma unter Therapie auch vorher ein unkontrolliertes Asthma auf.

4.5 Einfluss des Vaskulitis auf den Asthmaverlauf

Die Manifestation und Aktivität der Vaskulitis hatte allenfalls einen geringen Einfluss auf den Verlauf des Asthma bronchiale. Die Aktivität der Vaskulitis kann im Rahmen unserer Studie über verschiedene Parameter beschrieben werden. Dazu gehören Skalen wie BVAS und DEI, laborchemische, radiologische und bronchoskopische Befunde, sowie die Beteiligung von Herz, Nieren oder der oberen Atemwege.

Während allgemeine Krankheitszeichen wie Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder

Abgeschlagenheit vor Ausbruch des CSS mit einem deutlichen Rückgang der Asthmaexacerbationen nach Beginn der CSS-Therapie einhergingen, hatten Scores wie BVAS und DEI keinen Einfluss auf den Asthmaverlauf.

Patienten mit erhöhtem Bedarf an OCS bei Ausbruch des CSS hatten vorwiegend niedrigere BVAS- und DEI-Werte als Parameter für die Aktivität der Vaskulitis. Eine Korrelation zu Asthmakontrolle oder Outcome zeigte sich aber nicht. Dies weist auf den positiven Einfluss der OCS auf Exacerbationen mit und ohne Vaskulitis hin.

Die renale Manifestation des CSS bei Erstvorstellung in Bad Bramstedt war bezogen auf das Asthma ebenfalls prognostisch irrelevant.

Chumbley et al. (11) und Lanham et al. (45) beschrieben eine schlechte Prognose bei kardialer Beteiligung. Diese Aussage konnten wir anhand unserer Daten bestätigen. Eine kardiale Beteiligung lag bei 18% der Teilnehmer vor und ging mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. Aufgrund des Studiendesigns mit telefonischer Kontaktaufnahme ist eine genaue Aussage über die Todesursachen jedoch nicht möglich.

Die Beteiligung der oberen Atemwege stellt ein wichtiges und häufiges Problem dar. Rhinitiden und Sinusitiden wurden in der Literatur von fast allen Autoren beschrieben und kamen bei 57-98% der Patienten vor (4, 12, 15, 31, 43, 61, 68). Zwischen atopischen und nicht-atopischen Rhinitiden wurde meist nicht unterschieden. Nach unseren Ergebnissen hatten 83% der Patienten regelmässige Rhinitiden. 27% des Gesamtkollektivs beschrieben diese als atopisch, 57% als nicht-atopisch. Lanham et al. (45) berichteten von 75% und Chumbley et al. (11) von 70% Anteil mit atopischen Rhinitiden. Die von Rhinitiden betroffenen Patienten unseres Kollektivs wurden explizit über die Eigenschaften atopischer und nicht-atopischer Rhinitiden aufgeklärt. Atopisches Asthma korrelierte mit atopischen Rhinitiden und nicht-atopisches Asthma war ebenfalls klar mit nicht-atopischen Rhinitiden verbunden. Trotzdem waren im Gegensatz zu vergangenen Studien nicht-atopische Rhinitiden häufiger als atopische Rhinitiden. Das Outcome der Patienten wurde durch die Manifestationen in den oberen Atemwegen nicht beeinflusst.

Patienten mit nasalen Polypen im Vorfeld des Churg-Strauss Syndrom unterschieden sich prognostisch ebenfalls nicht eindeutig von der Vergleichsgruppe. 69% unseres Kollektivs beschrieben, in der Vergangenheit unter Polyposis gelitten zu haben. In unserem Kollektiv kam nasale Polyposis keineswegs häufiger unter nicht-atopischem Asthmatikern vor. Die typische Trias aus nasaler Polyposis, Unverträglichkeiten und nicht-atopischem Asthma bestand nur bei 9% der CSS-Patienten. In dieser Hinsicht scheint sich das Asthma beim

CSS vom nicht-atopischen Asthma im Allgemeinen zu unterscheiden, für das die Analgetikatrias einen charakteristischen Befund darstellt (73). Im Kollektiv von Bottero et al. (4) hatten 27,5% der Patienten nasale Polypen. Einen Zusammenhang mit Prognose oder Outcome des Kollektivs beschrieben die Autoren ebenfalls nicht.

Als laborchemische Parameter zur Beurteilung der Aktivität der Vaskulitis wurden in der Vergangenheit insbesondere eosinophile Granulozyten und ANCA beschrieben.

Bei 43% unseres Kollektivs waren die Eosinophilen bei der Erstvorstellung im Klinikum Bad Bramstedt prozentual erhöht, bei 45% absolut. In vergleichbaren Studien wurden Eosinophilien bei 79-100% der Teilnehmer beschrieben (4, 31, 43, 68). Sinico et al. (64) bemerkten in ihrem Kollektiv bei 95% Eosinophile von mehr als 10%. Die restlichen 5 % wurden im Vorfeld der Laboruntersuchung bereits mit Corticosteroiden behandelt. Die in unserem Kollektiv deutlich niedrigere Rate von Eosinophilien lässt sich am ehesten durch die meist schon begonnene Therapie mit Corticosteroiden erklären. Dementsprechend zeigten Patienten unseres Kollektivs mit niedrigem Bedarf an Corticosteroiden häufiger Eosinophilien.

Bei Tsurikisawa et al. (68) wiesen alle 24 Patienten pathologisch erhöhte Werte auf, daher schlugen die Autoren in ihrer Studie vor, Eosinophilie prädiktiv für das Auftreten von CSS unter Asthmatikern zu nutzen. Nach unseren Ergebnissen ist dieser Vorschlag nicht zielführend, da praktisch alle CSS-Patienten im Rahmen ihres Asthma bronchiale bereits mit Steroiden behandelt wurden und darüberhinaus ein eosinophiles Asthma auch unabhängig vom CSS einen häufigen klinischen Befund darstellt.

Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) sind der am besten mit der Vaskulitis korrelierende Laborparameter im Zusammenhang mit dem Churg-Strauss Syndrom (25, 28, 31, 43, 61). In unserem Kollektiv konnte bei 25% pANCA nachgewiesen werden, bei 6% cANCA.

Auffällig war, dass bei der ersten Aufnahme in Bad Bramstedt nur bei 13% der CSS-Patienten der Nachweis von pANCA und nur bei 4% der Nachweis von cANCA gelang und somit bei fast der Hälfte der Patienten die ANCA erst im Verlauf positiv wurden.

In vergleichbaren Studien waren vor allem pANCA mit 35-70% etwas häufiger (28, 31, 43, 61). Diesen Differenzen können neben unterschiedlichen Kollektiven auch unterschiedliche methodische Ansätze im Labor zugrundeliegen.

Sinico et al. (64) beschrieben, wie auch Posch (58), in ihrer Arbeit vermehrt alveoläre Hämorrhagien sowie verminderte kardiale und pulmonale Beteiligung im Zusammenhang

mit dem Nachweis von ANCA. In unserem Kollektiv waren nur beim Nachweis von cANCA alveoläre Hämorrhagien gehäuft. Krankenhausaufenthalte bei Dyspnoe sowie die Einnahme von Corticosteroiden waren dagegen selten.

Der Nachweis von ANCA wurde in verschiedenen Studien vor allem mit Nierenbeteiligung in Verbindung gebracht (30, 55). Wir stellten fest, dass bei Nierenbeteiligung insbesondere cANCA nachgewiesen werden konnten. Comarmond et al. (14) beschrieben des weiteren vermehrte Beteiligung der oberen Atemwege und vermehrte Exacerbationen nach CSS-Ausbruch bei ANCA-Nachweis. Diese Ergebnisse konnten wir anhand unserer Daten nicht bestätigen.

4.6 Schlussabsatz

Die von uns durchgeführte Studie liefert klinisch relevant neue Daten und Ansätze in der Beschreibung des im Rahmen des CSS auftretenden Asthma bronchiale. Entsprechend der vorab formulierten Hypothese konnte eine klare Zuordnung zu verschiedenen Phänotypen und eine Einteilung in vordefinierte Cluster vorgenommen werden.

Insgesamt war das Asthma vor Beginn des CSS meist unkontrolliert. Nach CSS-Ausbruch und Therapieinduktion besserten sich die Symptome jedoch bei einem Großteil des Patienten. Einen direkten Zusammenhang zwischen Manifestation der Vaskulitis und Asthmaverlauf oder -prognose konnten wir nicht feststellen.

Im Rahmen weiterer Studien zum Thema Churg-Strauss Syndrom und Asthma sollten die hier beschriebenen Asthmaphänotypen genauer untersucht werden. Eine multizentrische Studie des Asthmaverlaufs in Remission unter verschiedenen Therapiekonzepten könnte weitere neue Erkenntnisse bringen. Neuere Antiasthmatica wie Mepolizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5, befinden sich zur Zeit noch in klinischen Studien und wurden in der Asthma-Therapie im Rahmen des CSS bisher nicht berücksichtigt. Mepolizumab war in bisherigen Studien bereits bei hypereosinophilem Asthma wirksam und könnte in Zukunft zu einer weiteren Verbesserung der Asthmakontrolle beitragen. (52, 56)

5. Zusammenfassung

Das Churg-Strauss Syndrom, seit 2012 umbenannt in „Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis“, ist eine seltene Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße mit Beteiligung unterschiedlicher Organsysteme. In der Vergangenheit wurde das Churg-Strauss Syndrom in verschiedenen Studien ausführlich beschrieben. Das im Rahmen des CSS fast obligat auftretende Asthma bronchiale wurde hierbei jedoch oft vernachlässigt.

Ziel unserer Studie war, das im Rahmen des CSS auftretende Asthma bronchiale genauer zu untersuchen und zu klassifizieren. Insbesondere die Einteilung in vordefinierte Cluster und Phänotypen sollte die Diagnose des CSS vereinfachen und in Zukunft spezifischere Therapieschemata zur Behandlung der Atemwegskomponente ermöglichen. Hierzu wurden die Akten von 134 Patienten aus dem Klinikum Bad Bramstedt ausgewertet und 83 Patienten telefonisch interviewt.

Die demographischen Ergebnisse unserer Studie unterschieden sich nicht von denen bisheriger Untersuchungen. Das Asthma bronchiale trat mit 95% ähnlich häufig wie in der Literatur beschrieben auf.

Patienten unseres Kollektivs hatten zu 95% ein late-onset Asthma und beschrieben zu 54% Atopien. Das Vorkommen von Atopien war prognostisch relevant und führte sowohl vor Ausbruch des CSS, als auch unter remissionserhaltender Therapie zu vermehrten Exacerbationen und einer schlechteren Asthmakontrolle.

Ebenso mit einer schlechten Asthmakontrolle und einer schlechten Prognose einhergehend waren Asthmaphänotypen wie das anstrengungsinduzierte Asthma, an dem 57% der Teilnehmer litten, und das analgetikainduzierte Asthma, das bei 31% der Patienten auftrat.

Die Beteiligung der oberen Atemwege im Sinne von Rhinitiden und Sinusitiden wurde ähnlich wie in bisherigen Studien von 83% der Patienten angegeben. Polyposis nasi kam bei 69% unseres Kollektivs vor und ging weder mit nicht-atopischem Asthma, noch mit Unverträglichkeiten einher.

Die Einteilung in verschiedene Cluster wurde anhand des von Haldar et al. beschriebenen Algorithmus vorgenommen. Dem häufig mit Eosinophilie und Atopie einhergehenden Cluster 4 konnten 85% unserer Patienten zugeordnet werden. Das Asthma der dem Cluster 4 zugeordneten Patienten war vor Ausbruch des CSS häufig unkontrolliert, besserte sich nach Ausbruch des CSS jedoch deutlich und war somit bei der letzten Kontaktaufnahme meist gut kontrolliert.

Im Gesamtkollektiv war das Asthma im Vorfeld des CSS häufig unkontrolliert. Mit 52% litten mehr als die Hälfte der Patienten vor Ausbruch der Vaskulitis an einem unkontrollierten Asthma. Nimmt man Parameter wie Krankenhausaufenthalte und die Angabe vermehrter Exacerbationen hinzu hatten zu diesem Zeitpunkt nur 9% ein gut kontrolliertes Asthma.

Zur Kontrolle des Asthma nahmen vor Ausbruch des CSS 57% der Patienten Betamimetika, ICS und OCS ein. Interessanterweise konnten wir bei Patienten, die vor Ausbruch des CSS mit Asthmamedikamenten therapiert wurden, eine verlängerte Latenz zwischen Asthmabeginn und Ausbruch des CSS feststellen. Möglicherweise kann die konsequente Asthmatherapie den CSS-Ausbruch verzögern. Die in früheren Studien beschriebene Assoziation zwischen der Einnahme von Leukotrienantagonisten und CSS konnten wir nicht nachvollziehen.

Unter remissionserhaltender Therapie hatten nur fünf Patienten noch ein unkontrolliertes Asthma. 7% der Teilnehmer gaben Asthmaexacerbationen mit der Notwendigkeit einer klinischen Versorgung unter CSS-Dauertherapie an.

Als remissionserhaltende Therapie nahmen 81% der Patienten OCS und 61% ICS ein. Interessanterweise wurden 20% der befragten Patienten bei der letzten Kontaktaufnahme nur mit OCS behandelt, was hinsichtlich der Asthmaerkrankung eine suboptimale Therapie darstellt.

Die Manifestation der Vaskulitis hatte keinen direkten Einfluss auf das Asthma bronchiale. Die Aktivitätsscores BVAS und DEI waren bezogen auf das Asthma prognostisch nicht relevant.

Unsere Studie liefert neue Erkenntnisse über das im Rahmen des CSS auftretende Asthma bronchiale. Die gute Asthmakontrolle unter Remission des CSS bestätigt die bisher etablierten Therapiekonzepte, wobei neue, zielgerichtete Therapien wie der Anti-IL-5 Antikörper Mepolizumab eine weitere Verbesserung der Prognose erhoffen lassen. Die Einteilung in verschiedene Cluster bietet eine gute Grundlage für zukünftige Studien und kann möglicherweise zur weiteren Differenzierung dieses speziellen Asthmaphänotyps beitragen.

6. Literaturverzeichnis

1.Ayres JG

Late onset asthma-Einteilung

British Medical Journal 1990 Jun; 300(6740):1602-3

2.Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ

Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary

European Respiratory Journal 2008;31:143-178

3.Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R

Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database

Thorax 2010;65:132-8

4.Bottero P, Bonini M, Vecchio F, Grittini A, Patruno GM, Colombo B, Sinico RA

The common allergens in the Churg-Strauss Syndrome

Allergy 2007;62:1288-1294

5.Buhl R et al.

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma

Pneumologie 2006;60:139-183

6.Bush A, Pavord ID

Omalizumab: NICE to USE you, to LOSE you NICE

Thorax 2013;68:7-8

7.Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P, Res-5-0010 Study Group

Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study.

American journal of respiratory and critical care medicine. 2011 Nov 15;184(10):1125-32

8.Castro M, Musani AI, Mayse ML, Shargill NS

Bronchial thermoplasty: a novel technique in the treatment of severe asthma.

Therapeutic advances in respiratory disease 2010 April;4(2):101-16

9.Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Dunogu   B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P, Aouba A, Mouthon L, Guillevin L, for the French Vasculitis Study Group (FVSG)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss syndrome) – clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the FVSG cohort.

Arthritis & Rheumatology 2012 Oct 8

10.Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH

Thoracic Manifestation of Churg-Strauss Syndrome

Chest 2000; 117 (1): 117-124

11.Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA

Allergic Granulomatosis and Angiitis (Churg-Strauss Syndrome). Report and analysis of 30 cases.

Mayo Clin Proc 1977 Aug; 52(8):477-84

12.Churg A

Recent Advances in the Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome

Modern Pathology 2001; 14: 1284-1293

13.Churg J, Strauss L

Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteriitis Nodosa

American Journal of Pathology 1951; 27: 277-301

14.Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, Jouneau S, Bienvenu B, Puéchal X, Aumaitre O, Le Guenno G, Le Quellec A, Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Dunogué B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P, Aouba A, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group

Eosinophilic granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort.

Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):270-81

15.Conron M, Beynon H

Churg-Strauss syndrome

Thorax 2000; 55: 870-877

16.Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, Harris JM, Scheerens H, Wu LC, Su Z, Mosesova S, Eisner MD, Bohen SP, Matthews JG

Lebrikizumab treatment in adults with asthma.

The New England journal of medicine 2011 Sep 22;365(12):1088-98

17.Cottin V, Khouatra C, Dubost R, Glérant JC, Cordier JF

Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up

Allergy 2009; 64 (4): 589-595

18.Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Pones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J

Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone oder in combination: TORCH study results.

Eur Respir J. 2009 Sep;34(3):641-7

19.D'Cruz DP, Barnes NC, Lockwood CM

Difficult Asthma or Churg-Strauss syndrome? Steroids may be masking undiagnosed cases of CSS

British Medical Journal 1999; 318: 475-476

20.De Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E

Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis
Clinical Nephrology 2001; 55 (1): 31-8

21.Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambuceti G, Puccini R, Colangelo C, Bombardieri S

Churg Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre
Rheumatology (Oxford) 2002; 41: 1286-1294

22.Feng RE, Xu WB, Shi JH, Mahmoudi A, Mu WB, Zheng WJ, Zhu YJ, Liu HR

Pathological and high resolution CT findings in Churg-Strauss syndrome.
Chinese Medical Sciences Journal 2011 Mar;26(1):1-8

23.Gibson PG

Obesity and asthma.
Annals of the American Thoracic Society 2013 Dec;10 Suppl:S138-42

24.Global Initiative for Asthma (GINA)

From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (update)
<http://www.ginasthma.org/>

25.Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X

Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides and Respiratory Disease
Chest 2009; 136: 1101-1111

26.Good JT Jr, Kolakowski CA, Groshong SD, Murphy JR, Martin RJ

Refractory asthma: importance of bronchoscopy to identify phenotypes and direct therapy
Chest 2012 Mar;141(3):599-606

27.Gross WL

Primär Systemische Vaskulitiden
Teil I: Allgemeine Übersicht
Der Internist 1999; 40: 779-794

28.Gross WL

Primär Systemische Vaskulitiden
Teil II: Krankheitsbild
Der Internist 1999; 40: 951-968

29.Gross WL

Primär Systemische Vaskulitiden
Teil III: Pathogenese und Therapie
Der Internist 1999; 40: 1194-1215

30.Guillevin L

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome)
La Presse Médicale 2012 Oct;41(10):1004-1013

31. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P

Churg-Strauss Syndrome: Clinical Study and Long-Term Follow-Up of 96 Patients

Medicine (Baltimore) 1999; 78(1): 26-37

32.Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH

Cluster Analysis and Clinical Asthma phenotypes

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2008; 178: 218-224

33.Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL

Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome

Clinical and Experimental Rheumatology 2003; 21(6 Suppl 32): 69-77

34.Hellmich B, Gross WL

Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome

Expert Opinion on Pharmacotherapy 2004; 5:1, 25-35

35.Hellmich B, Lamprecht P, Aries P, Gross WL

Frühdiagnose von Vaskulitiden

Zeitschrift für Rheumatologie 2005; 64: 538-546

36.Holguin F, Fitzpatrick A

Obesity, asthma, and oxidative stress

Journal of applied physiology 2010; 108(3):754-759

37.Holle JU, Moosig F, Dalhoff K, Gross WL

Conditions in subjects with rheumatic diseases: pulmonary manifestations of vasculitides

Arthritis Research & Therapy 2011;13(3):224

38.Holle JU, Moosig F, Gross WL

Diagnostic and therapeutic management of Churg-Strauss syndrome.

Expert Review of Clinical Immunology 2009 Nov;5(6):813-823

39.Homma S, Suzuki A, Sato K

Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist.

Clinical and Experimental Nephrology 2012 November 28

40.Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, Calhoun WJ, Castro M, Comhair SAA, Chung KF, Curran-Everett D, Dweik RA, Fain SB, Fitzpatrick AM, Gaston BM, Israel E, Hastie A, Hoffman EA, Holguin F, Levy BD, Meyers DA, Moore WC, Peters SP, Sorkness RL, Teague WG, Wenzel SE, Busse WW

Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012 185:4, 356-362

41.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

2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides.

Arthritis Rheum. 2013 Jan; 65(1):1-11

42.Karakaya G, Kalyoncu AF

Metamizole intolerance and bronchial asthma.

Allergol Immunopathol (Madr). 2002 Sep-Oct;30(5):267-72

43.Keogh KA, Specks U

Churg-Strauss Syndrome: Clinical Presentation, Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, and Leukotriene Receptor Antagonists

The American Journal of Medicine 2003; 115: 284-289

44.Kew KM, Seniukovich A

Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD010115

45.Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR

Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome

Medicine (Baltimore) 1984; 63 (2): 65-81

46.Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ et al.

Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007; 175(8):783-790

47.Lilly C, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, Ledford D, Wechsler ME

Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome

Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002; 109: 1-20

48.Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ

BVAS in systemic necrotizing vasculitis

The Quart Journal of Medicine; 87: 671-678

49.Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al.

The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).

Arthritis Rheum 1990 Aug;33(8):1094-1100

50.Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R, Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SAA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER

Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010; 181: 315-323

51. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, Matthis

C, Metzler C, Nölle B, Richardt G, Gross WL

A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients.

Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Aug 11.

52. Moosig F, Hellmich B

Update Churg-Strauss Syndrom

Zeitschrift für Rheumatologie 2012 Nov; 71(9):765-770

53. Nettis E, Colanardi MC, Ferrarini A, Tursi A

Update on sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 2001 Nov;1(3):2233-40

54. Noth I, Strek M, Leff A

Churg-Strauss syndrome

The Lancet 2003; 361: 587-594

55. Pagnoux C, Guillevin L

Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes?

Current Opinion in Rheumatology 2010 Jan;22(1):21-8

56. Pavord ID, Korn S, Howarth p, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P

Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet. 2012 Aug 18; 380(9842):651-9

57. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, Marrone J, Markos J, Morrison S, Feather I, Thomas PS, McDonald CF, Giles GG, Hopper GL, Wood-Baker R, Abramson MJ, Walters EH

The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airway obstruction in middle age

American journal of respiratory and critical care medicine 2013 Jan 1; 187(1):42-8

58. Posch S

Differenzierung zwischen dem Churg-Strauss Syndrom und dem Hypereosinophilen Syndrom anhand eines künstlichen neuronalen Netzwerkes

Dissertation, Universität zu Lübeck 2008

59. Rasmussen F, Hancox RJ, Nair P, Hansen HS, Siersted HC, Nybo M

Associations between airway hyperresponsiveness, obesity and lipoproteins in a longitudinal cohort.

The clinical respiratory journal 2013 Jul;7(3):268-75

60. Reid AJC, Harrison BDW, Watts RA, Watkin SW, Mc Cann BG, Scott DGI

Churg-Strauss syndrome in a district hospital

QJM (Oxford) 1998; 91: 219-229

61. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D,

Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viallard J-F, Zoulim A, Guillevin L, French Vasculitis Study Group

Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and the Churg-Strauss Syndrome
Annals of Internal Medicine 2005; 143: 632-638

62.Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, Dienz O, Irvin CG, Dixon AE

Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway
American Journal of Critical Care Medicine 2012 Oct 1;186(7):598-605

63.Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, Calverley PM, Rennard SI

Budesonid and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data.
Lancet 2009 Aug 29; 374(9691):712-9

64.Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, Grasselli C, Pavone L, Gregorini G, Monti S, Frassi M, Vecchio F, Corace C, Venegoni E, Buzio C
Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Churg-Strauss Syndrome

Arthritis & Rheumatism 2005, 52 (9): 2926-2935

65.Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, Orriols R, Armadans L, Vilardell M

Churg-Strauss syndrome: Outcome and long-term follow-up of 32 patients
Rheumatology 2001; 40: 763-771

66.Song WJ, Kim SH, Lim S, Park YJ, Kim MH, Lee SM, Lee SB, Kim KW, Jang HC, Cho SH, Min KU, Chang YS

Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia.
Annals of allergy, asthma & immunology 2012 Oct;109(4):243-8

67.Szczeklik W, Sokolowska BM, Zuk J, Mastalerz L, Szczeklik A, Musial J

The course of asthma in Churg-Strauss Syndrome.
Journal of Asthma 2011 Mar;48(2):183-187.

68.Tsurikisawa N, Tsuburai T, Saito H, Morita S, Horiguchi Y, Mitomi H, Akiyama K

A retrospective study of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma before the onset of Churg-Strauss syndrome
Allergy and Asthma Proceedings 2007; 28: 336-343

69.Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, Corradi D, Sinico RA, Buzio C

Churg-Strauss syndrome
Kidney International 2009 Nov; 76(9):1006-11

70.Völkle V

Beschreibung der pulmonalen Krankheitsmanifestation und Beurteilung der pulmonalen Krankheitsaktivität des Churg-Strauss Syndrom mittels HRCT
Dissertation, Universität Kiel 2005

71. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L

Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab
Chest 2009; 136(2):507-18

72. Wenzel S

Severe Asthma in Adults

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005; 172: 149-160

73. Widal MF, Abramini P, Lermoyez J

Anaphylaxie et idiosyncrasie.

Presse Méd 1922; 30:189

74. Wong McGrath K, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Rand Sutherland E, Chinchilli VM, Fahy JV

A Large Subgroup of Mild-to-Moderate Asthma Is Persistently Noneosinophilic

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012 185:6, 612-619

75. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F

Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey

British Medical Journal 2002 Aug 24;325(7361):411-4

7. Anhang

7.1 Fragebogen

Lungenfunktion:

Datum:

	absolut	% predicted
VK		
TLC		
FEV1		
PEF		
Tiffenau-Index		
Reversibilität		
TLCO		

pH	
pO ₂	
pCO ₂	
HCO ₃	
BE	

Befund:

Restriktion:	keine	leicht	mittel	schwer	
Obstruktion:	keine	leicht	mittel	schwer	reversibel
Diffusionsstörung:	keine	leicht	mittel	schwer	
respiratorische Insuffizienz	keine		partiell	global	

Labor

CRP	
Leukozyten	
BSG	
gesamt IgE	
ANCA-IFT	Fluoreszenz/Titer
ANCA-ELISA	Antigen/Titer

	absolut	relativ
eosinophile Granulozyten		

Bildgebung Befund: (HRCT / Projektionsradiologie):

- noduläre Struktur ☐
- Milchglas-Konfiguration ☐
- Konsolidation ☐
- Überblähung/Emphysem ☐
- Lymphadenopathie ☐

Bronchoskopie:

- Zellbild eosinophil (>2%) ☐
- alveoläre Hämorrhagie ☐
- eitriges Sekret (neutrophile Gran.) ☐

Schwere des CSS zum Zeitpunkt des Beginns der respiratorischen Symptomatik:

- BVAS-Score _____
- DEI-Score _____

- Zellbild BAL kopiert ☐

- Mikrobiologie-Befund bei Aufnahme (vorhanden & kopiert) ☐

-Zeitpunkt der Diagnosestellung _____

-Alter bei Ausbruch des CSS _____

- Medikamenten-Liste bei Aufnahme:

Telefonate:

Datum: _____

- Zeitpunkt der Erstmanifestation (excl. Asthma) _____

- Berufsanamnese

Allergien:	Hausstaub	☐
	Pollen	☐
	- Gräser	☐
	- Birke	☐
	- Haselnuss	☐
	Schimmelpilze	☐
	Haustiere	☐
	- Tierhaare	☐
	Nahrungsmittel	☐
	- Früchte	☐
	- Pilze	☐
	- Nüsse	☐
	Medikamente	☐
	Beruf (z.B. Latex)	☐
	andere: _____	☐

Vor Ausbruch des CSS:

- allgemeine Krankheitszeichen		
Fieber, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit	ja	nein
Gewichtsverlust		_____kg
- häufig Erkrankungen der oberen Atemwege?		
Allergischer Schnupfen/NNH-Entzündung	ja	nein
nicht-allergischer Schnupfen/NNH-Entzündung	ja	nein
Nasen-Polypen	ja	nein
Mittelohrentzündung mit Ausfluss	ja	nein
Konjunktivitis	ja	nein
- gehäuft exacerbierte Bronchitis (Dyspnoe, mit Auswurf)		☐
wie oft im letzten Jahr vor Ausbruch		_____
- Lungenentzündungen vor Diagnose CSS ohne Ansprechen auf AB		_____

- Auffälligkeiten bezüglich Auslöser der Atemwegserkrankungen:
- | | | | |
|---|------------|------|------|
| NSAID-Konsum | | ja | nein |
| wenn ja, welche: | _____ | | |
| Infektion | viral | ja | nein |
| | bakteriell | ja | nein |
| | parasitär | ja | nein |
| wenn ja, Erreger: | _____ | | |
| Ist eine Pilzinhalation möglich? (Landwirtschaft, Schimmel, altes Haus) | ja | nein | |
| Nikotinkonsum vor Ausbruch der Krankheit | ja | nein | |
| Packyears: _____ | | | |
| nächtliche/frühmorgentliche Atemnot-Anfälle | ja | nein | |

- andere mögliche

- Trigger: _____
- | | | | |
|------|----------------------|--------------------------|---------------|
| z.B. | Impfungen | ☐ | welche: _____ |
| | Infektionen | ☐ | welche: _____ |
| | Desensibilisierung | ☐ | welche: _____ |
| | neue Staubexposition | ☐ | welche: _____ |

- Asthma bronchiale bekannt

- | | | |
|---|----|--------------------------|
| exogen | | ☐ |
| intrinsisch | | ☐ |
| gemischt | | ☐ |
| nocturnal | | ☐ |
| anstrengungsinduziert | | ☐ |
| Analgetikaintoleranz | | ☐ |
| regelmäßige Asthma-Therapie erforderlich | ja | nein |
| Inhalator mit β 2-Sympathomimetikum (z.B. Salbutamol) | ja | nein |
| Inhalator mit Cortison | ja | nein |
| Leukotrienantagonisten (z.B. Montelukast) | ja | nein |
| IgE-Rezeptor Antagonisten (Omalizumab) | ja | nein |

- | | | |
|--------------------------------|----|------|
| - Krankenhausaufenthalte | ja | nein |
| mit Beatmung (ICU) | ja | nein |
| Exacerbationen >1 mal pro Jahr | ja | nein |

- | | | |
|---|------|-------|
| - Wurden Sie im Rahmen des Asthma mit Cortison behandelt? Inhalator | Tbl. | nein |
| wenn ja: -Hat das Cortison geholfen? | ja | nein |
| erhöhter Bedarf seit | | _____ |

- | | | |
|---|----|------|
| - Ist das Asthma vor Ausbruch des CSS schlimmer geworden? | ja | nein |
| - Ist das Asthma vor Ausbruch des CSS besser geworden? | ja | nein |

- ☐ Wie lange hatten Sie Asthma vor Ausbruch des CSS (in Jahren) _____

Bei Erkrankungsausbruch:

- Hat sich das Asthma nach Ausbruch des CSS gebessert? ja nein
- Hat sich das Asthma nach Beginn der CSS-Therapie gebessert (excl. GC)? ja nein
- nach Beginn der CSS Dauertherapie (excl. GC) Asthma besser? ja nein
 - wenn ja: - Krankenhausaufenthalt ja nein
 - mit Beatmung ja nein
 - Exacerbation >1 mal pro Jahr ja nein
- nach Verminderung der CSS-Medikation (excl. GC) Asthma schlechter? ja nein
 - wenn ja: - Krankenhausaufenthalt ja nein
 - mit Beatmung ja nein
 - Exacerbation >1 mal pro Jahr ja nein
- nach Absetzen der CSS-Medikation (excl. GC) Asthma schlechter? ja nein
 - wenn ja: - Krankenhausaufenthalt ja nein
 - mit Beatmung ja nein
 - Exacerbation >1 mal pro Jahr ja nein
- Hat sich der allergische Schnupfen nach Ausbruch des CSS gebessert? ja nein
- Hat sich der allergische Schnupfen nach Beginn der CSS-Therapie gebessert? ja nein
- Hatten Sie nach Beginn der CSS Dauertherapie einen allerg. Schnupfen? ja nein
- Hatten Sie nach Verminderung der CSS-Med. einen allerg. Schnupfen? ja nein
- Hatten Sie nach Absetzen der CSS-Medikation einen Schnupfen-Rückfall? ja nein

GINA-Klassifikation zur Asthma-Einteilung nach klinischen Symptomen:

Bei Ausbruch des CSS

	Symptome am Tag	Symptome bei Nacht	FEV1	PEF-Variabilität	
Typ1	<1mal pro Woche	Max 2mal pro Monat	≥80%	<20%	
Typ2	>1mal pro Woche	>2mal pro Monat	≥80%	20-30%	
Typ3	Täglich	>1mal pro Woche	<80%	>30%	
Typ4	Persistierend	Regelmässig	<60%	>30%	

Bei Therapie des CSS

	Symptome am Tag	Symptome bei Nacht	FEV1	PEF-Variabilität	
--	-----------------	--------------------	------	------------------	--

Typ1	<1mal pro Woche	Max 2mal pro Monat	≥80%	<20%	
Typ2	>1mal pro Woche	>2mal pro Monat	≥80%	20-30%	
Typ3	Täglich	>1mal pro Woche	<80%	>30%	
Typ4	Persistierend	Regelmässig	<60%	>30%	

- Outcome des Patienten lebt zuhause im Heim verstorben am _____

Gab es einen Pulmologen, der Sie bei Ausbruch des CSS betreut hat? ja nein
Dürfen wir mit dem Pulmologen Kontakt aufnehmen? ja nein

Adresse/Tel-Nr: _____

Dürfen wir mit Ihrem Hausarzt Kontakt aufnehmen? ja nein

Adresse/Tel-Nr: _____

Dürfen wir Ihnen 3 Blutröhrchen zur genetischen Untersuchung mit Aufklärung schicken?

ja nein

Adresse: _____

Eigene Beurteilung des Patienten:

orientiert und bei klarem Bewusstsein
desorientiert

☐
☐

Fremdanamnese:

Hausarzt ☐
Pulmologe ☐

1. Allergietest

2. Lungenfunktion

3. BGA

4. Pulmonale Bildgebung mit Granulomen

Zusatzseite:

vor Ausbruch des CSS:

Mesalazin (Claversal®, Pentasa®, Salofalk®)	ja	nein
Carbamazepin (Tegretal®, Carbaflux®)	ja	nein

Schweregrad des Asthma vor Ausbruch des CSS:

Hatten Sie vor Ausbruch des CSS einen erhöhten Bedarf an Cortisontabletten? (>8mg pro Tag)	ja	nein
--	----	------

Hatten Sie vor Ausbruch des CSS einen erhöhten Bedarf an Cortisonspray? (>2Hub pro Tag)	ja	nein
---	----	------

Mussten Sie wegen Verschlechterung des Asthma ins Krankenhaus aufgenommen werden oder in einer Notaufnahme untersucht ?	ja	nein
---	----	------

Wurde in der Vergangenheit ein Allergietest durchgeführt?	ja	nein
---	----	------

wenn ja, wo? Adresse/Tel-Nr: _____

In welchem Alter sind Ihre Allergien zuerst aufgetreten? _____

Hatten Sie jemals eine Lungenblutung (blutigen Husten/alveoläre Hämorrhagie)	ja	nein
--	----	------

Haben Sie nach Ausbruch des CSS eine bleibende Verminderung Ihrer Belastbarkeit wahrgenommen?	ja	nein
---	----	------

Ist der Grund für die Verminderung der Belastbarkeit Luftnot?	ja	nein
---	----	------

Ist der Grund für die Verminderung der Belastbarkeit eine Herzschädigung?	ja	nein
---	----	------

7.2 Assessment

7.2.1 BVAS 2003 (48)

1. Allgemeines	Maximale Punktzahl	2
	Myalgien	1
	Arthralgien oder Arthritis	1
	Fieber >38,0°C	2
	Gewichtsverlust >2kg	2
2. Haut	Maximale Punktzahl	3
	Infarkt	1
	Purpura	1
	Ulcera	1
	Gangrän	2
	Andere (Livedo reticularis, erythema nodosum, etc)	1
3. Mukosa, Augen	Maximale Punktzahl	3
	Orale Ulcera/Granulome	1
	Genitale Ulcera	1
	Adnexitis	2
	Proptosis	2
	Skleritis	1
	Konjunktivitis	1
	Blepharitis	1
	Keratitis	1
	Verschwommene Sicht	2
	Uveitis	2
	Retinale Vaskulitis	2
	Retinale Thrombosen	2
	Retinale Exsudate	2
	Retinale Hämorrhagie	2
4. Oberer Respirationstrakt	Maximale Punktzahl	3
	Blutig-borkige Rhinitiden, Ulcera, Granulome	3
	Sinusitis	1
	Subglottische Stenose	3
	Leitungsschwerhörigkeit	1
	Sensorineuraler Hörverlust	2
5. Lunge	Maximale Punktzahl	3
	Giemen/Brummen	1
	Pleuraerguss, Pleuritis	2
	Infiltrate	2
	Endobronchiale Beteiligung	2

	Alveoläre Hämorrhagie, Hämoptysen	4
	Lungenversagen	4
6. Kardiovaskulär	Maximale Punktzahl	3
	Pulsverlust	1
	Valvuläre Herzerkrankung	2
	Perikarditis	1
	Angina pectoris	2
	Kardiomyopathie	3
	Herzinsuffizienz	3
7. Abdominal	Maximale Punktzahl	4
	Peritonismus	3
	Blutige Diarrhoe	3
	Angina abdominalis	2
8. Renal	Maximale Punktzahl	6
	Hypertonie	1
	Proteinurie	2
	Hämaturie	3
	Kreatinin 125-249	2
	Kreatinin 250-499	3
	Kreatinin >499	4
9. Nervensystem	Maximale Punktzahl	6
	Kopfschmerz	1
	Meningitis	1
	Verwirrtheit	3
	Krampfanfälle (nicht-hypertensiv)	3
	Apoplex	3
	Hirnnervenparese	3
	Sensorische periphere Neuropathie	3
	Motorische mononeuritis multiplex	3
Höchstwert BVAS 2003		33

7.2.2 Disease Extent Index (DEI) (20):

	Organmanifestation	Manifestation	Score
E	Oberer Respirationstrakt	Nasale Obstruktion, Borkige blutige Rhinitis, Nicht-infektiöse Sinusitis, Subglottische Stenose, Laryngitis	2
Ey	Auge	Episkleritis, Skleritis, Retinitis	2
H	Herz	Koronariitis, Valvulitis, Perimyokarditis, Pankarditis, Neue Arrhythmien	2
L	Lunge	Bronchialstenosen, Lungengranulome, alveoläre Hämorrhagie	2
K	Niere	Nephritis mit oder ohne Beeinflussung der renalen Funktion	2
Gi	Gastrointestinal	Neue blutige Diarrhoe, Histologischer Vaskulitisnachweis	2
P	Periphere Nerven	Distale symmetrische Polyneuritis, Mononeuritis multiplex	2
C	Zentralnervensystem	ZNS-Granulome, Vaskulitis der kleinen Gefäße	2
S	Haut	Palpable Purpura, Ulcera, Pyoderma gangränosum, akrale Nekrosen	2
A	Muskeln, Gelenke	Myositis, Myalgien, Arthralgien, nicht-erosive Arthritis	2
B	B-Symptome	Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Fieber >38°C, Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts	1
Höchstwert DEI			21

8. Danksagung

Für die Vergabe dieses interessanten und komplexen Themas sowie die zuverlässige, freundliche und motivierende Betreuung möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. K. Dalhoff bedanken, der mir oft neue gedankliche Ansätze und Ideen lieferte und bei Fragen und Problemen immer eine große Hilfe war. Des weiteren danke ich der gesamten Abteilung für Pulmologie des UKSH, Campus Lübeck, für die tatkräftige Unterstützung und die Einweisung in die pulmologische Diagnostik.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Prof. Dr. med. W. L. Gross und der gesamten Abteilung für Rheumatologie des Klinikums Bad Bramstedt für die Bereitstellung der Krankenakten und Befunde, für die freundliche Aufnahme und Unterbringung sowie die Unterstützung und Hilfe bei der Aktenauswertung und Datenaufnahme. Insbesondere möchte ich hier Herrn Prof. Dr. med. F. Moosig danken, der mir bei Fragen zu diesem besonderen Krankheitsbild ausdauernd mit Rat und Tat zur Seite stand.

Dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität Lübeck danke ich für die Hilfe bei der Datenauswertung und die interessanten Ansätze zur Darstellung statistischer Ergebnisse.

Zuletzt richte ich großen Dank an meine Familie, die mich in meiner gesamten Ausbildung und bei der Fertigstellung dieser Arbeit stets liebevoll unterstützte und mir in nervenaufreibenden Zeiten immer mit aufmunternden Worten zur Seite stand.

9. Lebenslauf

Benedikt Wilke

Geboren am 12.10.1984 in Duisburg



Schulbildung	1991 - 1995	Grundschule Tonstraße in Duisburg
	1995 – 2004	Steinbart Gymnasium in Duisburg und Abschluss der Schulausbildung mit Abitur
Studium	2005 – 2007	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Albert Szent-Györgyi Universität in Szeged, Ungarn
	2008 - 2012	Klinisches Studium der Humanmedizin an der Universität Lübeck
	2010	Beginn der Promotion zum Thema „Asthma und Churg-Strauss Syndrom“ unter Prof. Dalhoff, Universität Lübeck
	Juni 2012	Abschluss des Studiums der Humanmedizin mit dem Staatsexamen
Beruf	Dezember 2012	Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie am UKSH, Campus Lübeck