

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie  
an der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

---

**Assoziationsanalysen ausgewählter Autoimmundermatosen  
basierend auf Routinedaten der Techniker Krankenkasse**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**- Aus der Sektion Medizin -**

vorgelegt von  
Kathrin Neumann  
aus Prenzlau

Lübeck 2017

## **Erklärung**

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben.

Lübeck im Januar 2017

1.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt

2.Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Annika Waldmann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.08.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.08.2017

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhalt

1	Einleitung .....	6
1.1	Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen .....	6
1.2	Autoimmun- und chronisch entzündliche Dermatosen .....	9
1.2.1	Bullöse Autoimmundermatosen .....	9
1.2.2	Nichtbullöse chronisch entzündliche Dermatosen.....	13
2	Fragestellung .....	16
3	Material und Methoden.....	17
3.1	ICD-10-GM 2011 .....	17
3.2	Data Warehouse mit Statistical Analysis Systems .....	17
3.3	Structured Query Language.....	18
3.4	Identifikation der Autoimmundiagnosen .....	18
3.5	Statistische Methoden und Auswertungen .....	19
3.5.1	Prävalenz und Inzidenz .....	19
3.5.2	Kontingenztafel und Odds Ratio .....	20
3.5.3	Konfidenzintervall .....	21
3.6	Erfassung der Kollektive .....	21
3.6.1	Gesamtkollektiv .....	21
3.6.2	Kollektiv der Fälle mit Autoimmundiagnose .....	22
3.6.3	Kollektiv der Fälle mit Diagnosen aus den ICD-Kapiteln II, IV, VI und IX.....	23
3.6.4	Definition der Ereignisse.....	23
3.6.5	Kontrollgruppen .....	24
3.6.6	Bestimmung der zeitlichen Abfolge des Auftretens neuer Diagnosen .....	24
4	Ergebnisse .....	25
4.1	Versichertenkollektiv.....	25
4.2	Geschlechtsabhängige Prävalenz aller erfassten Autoimmunerkrankungen .....	25
4.3	Prävalenz der untersuchten dermatologischen Erkrankungen .....	27
4.4	Assoziationen der Dermatosen mit den untersuchten Autoimmunerkrankungen und anderen Erkrankungen .....	31
5	Diskussion.....	56

5.1	Prävalenz .....	56
5.1.1	Bullöse Autoimmundermatosen .....	57
5.1.2	Nicht bullöse entzündliche Dermatosen .....	61
5.2	Assoziationen mit anderen Erkrankungen.....	62
5.2.1	Bullöse Autoimmundermatosen .....	62
5.2.2	Nicht bullöse entzündliche Dermatosen .....	71
5.3	Stärken und Schwächen der Studie .....	78
6	Zusammenfassung.....	81
7	Literaturverzeichnis .....	83
8	Abkürzungsverzeichnis.....	93
9	Abbildungsverzeichnis.....	95
10	Tabellenverzeichnis.....	96
11	Anhang.....	97

# 1 Einleitung

Die Zahl der Autoimmunerkrankungen beläuft sich angesichts aktueller Erkenntnisse auf mehr als 60 Arten, wobei durch Entdeckung neuer Autoantikörper mehr Krankheitsentitäten in den Formenkreis der Autoimmunerkrankungen aufgenommen werden [160, 163]. Innerhalb der Gruppe der Autoimmunerkrankungen wurden bereits verschiedene Assoziationen erkannt und beschrieben, jedoch sind exakte aktuelle Informationen über Prävalenz und Inzidenz dieser Assoziationen für Deutschland kaum verfügbar [160]. Die diesbezüglichen Kenntnisse beruhen meist auf klinischen Studien mit in der Regel nur wenigen Betroffenen oder mangelhaften Falldefinitionen.

Ausgehend von den Daten der Techniker Krankenkasse mit gegenwärtig circa 9,8 Millionen Versicherten, lassen sich zum einen die bekannten Prävalenzen und Assoziationen validieren, zum anderen sind diese Daten geeignet, weitergehende Assoziationen auch zwischen sehr seltenen Entitäten des autoimmunen Formenkreises zu erkennen [166]. Es besteht die Annahme, hieraus wichtige Hinweise und Arbeitshypothesen für nachfolgende klinische Studien ableiten zu können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Besonderen mit der Suche und Evaluation von Assoziationen ausgewählter Hauterkrankungen mit anderen Autoimmunerkrankungen sowie mit Erkrankungen nicht autoimmuner Genese. Der Schwerpunkt liegt hier bei neurologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrinologischen Krankheitsbildern, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie bösartigen Neubildungen, wie sie im ICD-10-GM 2011 abgebildet sind.

## 1.1 Autoimmunität und Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen stellen eine heterogene Gruppe chronischer Erkrankungen dar, denen ein Defekt der Immuntoleranz zugrunde liegt. Eine wesentliche Funktion des erworbenen Immunsystems ist es, körpereigen von körperfremd zu unterscheiden [154]. Ein Zusammenbruch dieser Selbst-Toleranz führt durch Abwehrreaktionen gegen körpereigene Strukturen über Bildung von Autoantikörpern mit einer chronischen Entzündung zur Schädigung von Organen und Geweben. Die Kenntnisse über physiologischen Kontrollmechanismen zur Erhaltung der Selbst-Toleranz sind für das Verständnis der Entstehung von Autoimmunerkrankungen entscheidend [68, 72].

Die immunologische Toleranz gegenüber körpereigenem Gewebe (Autoantigenen) wird zum einen durch die Auslese von potenziell selbstreaktiven „naiven“ Lymphozyten im Thymus (zentrale Toleranz) gewährleistet, zum anderen werden unerwünschte Autoimmunreaktionen durch einen Eingriff in die fehlerhafte Lymphozyten-Aktivierung

abgeschwächt oder durch „Gewöhnungs“-Mechanismen verhindert (periphere Toleranz) [72, 154]. Eine Aktivierung von B-Lymphozyten bewirkt deren Proliferation und Differenzierung zu Plasmazellen. Diese setzen nach Bindung eines Antigens an den B-Zell-Rezeptor Antikörper gegen das gebundene Antigen frei. Zudem erfolgt eine Antigen-Präsentation an den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) der T-Helferzellen. Die Folge ist eine Immunantwort mit Freisetzung proinflammatorischer Cytokine und Chemokine, die Phagozyten zum Entzündungsherd locken und diesen unterhalten [154]. Die Eindämmung einer falschen B-Lymphozyten-Aktivierung geschieht durch regulatorische T-Lymphozyten, die selbst auf diejenigen körpereigenen Antigene ansprechen, die in der gleichen Umgebung der Antigene vorkommen, auf die die autoreaktiven „fehlerhaften“ B-Lymphozyten reagieren. Ferner besteht grundsätzlich eine erhöhte Anfälligkeit aktivierter autoreaktiver Lymphozyten für Signale, die eine Apoptose auslösen [72, 154]. Weiter werden Selbst-Antigene außerhalb der blutbildenden Organe dauerhaft und in konstanter Konzentration im Gewebe exprimiert, um die reifen B-Lymphozyten an körpereigene Strukturen zu „gewöhnen“. Die Konzentration pathogener oder körperfremder Antigene steigt relativ rasch exponentiell an. Hierauf sind reife B-Lymphozyten entsprechend programmiert, was wesentlich zur Unterscheidung von fremd und eigen beiträgt. Ferner ist eine Aktivierung von B-Lymphozyten durch körpereigene Antigene in der Regel eine negative, im Sinne einer Inaktivierung oder gar Apoptose, da zur Auslösung einer sinnvollen Abwehrreaktion noch weitere costimulierende Signale von Pathogenen benötigt werden [154].

Bei der Genese von Autoimmunität kommt es zum Zusammenbruch dieser Selbst-Toleranz-Mechanismen. Ursachen sind genetische Prädisposition wie fehlende Exprimierung von spezifischen MHC-Rezeptormolekülen auf regulatorischen T-Zellen, exogene Umwelteinflüsse wie Infektionen durch Erreger, sowie endogene Stimuli wie gestörte Barrierefunktionen zum Beispiel der Haut [154]. Zum einen werden autoreaktive B-Lymphozyten nicht während der ersten Selektion „aussortiert“, zum anderen kommt es zur fehlerhaften Aktivierung, beziehungsweise Differenzierung dieser Zellen in der Peripherie [68, 154]. Das ist insbesondere für schwach autoreaktive B-Lymphozyten der Fall, die im Sinne einer Bystander-Funktion nur dann durch regulatorische T-Zellen unterdrückt werden, wenn sie aktiviert sind [28, 34, 68, 72, 154]. Die unvollständige oder fehlerhafte Eliminierung autoreaktiver Lymphozyten im Thymus wird unter anderem dadurch erklärt, dass zum Zeitpunkt der Toleranzentwicklung bestimmte Antigene sequestriert vorliegen und keinen Kontakt zum Immunsystem bekommen. Treten diese Antigene zum Beispiel durch Gewebszerstörung aus der Sequestrierung heraus, wirken sie wie Fremdartigene und es kommt zu einer Autoimmunantwort [72].

Aktiviert autoreaktive B-Lymphozyten können durch regulatorische T-Zellen gehemmt werden. Ein Haupttyp dieser regulatorischen T-Zellen exprimiert die MHC-Moleküle CD4 und CD25. Man hat gesehen, dass ein Fehlen dieser Moleküle auf den Zellen oder deren Fehlfunktion im Rahmen genetischer Defekte zu schweren Formen der Autoimmunität führen kann [154]. Die genauen Mechanismen sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. Es werden zum Beispiel gegenwärtig immer mehr Liganden für die Aktivierung von T-Zellen identifiziert [28, 34, 68]. Wenn es zu einer Durchbrechung der peripheren Toleranz im Rahmen einer Infektion kommt, spielen kreuzreaktive Antigene von Krankheitserregern, die mit körpereigenen Strukturen identisch oder diesen ähnlich sind, eine führende Rolle. Über sogenannte Toll-Like-Rezeptoren werden Toll-Like-Rezeptorliganden mikrobieller Erreger gebunden. In der Folge werden Antikörper und Lymphozyten induziert, welche aufgrund molekularer Mimikry autogen reagieren [47, 154].

Folge einer anhaltenden Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten ist die Auslösung von Effektorfunktionen, wie sie als Reaktion auf Krankheitserreger typisch sind. Es kommt im Rahmen der Antikörperbildung und –bindung an durch Ausschüttung von Mediatoren wie Zytokinen, Chemokinen und Lipidmediatoren der Makrophagen zu chronischen Entzündungsreaktionen und Gewebeschädigung [154].

Zusammenfassend kommt es bei der Autoimmunreaktion zur einer Reihe regulatorischer Mechanismen. Um eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln, müssen genügend Schutz-Instanzen überwunden werden. Es kommt in der Folge zu chronisch inflammatorischen Reaktionen an körpereigenem Gewebe mit zum Teil schweren Folgen. Die Eigenschaften der gebildeten Autoantikörper bestimmen Art, Intensität und Umfang der Erkrankung. So verursachen organspezifische Autoantikörper entsprechende organspezifische Autoimmunerkrankungen. Im Falle der hier behandelten Autoimmundermatosen spielen Autoantikörper gegen darmale- und epidermale Strukturproteine der Haut eine entscheidende Rolle. Systemische Autoimmunerkrankungen gehen mit der Bildung von Antikörpern gegen nukleäre und intrazelluläre Proteine oder Nukleinsäuren, wie zum Beispiel Doppelstrang-DNA beim systemischen Lupus erythematoses, einher [154]. Da hier der gesamte Organismus betroffen ist, ist die ungewünschte Immunreaktion mit einer weitreichenden Schädigung multipler Organe und Organsysteme verbunden. Autoimmunerkrankungen sind multifaktoriell bedingt. Als Voraussetzung für einen Ausbruch sind genetische Prädisposition, das Geschlecht, das Alter, sowie exogene Faktoren wie Stress, Infektionen mit Viren, Bakterien und Parasiten aber auch Schwangerschaft zu nennen [163]. Die Erklärungsmodelle der Mechanismen zur

Entstehung von Autoimmunerkrankungen werden dem Phänomen bislang nicht in Gänze gerecht und sind Gegenstand der gegenwärtigen Forschung.

## **1.2 Autoimmun- und chronisch entzündliche Dermatosen**

Dermatologische Autoimmunerkrankungen sind im ICD-10-GM 2011 gut abgebildet und werden in dieser Arbeit repräsentativ in Hinblick auf Assoziationen zu anderen Autoimmunerkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrinologischen Erkrankungen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie bösartigen Neubildungen analysiert und beschrieben.

Die Auswahl der Autoimmundermatosen beinhaltet bullöse Hauterkrankungen wie Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, bullöses Pemphigoid, Schleimhautpemphigoid, Pemphigoid gestationis, Epidermolysis bullosa acquisita und Dermatitis herpetiformis Duhring. Des Weiteren werden chronisch entzündliche Dermatosen wie Psoriasis, Alopecia areata, Lichen sclerosus et atrophicus und Vitiligo mit möglichem autoimmunologischem Hintergrund untersucht.

### **1.2.1 Bullöse Autoimmundermatosen**

Blasenbildende Autoimmundermatosen gehören einer seltenen heterogenen Erkrankungsgruppe an. Sie sind assoziiert mit Autoantikörpern, welche bei Pemphiguserkrankungen gegen desmosomale, bei Pemphigoiderkrankungen gegen hemidesmosomale Strukturproteine gerichtet sind. Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring findet man Antikörper gegen epidermale Transglutaminase und Gewebstransglutaminase [22, 29, 73, 117, 156, 159].

Die häufigsten bullösen Autoimmundermatosen sind in Deutschland das bullöse Pemphigoid, gefolgt vom Pemphigoid gestationis und dem Schleimhautpemphigoid [19].

#### ***Pemphigoiderkrankungen***

Pemphigoiderkrankungen wie das **bullöse Pemphigoid**, **Schleimhautpemphigoid**, **Pemphigoid gestationis** und die **Epidermolysis bullosa acquisita** sind charakterisiert durch Spaltbildung zwischen Epidermis und Dermis mit Autoantikörperbildung gegen Strukturproteine der dermo-epidermalen Junctionszone [117].

Das **bullöse Pemphigoid** ist mit Abstand die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose. Es handelt sich um eine subepidermale Erkrankung, welche durch Erosionen und Krusten auf erythematöser oder auch gesund erscheinender Haut charakterisiert ist. Typisch ist ein starker Juckreiz [118]. Es werden Autoantikörper gegen die beiden hemidesmosomalen Strukturproteine BP 230 und BP 180 (Typ XVII-Kollagen)

gebildet. BP 230 tritt in spezifischen Isoformen sowohl im Epithel als auch im Nervensystem auf [81]. Die Diagnose wird durch feingewebliche Untersuchung mittels direkter Immunfluoreszenz sowie die Bestimmung von Autoantikörpern im Serum mittels indirekter Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut sowie mit ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) unter Verwendung von rekombinantem BP180 und BP230 gesichert [116, 117].

Die Inzidenzen des bullösen Pemphigoids in West- und Mitteleuropa liegen zwischen 4,5 und 66 / 1 Mio / Jahr [83, 92, 121]. In Deutschland, Frankreich und Großbritannien hat die Inzidenz in den letzten 10 Jahren um das 2- bis 4-fache zugenommen [18, 19, 36, 69, 83, 150].

Als Erkrankung des älteren Menschen liegt das durchschnittliche Alter bei Neuerkrankung zwischen 70 und 80 Jahren. Nach dem 60. Lebensjahr steigt die Inzidenz des bullösen Pemphigoids an. Nach Adjustierung mit der generellen Bevölkerung sind Männer dabei häufiger betroffen als Frauen [17, 18, 19, 53, 69, 71, 79, 81, 83, 150].

Das **Schleimhautpemphigoid** umfasst eine Gruppe Autoimmunerkrankungen mit subepithelialer Blasenbildung, Erosionen und Narbenbildung der Schleimhäute. Vor allem sind die Mundschleimhaut und Konjunktiven betroffen [159]. Es besteht eine Assoziation mit hoher Morbidität und Mortalität. Patienten können ösophageale und laryngeale Stenosen und Strikturen entwickeln. Kommt es zu Augenbeteiligung, kann Erblindung die Folge sein [29]. Auslöser der Erkrankung sind Autoantikörper gegen BP180 und BP230 sowie gegen Laminin 332, Typ-VII-Kollagen,  $\beta$ 4-Integrin und andere, bislang nicht identifizierte Antigene [29, 73].

Die Inzidenz wird in französischen Regionen mit 1,13/1 Mio./Jahr angegeben [18, 110]. Von weniger Neuerkrankungen (0,9/1 Mio./Jahr) wurde in einer deutschen Studie berichtet, wobei neuere Erkenntnisse auf einen Anstieg auf 2,0/1 Mio./Jahr hinweisen [150]. In Großbritannien liegt die durchschnittliche Inzidenz des Schleimhautpemphigoid mit okulärer Beteiligung bei 1,3/1 Mio./Jahr [110].

Das **Pemphigoid gestationis** ist eine seltene blasenbildende Autoimmunerkrankung in der Schwangerschaft, die im zweiten oder dritten Trimenon oder auch unmittelbar postpartal auftritt. Bei den meisten Patientinnen können zirkulierende Antikörper gegen BP180 nachgewiesen werden, die primär gegen plazentare Epithelien des Chorions und des Amnions, aber auch gegen subepidermale Hemidesmosomen gerichtet sind. Klinisch ist das Pemphigoid gestationis durch juckende, urtikarielle Plaques und Papeln charakterisiert. Selten finden sich pralle Blasen, ähnlich dem bullösen Pemphigoid [8].

Die Erkrankung tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von 2/1 Mio./Jahr häufiger als in Frankreich auf (0,84/1 Mio./Jahr) [19]. In einer Übersichtsarbeit aus Österreich wird die Inzidenz mit 1/2.000 bis 1/50.000 Schwangerschaften erheblich seltener angegeben als in einer aktuellen Studie aus England mit 4,2% aller Schwangerschaften [7, 8].

**Epidermolysis bullosa acquisita** ist eine seltene subepidermale blasenbildende Erkrankung und stellt die seltenste mit einer ICD-Nummer identifizierbare Entität der bullösen Autoimmundermatosen dar. Sie ist assoziiert mit zirkulierenden und gewebeständigen Antikörpern gegen TypVII-Kollagen, welches den Hauptbestandteil der Verankerungsfibrillen der papillären Dermis ausmacht [159]. Klinisch kann die Epidermolysis bullosa acquisita in die klassische mechano-bullöse und die inflammatorische Form unterteilt werden. Die klassische Form ist charakterisiert durch generelle Blasenbildung und Vulnerabilität der Haut, vor allem an exponierten, mechanisch beanspruchten Arealen. Es können zudem Nagelverlust und Ösophagusstenosen auftreten. Die inflammatorischen Varianten ähneln klinisch dem bullösen Pemphigoid oder dem Schleimhautpemphigoid [31, 117].

Mit einer Inzidenz von 0,17-0,26/1 Mio./Jahr in Frankreich und 0,49/1 Mio./Jahr in Deutschland ist die Epidermolysis bullosa acquisita sehr selten und epidemiologischen Assoziationsstudien entsprechend schwer zugänglich [18, 19].

Die **Dermatitis herpetiformis Dühring** ist eine subepidermale bullöse Autoimmundermatose. Autoantigen ist die epidermale Transglutaminase, gegen welche IgA-Antikörper gebildet werden. Die Dermatitis herpetiformis Dühring gilt als kutane Manifestationsform der glutensensitiven Enteropathie (Zöliakie). Klinisch imponieren disseminierte, gelegentlich herpetiform angeordnete, exkorierte, erythematöse, urtikarielle Papeln, Papulovesikel und Bläschen mit einem charakteristischen, brennenden Juckreiz [22, 156].

Die höchste Inzidenz zeigt sich in Nordeuropa. In den 1970er und 1980er Jahren wurde sie in den USA, Schweden und Finnland auf 10/1 Mio./Jahr geschätzt [97, 111, 125]. Die aktuellste finnische Studie aus dem Jahr 2011 berichtet von einem Anstieg auf 35/1 Mio./Jahr. Entsprechend wird die Prävalenz mit 753/1 Mio./Jahr angegeben [115]. In Deutschland wird die Inzidenz mit 1/1 Mio./Jahr eingeschätzt. Männer sind bis zu doppelt so häufig betroffen wie Frauen [19, 156].

### ***Pemphiguserkrankungen***

Die zwei wichtigen Formen des Pemphigus sind **Pemphigus vulgaris** und **Pemphigus foliaceus**.

Bei den Pemphiguserkrankungen werden IgG Autoantikörper gegen die desmosomalen Cadherine Desmoglein 1 und Desmoglein 3 gebildet. Es entstehen dünnwandige, schlaffe Blasen und Erosionen der Haut und Schleimhäute. Aufgrund der Instabilität der Blasenwand gehören Hauterosionen zu den dominierenden Befunden beim Pemphigus vulgaris und beinahe zu den einzigen beim Pemphigus foliaceus. Beim Pemphigus vulgaris sind praktisch immer die Schleimhäute betroffen, vor allem die Mundhöhle, Nasen- und Genitalschleimhäute. Es finden sich Autoantikörper gegen Desmoglein 3 und bei 50% der Patienten gegen Desmoglein 1. Beim Pemphigus foliaceus hingegen sind die IgG-Antikörper nur gegen Desmoglein 1 gerichtet. So lässt sich als wichtiger Unterschied beider Erkrankungen herleiten, dass eine Schleimhautbeteiligung beim Pemphigus vulgaris praktisch immer vorliegt, die Schleimhäute beim Pemphigus foliaceus jedoch ausgespart bleiben [118].

Das Neuauftreten von Pemphiguserkrankungen pro 1 Million Personen pro Jahr unterscheidet sich sehr stark zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen. So wird in einer prospektiven Studie in Deutschland eine Inzidenz von 0,5 Neuerkrankungen/1 Mio./Jahr berichtet vergleichbar mit Daten aus der Schweiz mit 0,6 Neuerkrankungen/1 Mio./Jahr [64, 92]. Höhere Inzidenzen resultieren in Studien aus Taiwan (4,7/1 Mio./Jahr), Großbritannien (6,8/1 Mio./Jahr), Finnland (8,0/1 Mio./Jahr) und Griechenland 10/1 Mio./Jahr) [64, 83, 155]. In definierten Regionen in Mali und Indien liegt die Inzidenz bei 2,9 und 4,4/1 Mio./Jahr [155]. Mit bis zu 32/1 Mio./Jahr ist die Inzidenz des Pemphigus laut einer US-Amerikanischen Studie aus den 1980er Jahren in der jüdischen Bevölkerung sehr hoch [123].

#### ***Weitere bullöse Dermatosen ohne ICD-Code***

Die **lineare IgA-Dermatose** gehört mit einer Inidenz von 0,25-1,0/1 Mio./Jahr zu den seltenen bullösen Autoimmundermatosen. Sie tritt gehäuft zusammen mit lymphoproliferativen Erkrankungen, sowie Colitis ulcerosa auf [19, 155]. Histopathologisch ist eine lineare Ablagerung von Immunglobulin A (IgA) nentlang der Basalmembran charakteristisch. Klinisch bestehen juckende runde, in Gruppen angeordnete Bläschen beziehungsweise Bullae, insbesondere an den streckseitigen Extremitäten [20, 156].

Noch seltener ist der **paraneoplastische Pemphigus** mit bislang ungefähr 300 berichteten Fällen in der Literatur [155]. Klinisch bestehen schmerzvolle Schleimhauterosionen, häufig zuerst im Mund. Die Assoziation mit Malignomen wie Morbus Waldenström, Sarkomen, Thymomen oder Morbus Castleman gilt als charakteristisch [20].

Aufgrund der unzureichenden Abbildung im ICD-10-Katalog konnten diese seltenen, jedoch sehr interessanten Erkrankungen nicht in die Assoziationsanalysen und epidemiologischen Auswertungen dieser Studie einbezogen werden.

### **1.2.2 Nichtbullöse chronisch entzündliche Dermatosen**

Die **Psoriasis** ist eine häufige Hauterkrankung gekennzeichnet durch eine gestörte Reifung der Epidermis. Charakteristisch ist eine Akanthose mit Hyper- und Parakeratose bedingt durch eine massiv erhöhte mitotische Aktivität der Keratinozyten und Verkürzung der Replikation auf ein Zehntel der Zeit. Zusätzlich ist die Gefäßneubildung pathologisch gesteigert, sodass es zum Anstieg der Größe und Anzahl der Blutgefäße bis direkt unterhalb der Epidermis kommt. Es bildet sich ein leukozytäres Infiltrat in Dermis und Epidermis mit Durchwanderung durch neutrophile Granulozyten. Pathogenetisch spielen genetische Veranlagung sowie exogene und endogene Stimuli eine entscheidende Rolle. Das wichtigste Gen, PSORS1 (psoriasis susceptibility 1), kodiert auf dem Chromosom 6 ein MHC-Molekül und scheint die Anfälligkeit für Psoriasis maßgeblich zu bestimmen. Weitere Gene sind PSORS2 bis -7, wobei zuletzt ein Genlokus entdeckt wurde (17q25), der unter anderem für die Entwicklung von Immunzellen verantwortlich ist [119]. Getriggert werden die psoriatischen Läsionen häufig durch lokale Traumen (Köbner-Phänomen). Folge ist die Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine, die eine Demaskierung von Autoantigenen bewirken und damit eine proinflammatorische Kaskade anstoßen. Auch Infektionen der oberen Atemwege, insbesondere mit Streptokokken, wurden als Auslöser beschrieben, wobei die sequenzielle Ähnlichkeit zwischen Streptokokken-Pathogenen und menschlichem Keratin im Sinne einer molekularen Mimikry die Hypothese der Keratinozyten als Autoantigene stützen [119]. Klinisch sind streckseitig betonte, meist symmetrische, silbrig schuppige Herde auf scharf begrenzten, erythematösen Plaques typisch. Es ist eine Unterscheidung klinischer Formen üblich. Sie sind einerseits durch ihre Verlaufsform definiert (akut – chronisch), andererseits durch die Lokalisation (Psoriasis inversa, Psoriasis palmo-plantaris), durch das Auftreten von Pusteln (Psoriasis pustulosa) oder weiteren Organmanifestationen, wie bei der Psoriasis-Arthritis. Bei den meisten Patienten bessern sich die Symptome im Sommer und verschlechtern sich im Winter [12, 119].

In Deutschland sind 1-3% der Bevölkerung betroffen, wobei die Prävalenz auf bis zu 14-16% ansteigt, wenn ein Elternteil betroffen ist [12, 119]. Die Inzidenz wird in Italien mit 2,30 - 3,21 ‰ / Jahr angegeben [140].

**Alopezia areata** ist eine weitere häufige nicht blasenbildende Autoimmunerkrankung der Haut, welche mit gut abgrenzbaren nicht vernarbenden Arealen von Haarausfall

einhergeht [6]. Ein völliger Haarverlust der Kopfhaut (Alopecia totalis) und des restlichen Körpers (Alopecia universalis) kann sich im Verlauf entwickeln. Ein pathognomonisches Zeichen ist das „Ausrufezeichen-Haar“, das distalwärts kräftiger, basalwärts dünner wird. Das typische klinische Bild ist begleitet von fleckenförmigem Haarausfall an der Kopfhaut, welcher mit diskretem Juckreiz einhergehen kann. Ein Verlust der Augenbrauen, Wimpern und der gesamten Körperbehaarung wird in Einzelfällen beschrieben. Auch Nagelveränderungen in Form von Tüpfelnägeln können beobachtet werden [60]. Der Verlauf ist kaum berechenbar; die Erkrankung kann zwischen Remission und Exazerbation pendeln. Auch ein kontinuierliches Fortschreiten ist möglich [6, 59].

Ein dichtes Lymphozyteninfiltrat um den Haarbalg ist charakteristisch. Die Erkrankung wird durch autoimmune T-Zellen vermittelt. Obwohl die meisten Fälle von Alopecia areata sporadisch auftreten, gibt es vermehrt Hinweise auf eine erbliche Prädisposition [60].

Die Alopecia areata ist mit einer Lebenszeitinzidenz von 1,7-2,1% und einer Prävalenz von 0,1-0,2% eine häufige Autoimmundermatose [96]. 20% der Patienten haben eine positive Familienanamnese [55].

**Lichen sclerosus et atrophicus** zählt zu den chronisch entzündlichen Bindegewebserkrankungen. Frauen sind 4-10-mal häufiger betroffen als Männer. Auch Kinder können an dieser Form erkranken. Die Bildung von Autoantikörpern gegen Extrazelluläres Matrixprotein-1 kann bei 60-70% der Fälle nachgewiesen werden [103]. Lichen sclerosus et atrophicus manifestiert sich zu 90% genitoanal und zu 10% extragenital. Hier ist vor allem die seitliche Halspartie betroffen, neben dem Schlüsselbein, sowie prästernal, submammär wie auch mammär, beugeseitig der Unterarme und an den Schultern. Selten sind Läsionen der Mundschleimhaut zu finden. Klinisch imponieren bei der häufigen genitoanal Form weißlich-atrophische, porzellanartige, deutlich konsistenzvermehrte Plaques mit Tendenz zur Schrumpfung [109].

Die Prävalenz ist bislang nicht genau bekannt und wird zwischen 0,1% und 1,6% angegeben [99].

Die **Vitiligo** ist eine Dermatose, bei der eine autoimmune Genese diskutiert wird. Die Erkrankung geht mit Verlust der Hautfarbe einher, charakterisiert durch eine zunehmende Zerstörung der Melanozyten in Haut und Schleimhäuten. Häufig sind die depigmentierten Läsionen entlang von Dermatomen, vor allem im Gesicht, an der Halsregion, an den Händen, in der Axillarregion, an Mamillen, Nabel sowie in der Genitoanal-Region lokalisiert [158]. Pathogenetisch werden neben einer autoimmunen Genese

Stoffwechseldefekte diskutiert, die zur Bildung von toxischen Abbauprodukten führen, die die Melanozyten schädigen. Des Weiteren gibt es Hypothesen für eine mögliche neuronale Genese aber auch Mangel an Wachstumsfaktoren mit Folge einer eingeschränkten Migration von Melanozyten [133, 158].

Die Prävalenz wird mit 0,093% in China und bis 1,13% in Indien angegeben, wobei Angehörige der dunkelhäutigen Ethnien häufiger betroffen sind [133, 158].

## 2 Fragestellung

In dieser Arbeit wurden anhand von Routinedaten der Techniker Krankenkasse (derzeit mehr als 9,5 Millionen Versicherte) erstmalig in Deutschland Prävalenzstudien und Assoziationsanalysen von Autoimmundermatosen durchgeführt.

Für Autoimmundermatosen, insbesondere für bullöse Autoimmunerkrankungen in Deutschland, gab es nur wenige Prävalenzstudien und Assoziationsanalysen, die häufig in spezialisierten Zentren mit kleinen Patientenzahlen durchgeführt wurden.

Ziel dieser Arbeit war zum Einen, eine Einschätzung der in kleinen Kohorten gefundenen Häufigkeiten der untersuchten Erkrankungen zu ermöglichen. Zum anderen können in einzelnen Fallbeispielen beschriebene Assoziationen unterstützt oder als nicht wahrscheinlich eingeordnet werden. Zudem konnten aufgrund der großen Fallzahlen neue Assoziationen auch sehr seltener Erkrankungen gefunden werden.

Auch der Nutzen von Routinedaten der Techniker Krankenkasse zur Durchführung von Assoziationsanalysen konnte im Rahmen der Arbeit gut evaluiert und Verbesserungsvorschläge für zukünftige Studien formuliert werden.

Abschließend bestand die Hoffnung, mit den Ergebnissen dieser Studie eine Grundlage für die weiterführende Forschung zu schaffen, um bislang ungeklärte Pathomechanismen aufzudecken oder aber im Sinne des Public-Health Aspektes Leitlinien zur Prävention beziehungsweise Screeninguntersuchungen bei bereits erkrankten Patienten zu etablieren.

### **3 Material und Methoden**

In diesem Kapitel wurden die angewendeten Methoden, die zur Datenerhebung und weiteren –verarbeitung erforderlich waren, beschrieben. Zunächst wurde ein Einblick in das Diagnose-Verschlüsselungs-System des ICD-10-GM 2011 gegeben. Folgend wurden die grundlegenden Prinzipien der verwendeten Datenbanksprache erläutert um schließlich am Beispiel relevanter Diagnosen den Ablauf der Datenabfrage darzustellen. Es folgte ein Einblick in die wichtigen statistischen Größen und Verfahren, auf welchen die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen.

#### **3.1 ICD-10-GM 2011**

Für eine automatisierte Abfrage von Erkrankungen aus Datenbanken des Gesundheitssystems ist die Verschlüsselung von Diagnosen gemäß ICD (International Classification of Diseases and Related Health Disorders) erforderlich. Allen Diagnoseschlüsseln in dieser Arbeit liegt das Kodierungssystem ICD-10-GM 2011 zugrunde [167].

Die Grundlage des ICD wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts als Todesursachenverzeichnis international festgelegt [146]. In Deutschland kam 1986 die ICD-9 zur einheitlichen Diagnoseverschlüsselung in Kliniken verpflichtend zur Anwendung. Seit 2000 wird eine „German Modification“ (GM) der ICD-10 angewendet und jährlich aktualisiert. Sie ist sowohl für den ambulanten als auch den stationären Sektor gültig. Um internationale Vergleichbarkeit in Studien zu gewährleisten, ist die deutsche Fassung eng an die Fassung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angelehnt [167].

Die Systematik der ICD-10-GM hat 22 Kapitel. Die Einteilung gründet sich auf Vorschläge, die bereits 1855 von dem britischen Epidemiologen William Farr gemacht wurden. Hierauf basiert die systematische Gliederung der Krankheiten anhand festgelegter Gruppen [165, 167].

Die Version 2010 des ICD enthält mehr als 13.300 endständige Codes und die Tendenz ist steigend. Durch den Fortschritt in der Medizin werden Krankheiten zunehmend differenzierter definiert und Ätiologien abgeklärt, was die stark ansteigende Zahl erklärt [165, 167].

#### **3.2 Data Warehouse mit Statistical Analysis Systems**

Das Wissenschaftliche Institut der Techniker Krankenkasse für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG) verwendet zur Analyse und Verwaltung der sehr großen Mengen von Versichertendaten das Statistical Analysis Systems (SAS). Die im

SAS-Data-Warehouse zusammengeführten Daten, umfassen sämtliche relevanten Informationen über Versicherte, Krankheitsverläufe, Kosten und Behandlungsmaßnahmen über mehrjährige Zeiträume. So besteht die Möglichkeit, Muster von Risikogruppen für bestimmte Krankheitsbilder als auch Eintrittswahrscheinlichkeiten von Komorbiditäten zu ermitteln [161]. Für die Analysen im Rahmen dieser Arbeit waren Haupt- und Nebentlassdiagnosen im stationären Bereich sowie Diagnosen mit entsprechendem Diagnosesicherheitskennzeichen im ambulanten Sektor jeweils mit Quartalsbezug relevant. Von den Patientenstammdaten gingen das Geburtsjahr und Geschlecht in die Analysen ein.

### **3.3 Structured Query Language**

Die gezielte Abfrage definierter Versichertendaten aus dem SAS-Data-Warehouse und die Bearbeitung daraus erzeugter Tabellen ist mit der häufig eingesetzten relationalen Datenbanksprache Structured Query Language (SQL) möglich. Sie basiert auf einfachen Befehlen, die in ihrer Kombination eine große Abfragemächtigkeit erlauben.

Zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung wurden Befehle zur Datenmanipulation (DML = Data Manipulation Language) und Datendefinition (DDL = Data Definition Language) verwendet. Es besteht so die Möglichkeit, die Daten bei einer Abfrage gefiltert und sortiert ausgeben zu lassen.

Die Formulierung der SQL-Statements erfolgte mit der Client-Software SAS-Enterprise Guide.

### **3.4 Identifikation der Autoimmundiagnosen**

Grundlage zur Identifizierung von Erkrankungen mit Nachweis einer autoimmunen Genese oder mit Zuordnung zu syndromalen Autoimmunerkrankungen war eine ausführliche Sichtung von Auflistungen der Deutschen Gesellschaft für Autoimmunerkrankungen e.V. und dem „Autoimmune Disease Coordinating Committee“ der National Institutes of Health (USA) [160, 163]. Zusammenfassend entstand eine tabellarische Auflistung sämtlicher Erkrankungen, die nach gegenwärtiger Kenntnis in den Formenkreis der Autoimmunopathien gezählt werden. Es muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass durch aktuelle Forschung stets neue Erkrankungen in den Formenkreis der Autoimmunopathien aufgenommen werden.

Die Zuordnung jeder Diagnose zum entsprechenden eindeutigen ICD-10-GM-Schlüssel war Voraussetzung für die automatisierte Abfrage. Eine standardisierte Einteilung für Autoimmunerkrankungen besteht nicht, sodass in dieser Arbeit die Gruppierung nach ICD-10-Systematik und damit nach Organ- und Funktionssystemen vorgenommen wurde.

Eine fehlende oder mehrdeutige Abbildung im ICD-10-System führte zum Ausschluss der betreffenden Autoimmundiagnosen aus der Analyse. Somit hat die Auflistung der Autoimmundiagnosen in Tabelle 7A des Anhangs keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## **3.5 Statistische Methoden und Auswertungen**

### **3.5.1 Prävalenz und Inzidenz**

Als Inzidenz einer Erkrankung bezeichnet man die Anzahl der neu erkrankten Personen in einer definierten Population über einen definierten Zeitraum. In dieser Arbeit wurden zwei Ansätze zur Bestimmung der Inzidenzen für das Jahr 2011 verfolgt. Zum einen wurde ein Ausschluss des Auftretens der untersuchten Autoimmundiagnose in den Jahren 2008-2010 gefordert. Im zweiten Ansatz wurde die Differenz der Fälle von 2010 zu 2011 gebildet, unter der Annahme, dass diese Fälle als neu aufgetreten galten. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums und fehlender Variable zur Markierung einer Erstdiagnose konnten in dieser Arbeit keine Inzidenzen erhoben werden.

Die Prävalenz bestimmt die Anzahl aller Erkrankten einer definierten Population in einem definierten Zeitraum. Die Ermittlung der Prävalenzen für die Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011, sowie für den gesamten Beobachtungszeitraum 2008–2011 über 4 Jahre wurde durch Erstellung von Falltabellen für jede Diagnose realisiert.

Inzidenz und Prävalenz werden häufig als rohe Raten angegeben und beziehen sich auf die Gesamtbevölkerung der definierten Population pro 100.000 Einwohner in einem bestimmten Zeitraum, meist besteht dieser aus einem Kalenderjahr. Jedoch können diese rohen Raten einer bestimmten Population oder bestimmter Zeiträume nicht ohne weiteres mit anderen verglichen werden, da unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilungen dabei nicht berücksichtigt werden. Hierzu benötigt man alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- oder Prävalenzraten. In dieser Arbeit wurde auf die aufwändige Analyse der spezifischen Raten jeder Alters- und Geschlechtsgruppe verzichtet. Da jedoch die Vergleichbarkeit der Techniker Krankenkasse-Population mit der Population in Deutschland anzustreben war, bediente man sich der standardisierten Prävalenz. Hierzu wurden die nach Alter und Geschlecht gruppierten Raten auf eine standardisierte Referenzbevölkerung mit fest vorgegebener Alters- und Geschlechtsstruktur übertragen und Korrekturfaktoren für die Studienpopulation bestimmt. So ließen sich die auf den gleichen Standard bezogenen Raten von verschiedenen Regionen oder Zeiträumen direkt miteinander vergleichen. Die hierzu gewählte Referenzbevölkerung war die Standardpopulation der Bundesrepublik Deutschland 2010 basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS).

Um näherungsweise eine Vergleichsgrundlage für epidemiologische Angaben aus der Literatur zu erhalten, wurden Prävalenzangaben seltener Erkrankungen aus Inzidenzangaben geschätzt. Bei seltenen Erkrankungen ist die Prävalenz ungefähr gleichzusetzen mit der Inzidenz mal der Erkrankungsdauer in Jahren.

### 3.5.2 Kontingenztabelle und Odds Ratio

Assoziationsanalysen erlauben einen Blick darauf, wie häufig bestimmte Diagnosen gemeinsam auftreten. Dabei gilt es, Fehlinterpretationen vorzubeugen: Auch wenn vielleicht für jeden dritten Diabetiker im selben Jahr ein Atemwegsinfekt dokumentiert wurde, so besteht nicht zwingend ein belastbarer Zusammenhang zwischen den Erkrankungen. Grund dafür ist die hohe Prävalenz von Infekten. Bei der Beurteilung der Stärke von Assoziationen wird daher häufig die sogenannte Odds Ratio (OR, Chancenverhältnis) berechnet. Sie ist bei geringen Häufigkeiten mit dem relativen Risiko vergleichbar.

Grundlage zur Bestimmung der Odds Ratio ist die Kontingenztabelle (Tabelle 1). Sie ist eine übliche Matrix zur Darstellung zweier binärer Größen, wie Exposition (Merkmal, in dieser Arbeit: Autoimmundermatose) und Outcome (Ereignis, in dieser Arbeit: Autoimmunerkrankung oder Erkrankung mit dem ICD-Code C, E, G und I entsprechend ICD-Kapitel II, IV, VI und IX).

Tabelle 1: Kontingenztabelle (2 x 2 – Tafel)

		Outcome (Ereignis)		
		eingetreten	nicht eingetreten	GESAMT
Exposition (Merkmal)	gegeben	a	b	a + b
	nicht gegeben	c	d	c + d
GESAMT		a + c	b + d	a + b + c + d (n)

Als Chancenverhältnis beschreibt die Odds Ratio das Verhältnis von zwei Chancen für ein bestimmtes Ereignis. Die Chance (engl. odds) bezeichnet die Relation der

Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zu der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis nicht eintritt, gemäß nachfolgender Gleichung 1.

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a*d}{b*c} \quad (\text{Gleichung 1})$$

Bei einer Odds Ratio = 1 ist von keinem Zusammenhang zwischen Erkrankung und Exposition auszugehen. Bei einer Odds Ratio < 1 kann von einer erniedrigten Chance, bei einer Odds Ratio > 1 von einer erhöhten Chance ausgegangen werden, bei Exposition an einer bestimmten Erkrankung zu leiden.

Es bestehen keine einheitlichen Angaben, ab welchem numerischen Wert der Odds Ratio von einer relevanten Assoziationsstärke ausgegangen werden kann. Zum Erhalt der Übersicht wird in dieser Arbeit eine Odds Ratio  $\geq 1,5$  beziehungsweise  $\leq 0,75$  als auffällig gewertet und in die Auswertung der Ergebnisse einbezogen.

### **3.5.3 Konfidenzintervall**

Um eine Aussage über die Genauigkeit oder besser Glaubwürdigkeit der Schätzung eines Chancenverhältnisses zu bekommen, werden Konfidenzintervalle (Vertrauensbereiche) angegeben.

Diese bestimmen eine untere und obere Grenze um den geschätzten Wert, welche mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit die wahre Lage der Odds Ratio einschließen. Üblich sind 95%- und 99%-Konfidenzintervalle (95%CI; 99%CI). Hier liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% beziehungsweise 99% die wahre Odds Ratio innerhalb der bestimmten Grenzen, also des Vertrauensbereiches.

In der vorliegenden Arbeit wurden 99%-Konfidenzintervalle verwendet. Ein Wert gilt als signifikant, wenn das Konfidenzintervall den Wert 1 nicht mit einschließt.

## **3.6 Erfassung der Kollektive**

### **3.6.1 Gesamtkollektiv**

Der Beobachtungszeitraum umfasst den 01.01.2008 bis einschließlich 31.12.2011. In diesem Zeitraum durchgängig Versicherte wurden unter Verwendung einer Abfrageschleife (Makro) erfasst, um eine lückenlose Analyse zeitlicher Abfolgen von Erkrankungen zu ermöglichen. Zusätzlich wurden im beobachteten Zeitraum Verstorbene in die Analyse eingeschlossen. Neugeborene wurden nicht eingebracht. Somit musste ausgeschlossen werden, dass unter der Versichertennummer die Leereinträge "0" (nicht durchgängig Versicherte) und "1111111111" (Neugeborene ohne eigene

Versichertennummer) im neu generierten Datensatz auftauchen, da sie nicht individualisiert waren.

Am Ende dieses Schrittes entstand je eine Liste aller durchgängig Versicherten pro Jahr 2008, 2009, 2010, 2011 und für den gesamten Beobachtungszeitraum 2008-2011 als Grundlage zur Generierung von Kontrollgruppen, das heißt Versicherte ohne die untersuchte Exposition (Autoimmundermatose).

### **3.6.2 Kollektiv der Fälle mit Autoimmundiagnose**

Für die Generierung der Tabellen aller Fälle mit Autoimmundiagnose, von denen in der Folge sämtliche Abfragen ausgehen, wurden aus den Routinestammdaten der Techniker Krankenkasse die Haupt- und Nebendiagnose, das Geburtsjahr, das Geschlecht und das Diagnosejahr (für den stationären Sektor) beziehungsweise Diagnosequartal (für den ambulanten Sektor) einbezogen. Um einen möglichst vollständigen Datensatz der Versicherten mit den eingeschlossenen Autoimmundiagnosen zu erhalten, wurden die Daten systematisch nach den eingeschlossenen 3-, 4-, und 5-stelligen ICD-Codes abgefragt. Es wurden die Stammdaten sowohl von Krankenhausaufenthalten als auch von der ambulanten Versorgung herangezogen. Die Abfragen der Daten aus Krankenhausaufenthalten bezogen Haupt- und Nebendiagnosen mit ein. Der Datensatz der ambulanten Versorgung wurde auf den Diagnosetyp „gesichert“ und „Zustand nach“ abgefragt (Diagnosesicherheitskennzeichen „G“ und „Z“).

Die Abfragen wurden im SAS-Enterprise Guide nach folgenden Regeln durchgeführt:

Die Voraussetzung zur vollständigen und exakten Abfrage war die eindeutige Abbildung der Autoimmundiagnose in der ICD-10-GM 2011-Systematik. Autoimmunerkrankungen, welche nicht oder mehrdeutig im ICD-10-GM 2011 verzeichnet waren, wurden in den Untersuchungen ausgeschlossen.

Dreisteller, die eine Einschluss-Diagnose hinreichend abbilden, wurden in der Abfrage aufgelistet. War eine Diagnose nur durch einen 4-stelligen ICD-10-Code eindeutig abgebildet, durfte der darüber gestellte Dreisteller nicht in der Abfrage auftauchen. Wurde eine Diagnose nur durch einen 5-stelligen Code verschlüsselt, durften weder der Drei- noch der Viersteller abgefragt werden.

Beispiel:

Der Dreisteller L.40 (Psoriasis) hatte im 4- und 5-stelligen Bereich keine Ausschlusskriterien und konnte somit in die Abfrage eingehen.

Der Dreisteller L12 (Pemphigoidkrankheiten) beinhaltete neben den für die Arbeit relevanten Vierstellern L12.0 (bullöses Pemphigoid), L12.1 (Schleimhautpemphigoid) und L12.3 (Epidermolysis bullosa acquisita) noch L12.2 (Chronisch-bullöse Dermatose des Kindesalters), L12.8 (Sonstige Pemphigoidkrankheiten) und L12.9 (Pemphigoidkrankheit, nicht näher bezeichnet). Diese Diagnosen durften in der Abfrage nicht auftauchen. Somit war zum Beispiel für die Abfrage „bullöses Pemphigoid“ der 4-stellige Code L12.0 zulässig, nicht jedoch der Dreisteller L12.

Das Stiff-Man-Syndrom war explizit im Fünfsteller G25.88 abgebildet. Die übergeordneten Drei- und Viersteller reichten zur Erfassung dieser speziellen Erkrankung nicht aus.

Nach Verknüpfung der Diagnoseschlüssel mit den zugehörigen Versichertennummern erhielt man das Kollektiv aller Fälle mit Autoimmundiagnose.

### **3.6.3 Kollektiv der Fälle mit Diagnosen aus den ICD-Kapiteln II, IV, VI und IX**

Die Generierung des Kollektivs der Fälle mit Diagnosen aus den ICD-Kapiteln II, IV, VI und IX erfolgte analog zu den Tabellen aller Fälle mit Autoimmundiagnosen.

Die Abfrage der Fälle erfolgte nacheinander untergliedert in Krankheitsgruppen (z. B. C00-C14: Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx), dreistellige Kategorien (z. B. G30: Alzheimer-Krankheit) und vier- beziehungsweise fünfstellige Subkategorien (z. B. G12.2: Amyotrophe Lateralsklerose).

Auch hier erhielt man nach Verknüpfung der Diagnoseschlüssel entsprechende Kollektive aller Fälle mit neurologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrinologischen Erkrankungen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie bösartigen Neubildungen.

### **3.6.4 Definition der Ereignisse**

Die Assoziationsanalysen wurden zum einen innerhalb der Gruppe der Autoimmunerkrankungen, zum anderen zwischen Autoimmunerkrankung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, bösartigen Neubildungen, endokrinologischen Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen durchgeführt.

Somit waren die Ereignisse im ersten Fall als Autoimmundiagnosen ungleich der Autoimmundiagnose „Exposition“ definiert. Im zweiten Fall waren alle Erkrankungen, die keine Autoimmundiagnose waren, als „Ereignis“ definiert.

### **3.6.5 Kontrollgruppen**

Um in Fall- und Kontrollgruppen eine vergleichbare Alters- und Geschlechtsverteilung zu gewährleisten, wurden die Kontrollen dem entsprechenden Profil der Fallgruppe angepasst. Für jedes Versichertenkollektiv mit einer bestimmten Autoimmundiagnose wurde mittels 1:5-Matching eine 5-mal so große, für Alter und Geschlecht angepasste Kontrollgruppe zufällig generiert. Erkrankungen, die aufgrund ihrer Ähnlichkeit häufig miteinander verwechselt werden (z.B. bullöses Pemphigoid und Pemphigus vulgaris), wurden in den jeweiligen Kontrollgruppen ausgeschlossen.

### **3.6.6 Bestimmung der zeitlichen Abfolge des Auftretens neuer Diagnosen**

Um die zeitliche Abfolge der untersuchten Erkrankungen mit Bezug auf die Exposition zu erkennen, erfolgte eine Zuordnung jeder Diagnose pro Versicherten mit den fortlaufenden Nummern 1–16 für jedes Quartal im Beobachtungszeitraum (Quartal Nummer 1 = 01.01.2008 - 31.03.2008 bis Quartal Nummer 16 = 01.10.2011 - 31.12.2011). Für das erste und letzte Quartal wurde eine Überlappung beider gesuchten Diagnosen vermieden. Es resultierten folglich kleinere Gruppengrößen für diese zeitliche Einordnung. Nun konnte durch die vorausgesetzte durchgängige Registrierung der Versicherten der Anteil neu diagnostizierter Erkrankungen in Bezug auf die untersuchte Autoimmundiagnose ermittelt werden. Es wurde die absolute Gruppengröße der Versicherten mit zum einen der Autoimmundiagnose, zum anderen mit der Komorbidität, welche einer Exposition entsprach, bestimmt und der prozentuale Anteil angegeben, in denen die Komorbidität der Autoimmundiagnose vorausging oder folgte.

## **4 Ergebnisse**

Im folgenden Kapitel erfolgte die Beschreibung des Versichertenkollektivs, die als Grundlage der epidemiologischen und Assoziationsanalysen diente. Anschließend wurden die gefundenen Prävalenzen der untersuchten Autoimmunerkrankungen im Jahr 2011 zusammengefasst. Schließlich wurden für jede relevante dermatologische Erkrankung die wesentlichen und bemerkenswerten Assoziationen tabellarisch aufgelistet und beschrieben.

### **4.1 Versichertenkollektiv**

Den Assoziationsanalysen wurde zur Generierung der Fall- und Kontrollgruppen die Gesamtheit von 5.757.349 Menschen (adjustiert 5.982.129,7) zugrunde gelegt. Diese waren im Zeitraum vom 01.01.2008 bis einschließlich 31.12.2011 durchgängig versichert. Das Verhältnis von Frauen zu Männern war in dieser Gruppe mit 1:1,06 ausgeglichen. Es waren alle Altersgruppen ohne Neugeborene eingeschlossen.

Die ausgehend von der bundesdeutschen Gesamtbevölkerung alters- und geschlechtsadjustierte Gesamtheit von 7.536.056,6 Fällen der im Jahr 2011 durchgängig TK-Versicherten (inklusive Todesfällen), lag der epidemiologischen Auswertung mit zugrunde.

### **4.2 Geschlechtsabhängige Prävalenz aller erfassten**

#### **Autoimmunerkrankungen**

Nach Prüfung sämtlicher Autoimmundiagnosen auf eindeutige Abbildung im ICD-10-Kodierungssystem konnten insgesamt 50 Erkrankungen mit autoimmuner Genese in die Auswertung aufgenommen werden. Darunter waren acht dermatologische Erkrankungen. Zudem wurden zu Validierungszwecken Psoriasis, Alopezia areata und Lichen sclerosus et atrophicus als nicht autoimmune chronisch entzündliche Dermatosen in die epidemiologischen und Assoziationsanalysen aufgenommen.

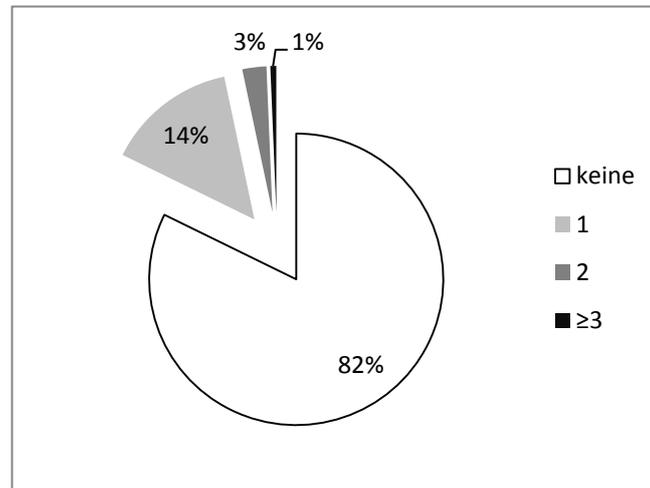
Von allen so einbezogenen und untersuchten Erkrankungen wurde in der Tabelle 2 die geschlechtsabhängige Prävalenz im Jahr 2011 gezeigt. Zur Veranschaulichung des Effekts einer Adjustierung gemäß der Standardpopulation von Deutschland im Jahr 2010 wurden die Kennzahlen sowohl für das Versichertengut der Techniker Krankenkasse, als auch adjustiert für die Bevölkerung Deutschlands aufgeführt. In dieser Arbeit wurden ausschließlich die Dermatosen diskutiert. Diese wurden in der Tabelle fett und kursiv hervorgehoben.

Tabelle 2: Prävalenz aller untersuchten Autoimmunerkrankungen und nicht autoimmune entzündliche Dermatosen 2011

Diagnose <sup>2</sup>	Prävalenz pro 1.000					
	Techniker Krankenkasse			Adjustiert <sup>1</sup>		
	männlich <sup>3</sup>	weiblich <sup>4</sup>	gesamt <sup>5</sup>	männlich <sup>3</sup>	weiblich <sup>4</sup>	gesamt <sup>5</sup>
Sarkoidose	2,62	2,54	2,58	2,73	2,78	2,75
Perniziöse Anämie	1,00	1,28	1,14	1,20	1,76	1,48
Idiopathische thrombotische Purpura	0,86	0,85	0,85	0,95	0,97	0,96
Antiphospholipidsyndrom	0,35	0,85	0,60	0,37	0,80	0,59
Autoimmune hämolytische Anämie	0,18	0,25	0,21	0,20	0,28	0,24
Kryoglobulinämie	0,03	0,04	0,03	0,03	0,05	0,04
<b><i>Dermatitis herpetiformis Duhring</i></b>	<b>0,4947</b>	<b>0,7040</b>	<b>0,5981</b>	<b>0,5395</b>	<b>0,8062</b>	<b>0,6708</b>
<b><i>Bullöses Pemphigoid</i></b>	<b>0,1458</b>	<b>0,1398</b>	<b>0,1428</b>	<b>0,1840</b>	<b>0,2489</b>	<b>0,2160</b>
<b><i>Schleimhautpemphigoid</i></b>	<b>0,0221</b>	<b>0,0296</b>	<b>0,0258</b>	<b>0,0245</b>	<b>0,0458</b>	<b>0,0349</b>
<b><i>Pemphigoid gestationis</i></b>	<b>0,0002</b>	<b>0,0598</b>	<b>0,0601</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,0469</b>	<b>0,0471</b>
<b><i>Epidermolysis bullosa acquisita</i></b>	<b>0,0116</b>	<b>0,0132</b>	<b>0,0124</b>	<b>0,0132</b>	<b>0,0160</b>	<b>0,0146</b>
<b><i>Pemphigus vulgaris</i></b>	<b>0,0911</b>	<b>0,1105</b>	<b>0,1007</b>	<b>0,1009</b>	<b>0,1355</b>	<b>0,1179</b>
<b><i>Pemphigus foliaceus</i></b>	<b>0,0116</b>	<b>0,0116</b>	<b>0,0116</b>	<b>0,0133</b>	<b>0,0151</b>	<b>0,0142</b>
<b><i>Psoriasis</i></b>	<b>34,84</b>	<b>31,52</b>	<b>33,20</b>	<b>36,93</b>	<b>35,08</b>	<b>36,02</b>
<b><i>Alopezia areata</i></b>	<b>3,36</b>	<b>6,29</b>	<b>4,81</b>	<b>3,26</b>	<b>6,41</b>	<b>4,81</b>
<b><i>Lichen sclerosus et atrophicans</i></b>	<b>1,38</b>	<b>5,26</b>	<b>3,29</b>	<b>1,45</b>	<b>6,63</b>	<b>4,00</b>
<b><i>Vitiligo</i></b>	<b>3,16</b>	<b>3,59</b>	<b>3,37</b>	<b>3,25</b>	<b>3,72</b>	<b>3,48</b>
Colitis ulcerosa	6,06	5,95	6,01	6,27	6,34	6,30
Morbus Crohn	4,19	4,96	4,57	4,20	4,85	4,52
Zöliakie	1,17	2,63	1,89	1,15	2,52	1,83
Autoimmunhepatitis	0,21	0,52	0,36	0,22	0,61	0,41
Primär biliäre Zirrhose	0,13	0,46	0,29	0,14	0,60	0,37
Multiple Sklerose	2,43	5,31	3,85	2,47	5,07	3,75
Myasthenia gravis	0,35	0,33	0,34	0,41	0,41	0,41
Guillain-Barré-Syndrom	0,39	0,27	0,33	0,43	0,33	0,38
Stiff-man-Syndrom	0,18	0,22	0,20	0,20	0,32	0,26
Hashimoto Thyreoiditis	6,50	43,55	24,79	6,66	43,69	24,89
Diabetes mellitus Typ 1	16,62	10,14	13,42	18,72	14,18	16,49
Morbus Basedow	3,14	10,51	6,77	3,44	11,72	7,52
primäre Ovarialinsuffizienz	0,00	11,43	5,64	0,00	12,60	6,20
Hypoparathyreoidismus	0,27	0,77	0,52	0,29	0,93	0,60
Morbus Addison	0,19	0,29	0,24	0,20	0,32	0,26
autoimmune polyglanduläre Insuffizienz	0,06	0,17	0,11	0,06	0,16	0,11
Sjögren Syndrom	15,97	29,51	22,65	17,79	37,50	27,49
Polymyalgia rheumatica	2,33	3,37	2,84	2,87	5,81	4,32
Sklerodermie	0,37	1,02	0,69	0,40	1,27	0,83
systemischer Lupus erythematodes	0,23	1,07	0,64	0,24	1,12	0,68
Arteriitis temporalis	0,23	0,35	0,29	0,28	0,62	0,45
Sharp-Syndrom	0,16	0,67	0,41	0,17	0,73	0,45
Dermatomyositis / Polymyositis	0,23	0,32	0,28	0,25	0,40	0,33
Panarteriitis nodosa	0,25	0,27	0,26	0,26	0,31	0,28
granulomatöse Polyangiitis	0,18	0,18	0,18	0,20	0,23	0,21
Morbus Behçet	0,10	0,13	0,11	0,10	0,12	0,11
Takayasu-Syndrom	0,03	0,05	0,04	0,03	0,06	0,05
mikroskopische Panangiitis	0,03	0,04	0,03	0,03	0,05	0,04
Goodpasture-Syndrom	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04
rheumatoide Arthritis	9,94	20,35	15,08	11,11	26,53	18,70
juvenile idiopathische Arthritis	0,70	1,10	0,90	0,68	1,03	0,85
Reiter-Syndrom	0,31	0,15	0,23	0,32	0,16	0,24
Spondylitis ankylosans	4,88	3,20	4,05	5,20	3,40	4,31
Panchondritis	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02
rheumatisches Fieber	0,86	1,49	1,17	0,91	1,74	1,32
rheumatische Chorea	0,13	0,16	0,14	0,12	0,15	0,14

1 adjustiert nach Standardpopulation in Deutschland 2010 2 ICD-10-Code siehe Abkürzungsverzeichnis 3 n(Techniker Krankenkasse)= 3.807.962; n(korr.)= 3.825.402,4 4 n(Techniker Krankenkasse)= 3.711.521; n(korr.)= 3.710.654,2 5 n(Techniker Krankenkasse)= 7.519.483; n(korr.)= 7.536.056,6

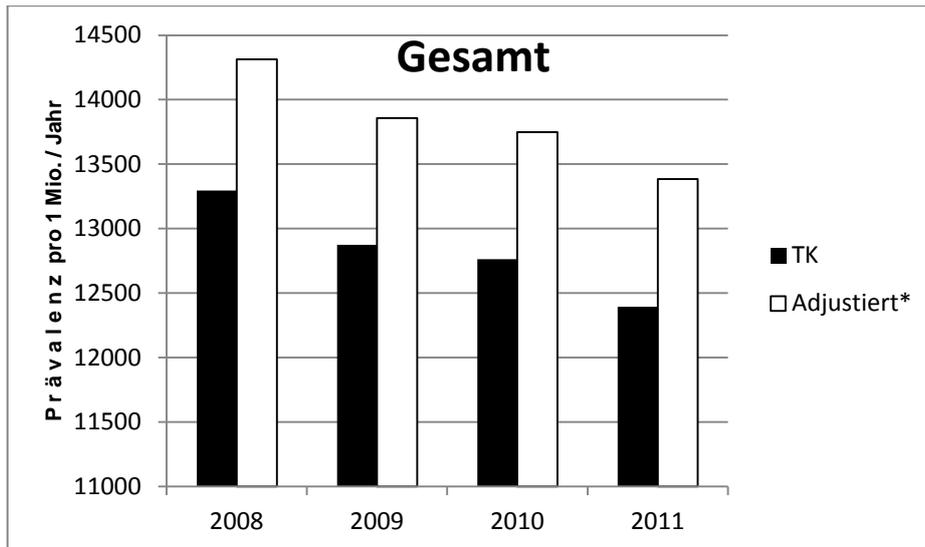
Im Jahr 2011 hatten 13% des Versichertenkollektivs der Techniker Krankenkasse (15% adjustiert nach Standardpopulation) mindestens eine Autoimmundiagnose der 50 eingeschlossenen Diagnosen. Die Relation von Männern zu Frauen betrug etwa 1:2.



*Abbildung 1: Anteil der Versicherten mit mindestens einer weiteren, zwei weiteren, drei und mehr weiteren Autoimmundiagnosen bei bereits Erkrankten; Teil 1*

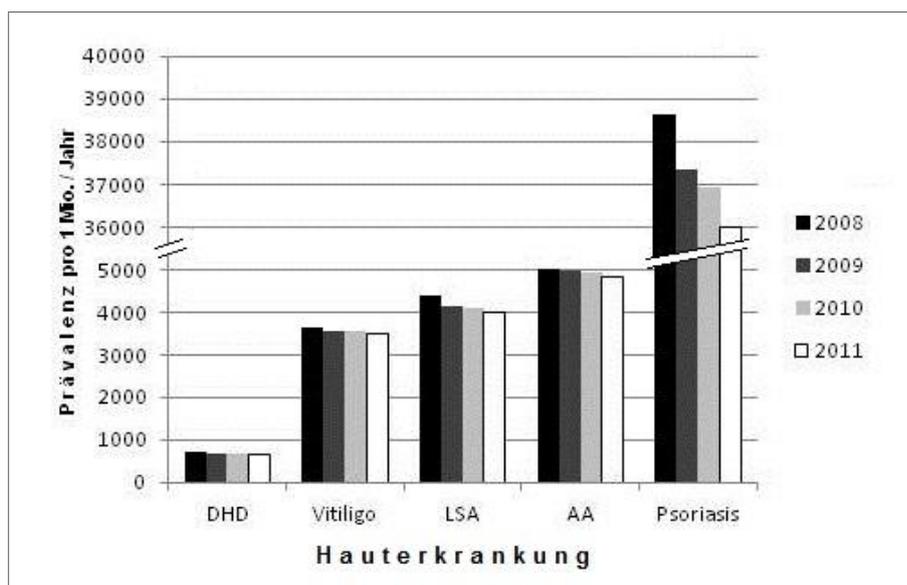
### **4.3 Prävalenz der untersuchten dermatologischen Erkrankungen**

Die Prävalenz der dermatologischen Autoimmunerkrankungen (n=8) betrug im Jahr 2011 0,6%. Wurden alle untersuchten Hauterkrankungen betrachtet (n=11), so ergab sich eine Prävalenz von 1,3%. Frauen waren Bezug nehmend auf alle untersuchten Hauterkrankungen mit einem Verhältnis von 1:1,82 (adjustiert 1:1,98) fast doppelt so häufig betroffen wie Männer. Der Prävalenz-Trend sowohl im Versichertenkollektiv der Techniker Krankenkasse, als auch der adjustierten Population von 2008 bis 2011 zeigte eine kontinuierliche Abnahme um insgesamt 6,5% (Abbildung 2). Bei Betrachtung der Mehrzahl der untersuchten Erkrankungen beziehungsweise Erkrankungsgruppen war ein Abfall der Prävalenz erkennbar (Abbildung 3 und 4).



\* adjustiert nach Standardpopulation in Deutschland 2010; TK: Techniker Krankenkasse

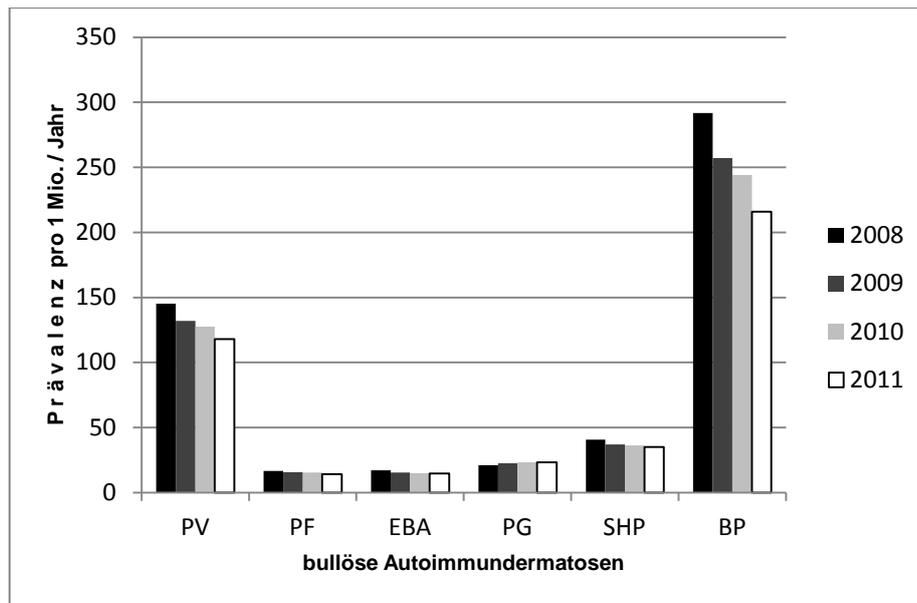
Abbildung 2: Prävalenz-Trend aller untersuchten Dermatosen



DHD: Dermatitis herpetiformis Duhring, LSA: Lichen sclerosus et atrophicans, AA: Alopecia areata

Abbildung 3: Prävalenz-Trend von entzündlichen Dermatosen und Dermatitis herpetiformis Duhring

Aufgrund ihrer geringen Häufigkeit von weniger als 0,1% der betrachteten Population, wurden die Prävalenzverläufe für Pemphigoid- und Pemphiguserkrankungen in der Abbildung 4 im Detail gezeigt. Auch hier war bei fast allen Erkrankungen ein Abfall der Prävalenz von 2008–2011 erkennbar. Keine Abnahme war bei der Epidermolysis bullosa acquisita und dem Pemphigoid gestationis zu verzeichnen.



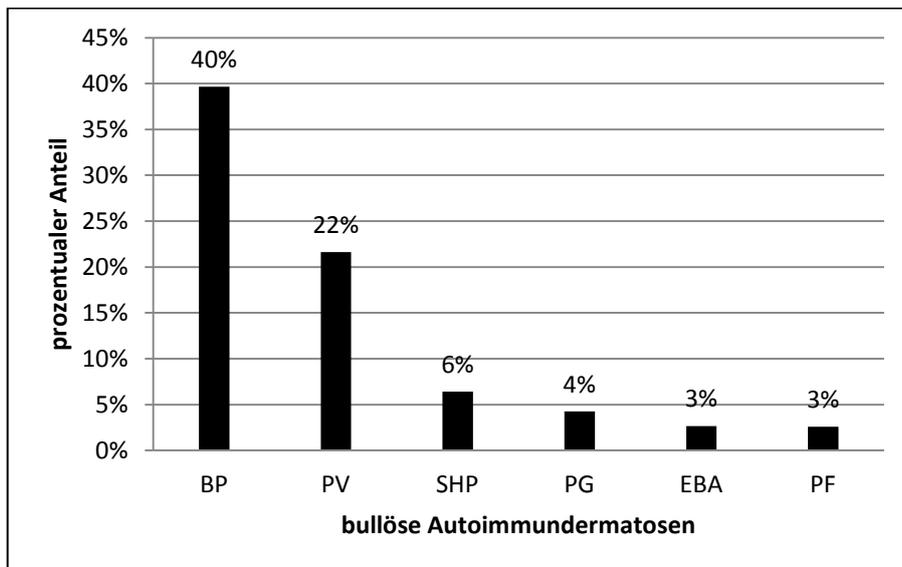
PV: Pemphigus vulgaris, PF: Pemphigus foliaceus, EBA: Epidermolysis bullosa acquisita, PG: Pemphigoid gestationis, SHP: Schleimhautpemphigoid, BP: bullöses Pemphigoid

*Abbildung 4: Prävalenztrend der bullösen Autoimmundermatosen*

Wie in Tabelle 2 gezeigt, hatte die Psoriasis im Jahr 2011 eine vergleichsweise hohe Prävalenz mit 3,3% (adjustiert: 3,6%). Frauen und Männer waren etwa gleich häufig betroffen. Es folgte die Alopecia areata mit 4,8‰. Die adjustierte geschlechtsabhängige Prävalenz betrug 6,4‰ bei Frauen und 3,2‰ bei Männern. Lichen sclerosus et atrophicus war mit 3,3‰ (adjustiert 4,0‰) die dritthäufigste Dermatose der Studie. Frauen hatten mit 6,6‰ eine höhere Prävalenz als Männer mit 1,4‰. Die Vitiligo hatte mit 3,4‰ (adjustiert 3,5‰) in 2011 die geringste Prävalenz der untersuchten Dermatosen.

Die Prävalenz der untersuchten bullösen Autoimmunerkrankungen belief sich 2011 auf insgesamt 1,1‰ (1,2‰ adjustiert). Die Prävalenz der Frauen war mit 1,4‰ höher als die der Männer mit 1,0‰. Die Diagnose Dermatitis herpetiformis Duhring mit dem ICD-10-Schlüssel L13.0 war mit einer sehr hohen Prävalenz (670/1 Mio. adjustiert) am häufigsten erfasst. Frauen waren mit 806/1 Mio. häufiger betroffen als Männer (540/1 Mio.). Das bullöse Pemphigoid hatte eine Prävalenz von 143/1 Mio. (216/1 Mio. adjustiert). Davon waren 48% Frauen (57% adjustiert). Es folgten mit absteigender Häufigkeit der Pemphigus vulgaris mit 101/1 Mio. (118/1 Mio. adjustiert), das Pemphigoid gestationis mit 60/1 Mio. (47/1 Mio. adjustiert) und das Schleimhautpemphigoid mit 26/1 Mio. (35/1 Mio. adjustiert). Die Epidermolysis bullosa acquisita und der Pemphigus foliaceus waren im Jahr 2011 mit einer Prävalenz von 12/1 Mio. (14/1 Mio. adjustiert) die seltensten der erfassten bullösen Autoimmundermatosen. Männer und Frauen waren hier gleich häufig betroffen.

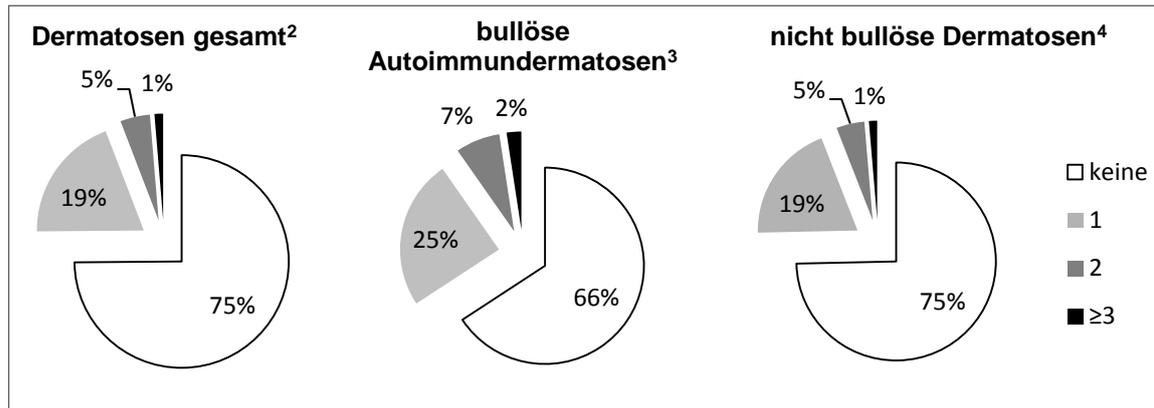
Die Prävalenz aller bullösen Autoimmundermatosen ohne Dermatitis herpetiformis Duhring beträgt 0,4‰ (0,5‰ adjustiert). Die prozentuale Verteilung wurde in Abbildung 5 dargestellt. Mit 40% war das bullöse Pemphigoid innerhalb der Gruppe am häufigsten, gefolgt vom Pemphigus vulgaris. Das Schleimhautpemphigoid, Pemphigoid gestationis, Epidermolysis bullosa acquisita und Pemphigus foliaceus machten zusammen nur 16% aller bullösen Autoimmundermatosen aus.



BP: bullöses Pemphigoid, PV: Pemphigus vulgaris, SHP: Schleimhautpemphigoid, PG: Pemphigoid gestationis, EBA: Epidermolysis bullosa acquisita, PF: Pemphigus foliaceus

*Abbildung 5: Verteilung der Autoimmundermatosen ohne Dermatitis herpetiformis Duhring im Jahr 2011*

Von allen an einer Autoimmundermatose erkrankten Versicherten, wie in Abbildung 6 gezeigt, hatten 19% noch eine weitere und 7% mehr als zwei weitere Autoimmundiagnosen. Dieser Anteil stieg in der Gruppe der bullösen Autoimmunerkrankungen an. Hier waren bei mehr als 1/3 der Versicherten mindestens eine weitere Autoimmunerkrankung als Haupt- oder Nebendiagnose verschlüsselt.



<sup>1</sup> alle im Beobachtungszeitraum von 2008-2011 durchgängig versichert mit mind. einer Autoimmundiagnose; n=903.664 <sup>2</sup> Erkrankte mit mindestens einer Dermato­se; n=73.618 <sup>3</sup> Erkrankte mit Psoriasis, Alopezia areata, Lichen sclerosus et atrophicus oder Vitiligo; n=71.265 <sup>4</sup> Erkrankte mit bullösem Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, Dermatitis herpetiformis Duhring, Schleimhautpemphigoid, Pemphigoid gestationis oder Epidermiolysis bullosa acquisita; sonstige näher bezeichnete bullöse Dermatosen (L13.8) n=2.353

*Abbildung 6: Anteil der Versicherten mit mindestens einer weiteren, zwei weiteren, drei und mehr weiteren Autoimmundiagnosen bei bereits Erkrankten<sup>1</sup>; Teil 2*

#### 4.4 Assoziationen der Dermatosen mit den untersuchten Autoimmunerkrankungen und anderen Erkrankungen

Den Assoziationsanalysen lagen die Gesamtheit der an einer Autoimmundermatose und nicht autoimmuner Dermatosen erkrankten Versicherten im Beobachtungszeitraum 01.01.2008 bis einschließlich 31.12.2011 zugrunde. Zur Berechnung der Odds-Ratio wurden die adjustierten Häufigkeiten verwendet.

Es wurden 11 Dermatosen mit 289.688 (adjustiert 323.587,19) durchgängig versicherten Betroffenen identifiziert. Das Verhältnis von Männern zu Frauen war mit 1:1,04 (adjustiert 1:1,11) ausgeglichen.

Die Tabellen 3 und 4 zeigen Assoziationen der untersuchten bullösen Autoimmundermatosen und nichtbullösen entzündlichen Dermatosen mit weiteren Autoimmunerkrankungen, die durch genaue Abbildung im ICD-10 Katalog 2011 in die Datenabfrage eingebunden werden konnten. Die Assoziationen wurden als Odds Ratio gezeigt. Diskutiert wurden nur Odds Ratios von  $\geq 1,5$  und  $\leq 0,75$ , deren Konfidenzintervall nicht die 1 einschloss. Im Anhang wurden der Vollständigkeit halber in den Tabellen 8A–10A Assoziationen aller untersuchten Autoimmunerkrankungen untereinander aufgeführt.

Tabelle 3: Assoziationen von bullösen Autoimmundermatosen zu allen untersuchten Autoimmunerkrankungen<sup>1</sup>

Diagnose <sup>2</sup>	Pemphigus vulgaris/ Pemphigus foliaceus	Pemphigus vulgaris	Pemphigus foliaceus	bullöses Pemphigoid	Schleimhautpemphigoid	Pemphigoid gestationis	Epidermolysis bullosa acquisita	Dermatitis herpetiformis Duhring
Sarkoidose	2,39	2,54	-	<b>3,23</b>	6,3	-	-	1,48
perniziöse Anämie	1,1	1,6	-	<b>0,69</b>	1,9	-	-	<b>2,06</b>
idiopathisch thrombozytopenische Purpura	0,84	0,91	-	2,25	-	-	11,13	<b>3,63</b>
Antiphospholipidsyndrom	5,87	5,9	-	<b>6,45</b>	-	-	-	6,19
autoimmun hämolytische Anämie	21,53	<b>13,29</b>	-	<b>5,67</b>	-	-	-	1,87
Kryoglobulinämie	-	-	-	-	-	-	-	-
Pemphigus vulgaris	-	-	-	-	-	-	-	-
Pemphigus foliaceus	-	-	-	-	-	-	-	-
bullöses Pemphigoid	-	-	-	-	-	-	-	-
Schleimhautpemphigoid	-	-	-	-	-	-	-	-
Pemphigoid gestationis	-	-	-	-	-	-	-	-
Epidermolysis bullosa acquisita	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatitis herpetiformis Duhring	-	-	-	-	-	-	-	-
Psoriasis	<b>1,96</b>	<b>1,67</b>	<b>4,22</b>	<b>1,87</b>	1,68	1,61	0,11	<b>2,5</b>
Alopecia areata	<b>3,47</b>	2,67	<b>10,97</b>	<b>2,26</b>	<b>10,76</b>	4,33	-	<b>2,46</b>
Lichen sclerosus et atrophicus	<b>2,89</b>	<b>3,6</b>	-	<b>2,38</b>	<b>4,1</b>	-	9,38	<b>1,8</b>
Vitiligo	1,69	1,57	2,75	<b>2,22</b>	-	1,66	1,76	1,71
Colitis ulcerosa	1,59	1,79	0,8	1,36	1,2	2,42	0,08	<b>2,03</b>
Morbus Crohn	<b>2,6</b>	2,05	9,39	1,17	1,37	-	1,57	<b>2,11</b>
Zöliakie	2,67	2,95	-	<b>9,22</b>	-	-	-	<b>15,79</b>
Autoimmunhepatitis	<b>13,21</b>	-	-	-	-	-	-	<b>4,12</b>
primär biliäre Cholangitis	0,88	1,36	-	4,5	-	-	-	4,11
multiple Sklerose	1,11	0,96	1,95	<b>2,56</b>	-	-	-	1,38
Myasthenia gravis	3,2	1,53	-	0,52	-	-	-	0,91
Guillain-Barré-Syndrom	-	-	-	2,12	-	2,72	-	1,31
Stiff-man-Syndrom	-	-	-	3,59	-	-	-	0,57
Hashimoto-Thyreoiditis	1,47	1,61	0,4	<b>1,61</b>	1,75	1,43	0,07	<b>1,5</b>
Diabetes mellitus Typ 1	0,73	0,82	-	<b>2,46</b>	0,47	1,16	0,1	<b>1,8</b>
Morbus Basedow	1,3	1,4	-	0,76	1,42	3,7	0,58	<b>1,56</b>
primäre Ovarialinsuffizienz	0,16	0,17	-	0,62	0,66	-	0,36	1,35
Hypoparathyreoidismus	0,89	0,89	-	1,33	-	-	-	1,96
Morbus Addison	-	-	-	0,93	-	-	-	0,54
autoimmune polyglanduläre Insuffizienz	-	21,65	-	-	-	-	-	-
Sjögren-Syndrom	1,36	1,31	1,9	0,94	<b>2,03</b>	0,38	0,88	1,39
Polymyalgia rheumatica	0,71	0,36	6,6	1,23	2,92	-	-	1,37
Sklerodermie systemischer erythematodes	2,49	2,5	-	<b>3,09</b>	2,51	-	-	1,64
Arteriitis temporalis	2,75	1,99	-	0,88	-	5,53	-	<b>4,71</b>
Sharp-Syndrom	-	-	-	<b>2,14</b>	-	-	-	0,64
Dermatomyositis / Polymyositis	<b>20,57</b>	<b>17,07</b>	-	<b>5,59</b>	9,22	-	-	<b>5,78</b>
Panarteriitis nodosa	-	-	-	-	-	-	-	2,78
granulomatöse Polyangiitis	1,63	1,64	-	<b>8,45</b>	<b>18,53</b>	-	-	<b>5,9</b>
Morbus Behçet	0,74	1,36	-	2,23	1,52	-	-	2,37
Takayasu-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	7,21
mikroskopische Panangiitis	-	-	-	-	-	-	-	-
Goodpasture-Syndrom	-	-	-	3,23	-	-	-	-
rheumatoide Arthritis	-	-	-	-	-	-	-	-
juvenile idiopathische Arthritis	1,41	1,41	1,4	-	<b>2,87</b>	2,63	0,11	<b>1,6</b>
Reiter-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	1,22
	-	-	-	-	-	-	-	0,59

<b>Spondylitis ankylosans</b>	1,79	1,72	2,4	1,3	1,67	-	-	1,41
<b>Panchondritis</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>rheumatisches Fieber</b>	-	-	-	<b>2,62</b>	-	7,78	-	1,88
<b>rheumatische Chorea</b>	-	-	-	1,19	-	-	-	14,26
	<b>Pemphigus vulgaris/ Pemphigus foliaceus</b>	<b>Pemphigus vulgaris</b>	<b>Pemphigus foliaceus</b>	<b>bullöses Pemphigoid</b>	<b>Schleimhautpemphigoid</b>	<b>Pemphigoid gestationis</b>	<b>Epidermolysis bullosa acquisita</b>	<b>Dermatitis herpetiformis Duhring</b>

1 alle im Beobachtungszeitraum von 2008 - 2011 durchgängig bei der Techniker Krankenkasse versichert

2 vollständiger Diagnosenamen und ICD-10-Codes sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Als signifikant zählen Odds Ratios mit einem Konfidenzintervall ohne Einschluss einer Ratio=1.

Diskutiert werden signifikante Odds Ratios  $\geq 1,5$ ,  $\leq 0,75$ . Hier fett und kursiv hervorgehoben.

Tabelle 4: Assoziationen von nichtbullösen Dermatosen zu allen untersuchten Autoimmunerkrankungen<sup>1</sup>

Diagnose <sup>2</sup>	Psoriasis	Alopezia areata	Lichen sclerosus et atrophicans	Vitiligo
Sarkoidose	<b>1,64</b>	<b>1,79</b>	<b>1,61</b>	<b>1,96</b>
perniziöse Anämie idiopathisch	<b>1,43</b>	<b>2,28</b>	<b>1,82</b>	<b>5,31</b>
thrombozytopenische Purpura	<b>1,48</b>	<b>2,09</b>	<b>1,62</b>	<b>1,84</b>
Antiphospholipidsyndrom	<b>1,5</b>	1,59	1,09	0,77
autoimmun hämolytische Anämie	1,38	1,35	1,48	1,83
Kryoglobulinämie	1,26	0,64	-	1,38
Pemphigus vulgaris	<b>1,66</b>	1,95	<b>2,95</b>	2,11
Pemphigus foliaceus	<b>4,91</b>	<b>7,29</b>	-	2,48
bullöses Pemphigoid	<b>2,14</b>	1,97	1,81	1,76
Schleimhautpemphigoid	<b>2,16</b>	<b>8,48</b>	<b>4,5</b>	-
Pemphigoid gestationis	1,29	1,88	1,2	3,08
Epidermolysis bullosa acquisita	1,16	-	1,11	-
Dermatitis herpetiformis				
Duhring	<b>2,59</b>	<b>2,5</b>	<b>1,62</b>	1,41
Psoriasis	-	<b>2,29</b>	<b>1,86</b>	<b>2,17</b>
Alopezia areata	<b>2,11</b>	-	<b>2,31</b>	<b>4,18</b>
Lichen sclerosus et atrophicans	<b>1,82</b>	<b>2,54</b>	-	<b>6,29</b>
Vitiligo	<b>2,14</b>	<b>4,74</b>	<b>6,57</b>	-
Colitis ulcerosa	<b>1,72</b>	<b>1,61</b>	<b>1,36</b>	<b>1,64</b>
Morbus Crohn	<b>1,86</b>	<b>1,7</b>	<b>1,71</b>	1,36
Zöliakie	<b>1,74</b>	<b>1,64</b>	<b>1,85</b>	<b>2,6</b>
Autoimmunhepatitis	<b>1,45</b>	1,43	<b>1,94</b>	<b>3,43</b>
primär biliäre Cholangitis	<b>1,8</b>	<b>2,45</b>	1,43	<b>2,2</b>
multiple Sklerose	<b>1,21</b>	1,11	0,81	1
Myasthenia gravis	1,19	1,04	1,13	<b>2,82</b>
Guillain-Barré-Syndrom	1,32	0,97	1,29	1,59
Stiff-man-Syndrom	<b>1,86</b>	1,28	1,05	<b>2,5</b>
Hashimoto-Thyreoiditis	<b>1,41</b>	<b>2,45</b>	<b>1,76</b>	<b>5,22</b>
Diabetes mellitus Typ 1	<b>1,55</b>	<b>1,47</b>	1,35	<b>1,94</b>
Morbus Basedow	<b>1,4</b>	<b>1,66</b>	1,26	<b>2,67</b>
primäre Ovarialinsuffizienz	1,26	<b>1,78</b>	<b>2,36</b>	<b>1,41</b>
Hypoparathyreoidismus	1,39	1,39	1,22	<b>1,67</b>
Morbus Addison	1,24	<b>2,96</b>	1,21	<b>8,8</b>
autoimmune polyglanduläre Insuffizienz	1,37	<b>10,64</b>	1,31	<b>31,48</b>
Sjögren-Syndrom	<b>1,48</b>	<b>1,73</b>	<b>1,55</b>	<b>1,53</b>
Polymyalgia rheumatica	<b>1,64</b>	<b>1,51</b>	<b>1,45</b>	<b>1,79</b>
Sklerodermie	<b>1,94</b>	<b>2,7</b>	<b>4,96</b>	<b>3,26</b>
systemischer Lupus erythematodes	<b>1,79</b>	<b>2,93</b>	1,29	<b>2,2</b>
Arteriitis temporalis	<b>1,4</b>	1,72	1,46	<b>3,77</b>
Sharp-Syndrom	<b>2,31</b>	<b>2,7</b>	1,47	<b>1,94</b>
Dermatomyositis / Polymyositis	<b>1,8</b>	1,22	1,53	1,17
Panarteriitis nodosa	1,23	1,5	<b>2,1</b>	2,16
granulomatöse Polyangiitis	1,13	1,04	0,52	0,36
Morbus Behçet	<b>1,94</b>	0,84	<b>4,1</b>	1,32
Takayasu-Syndrom	1,08	1,82	0,32	1,14
mikroskopische Panangiitis	1,32	1,58	2,89	2,58
Goodpasture-Syndrom	<b>1,88</b>	0,91	<b>4,88</b>	-
rheumatoide Arthritis	<b>3,02</b>	<b>1,65</b>	1,26	<b>1,71</b>
juvenile idiopatische Arthritis	<b>3,82</b>	<b>1,61</b>	<b>1,95</b>	<b>2,75</b>
Reiter-Syndrom	<b>3,41</b>	<b>2,34</b>	1,15	1,62

<b>Spondylitis ankylosans</b>	<b>2,52</b>	<b>1,47</b>	1,22	<b>1,83</b>
<b>Panchondritis</b>	1,41	2,51	2,8	-
<b>rheumatisches Fieber</b>	<b>2,33</b>	<b>1,76</b>	1,21	1,4
<b>rheumatische Chorea</b>	1,29	1,04	0,75	0,73
	<b>Psoriasis</b>	<b>Alopezia areata</b>	<b>Lichen sclerosus et atrphicus</b>	<b>Vitiligo</b>

1 alle im Beobachtungszeitraum von 2008 - 2011 durchgängig bei der Techniker Krankenkasse versichert  
2 vollständiger Diagnosenname und ICD-10-Code sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.  
Als signifikant zählen Odds Ratios mit einem Konfidenzintervall ohne Einschluss einer Ratio=1.  
Diskutiert werden signifikante Odds Ratios  $\geq 1,5$ ,  $\leq 0,75$ . Hier fett und kursiv hervorgehoben.

In den Tabellen 5 und 6 wurden Zusammenhänge der bullösen Autoimmundermatosen und nichtbullösen entzündlichen Dermatosen mit weiteren Autoimmunerkrankungen mit neurologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrinologischen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie bösartigen Neubildungen mittels Odds Ratios aufgezeigt. Die gezeigten Assoziationen galten zum einen als statistisch signifikant, da die Odds Ratio mit  $\geq 1,5$  als relevant eingestuft wurde und das Konfidenzintervall den Wert 1 nicht mit einbezog. Zum anderen wurden in der Literatur als assoziiert diskutierte Erkrankungen auch ohne Erfüllung erstgenannter Kriterien gezeigt. Weiter wurde angegeben, in wieviel Prozent der Fälle die Diagnose der Autoimmundermatose vor der der Komorbidität bestand.

*Tabelle 5: Assoziationen von bullösen Autoimmundermatosen und Erkrankungen mit den ICD-10-Codes C<sup>1</sup>, E<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> und I<sup>4</sup> sowie deren zeitliche Abfolge<sup>5</sup>*

Erkrankungsgruppe	ICD <sup>6</sup>	Lokalisation/Bezeichnung	Odds Ratio (99% CI) <sup>7</sup>	Betroffene (n) <sup>8</sup>	% AD vor Komorb.
<b>Dermatitis herpetiformis Duhring (Fälle = 4.437,2 ; Kontrollen = 26.595,5)</b>					
<b>Bösartige Neubildungen</b>	C40-C41	Knochen und Gelenkknorpel	4,84 (2,13 - 11,01)	zu wenig Daten	
	C43-C44	Haut	1,60 (1,39 - 1,84)	160,4	41%
	C03	Zahnfleisch	21,57 (2,66 - 174,98)	zu wenig Daten	
	C09	Tonsillen	4,33 (1,21 - 15,53)	zu wenig Daten	
	C32	Larynx	4,33 (1,42 - 13,21)	zu wenig Daten	
	C64-C68	Harnorgane	1,62 (1,14 - 2,31)	13,6	49%
	C81-C96	Hämatologische	1,60 (1,27 - 2,01)	46	39%
<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E10	Diabetes mellitus Typ 1	1,80 (1,45 - 2,23)	65	35%
	E10-E14	Diabetes mellitus	1,67 (1,53 - 1,83)	195,7	41%
	E51	Thiaminmangel	4,37 (1,30 - 14,67)	zu wenig Daten	
	E53	Vitamin-B-Komplex-Mangel	1,65 (1,18 - 2,31)	34,9	49%
	E55	Vitamin-D-Mangel	1,73 (1,20 - 2,49)	34,1	75%
	E73	Laktoseintoleranz	1,74 (1,30 - 2,33)	38,1	43%
	<b>Neurologische Erkrankungen</b>	G11+G12	Hereditäre Ataxie und spinale Muskelatrophie	2,14 (1,12 - 4,08)	zu wenig Daten
G20-G32		degenerative Erkrankungen ZNS	1,63 (1,42 - 1,88)	zu wenig Daten	
G60-G62		Neuropathie ohne diab. NP	2,00 (1,70 - 2,35)	115,8	46%
G30		Alzheimer	1,77 (1,32 - 2,38)	47,9	48%
G47		Schlafstörungen	1,69 (1,51 - 1,89)	262,1	49%
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I10-I13	Hypertonie	2,00 (1,83 - 2,19)	318,7	47%

I20-I25	ischämische Herzerkrankungen	1,62 (1,47 - 1,77)	217,5	53%
I60-I69	zerebrovaskuläre Erkrankungen	1,53 (1,38 - 1,69)	187,6	40%
I44-I49	Herzrhythmusstörungen	1,66 (1,52 - 1,81)	470,3	49%
I70-I79	Erkrankungen arterieller Blutgefäße	1,55 (1,40 - 1,72)	307,6	53%

**Bullöses Pemphigoid (Fälle = 1742,5; Kontrollen = 10141,1)**

<b>Bösartige Neubildungen</b>	C50	Brust	0,99 (0,71 - 1,38)		
	C18-C21	Darm	1,27 (0,89 - 1,82)		
	C61	Prostata	0,70 (0,06 - 8,79)		
	C33-C34	Lunge	1,20 (0,60 - 2,39)		
	C67	Harnblase	1,36 (0,85 - 2,20)		
	C81-C96	Hämatologisch	2,65 (1,98 - 3,56)	22,0	51%
	C43-C44	Haut	1,03 (0,84 - 1,25)		
	C16	Magen	1,62 (0,70 - 3,75)		
	C25	Bauchspeicheldrüse	0,54 (0,13 - 2,29)		
	C64	Niere	-		
	Σ	1,33 (1,15 - 1,54)			

<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E10-E14	Diabetes mellitus	2,20 (1,92 - 2,53)	120	35%
		Diabetes mellitus ohne			
	E11-E14	Diabetes mellitus Typ 1	1,81 (1,58 - 2,08)	75,8	31%
	E10	Diabetes mellitus Typ 1	2,46 (2,15 - 2,82)	44,2	41%
	E65-E68	Adipositas	2,97 (2,49 - 3,54)	92,3	41%

<b>Neurologische Erkrankungen</b>	G122	Amyotrophe Lateralsklerose degenerative Erkrankungen	7,90 (1,48 - 42,18)	3	60%
	G20-G32	Erkrankungen	3,63 (3,08 - 4,27)	74,2	40%
	G20	Parkinson	2,70 (2,04 - 3,58)	27,9	45%
	G30	Alzheimer	2,11 (1,63 - 2,74)	44,5	36%
	G40	Epilepsie	2,18 (1,59 - 2,99)	38,8	35%
		Neuropathie ohne diab.			
	G60-G62	NP	2,18 (1,62 - 2,95)	62,9	37%

<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I10-I13	Hypertonie	1,81 (1,55 - 2,11)	108,7	23%
	I20-I25	ischämische Herzerkrankungen	1,83 (1,59 - 2,55)	117,2	45%
	I26	Lungenembolie	1,75 (1,20 - 2,55)	21,4	38%
	I60-I69	zerebrovaskuläre Erkrankungen	2,23 (1,94 - 2,55)	121,9	36%
	I63	Hirnfarkt	1,82 (1,45 - 2,28)	40,4	27%

**Pemphigus vulgaris (Fälle = 859,6; Kontrollen = 5141,9)**

<b>Bösartige Neubildungen</b>	C18-C21	Darm	2,48 (1,64 - 3,75)	5,4	79%
	C81-C96	Hämatologische	1,77 (1,06 - 2,06)	3,9	29%
	C15-C26	Verdauungsorgane	3,69 (2,57 - 5,32)	5,4	79%

<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E00-E07	Schilddrüsenerkrankungen	1,72 (1,41 - 2,08)	30,9	56%
---	---------	--------------------------	--------------------	------	-----

<b>Neurologische Erkrankungen</b>	G30	Alzheimer	2,24 (1,21 - 4,17)	4,6	56%
	G40	Epilepsie	1,80 (1,04 - 3,11)	8,2	67%

<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I10-I13	Hypertonie	1,65 (1,33 - 2,04)	39,9	41%
	I71	Aortenaneurysma	2,06 (1,11 - 3,80)	3,4	33%

**Pemphigus foliaceus (Fälle = 103,4 ; Kontrollen = 588,1)**

<b>Bösartige Neubildungen</b>	C81-C96	Hämatologische	1,68 (0,48 - 4,78)	zu wenig Daten	
	C44	Haut (ohne Melanom)	2,74 (1,22 - 6,15)	8,6	33%

<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	keine auffälligen Assoziationen				
---	---------------------------------	--	--	--	--

<b>Neurologische Erkrankungen</b>	G53.0	Neuralgie nach Zoster	11,79 (1,28 - 108,25)	zu wenig Daten	
-----------------------------------	-------	-----------------------	-----------------------	----------------	--

<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I10-I13	Hypertonie	2,23 (1,10 - 4,52)	5,6	42%
------------------------------------	---------	------------	--------------------	-----	-----

Schleimhautpemphigoid (Fälle = 251,4 ; Kontrollen = 1386,3)					
<b>Bösartige Neubildungen</b>	C43-C44	Haut	1,97 (1,21 - 3,22)	14,9	36%
<b>endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E00-E07	Schilddrüsenerkrankungen	1,83 (1,27 - 3,22)	5,4	48%
	E53	Vitamin-B-Mangel	16,12 (3,02 - 86,21)	6,6	48%
<b>Neurologische Erkrankungen</b>			keine Auffälligen Assoziationen		
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I12	Hypertensive Nierenkrankheit	3,56 (1,17 - 10,81) }	zu wenig Daten	
	I15	Sekundäre Hypertonie (mit Renovaskulärer Hyp. Am häufigsten)	2,37 (1,04 - 5,42) }	13,5	28%
	I25	Chronische ischämische Herzkrankheit	2,00 (1,35 - 2,96)	27,1	39%
	I44-I49	Herzrhythmusstörungen	1,77 (1,24 - 2,54)	39,2	37%
Pemphigoid Gestationis (Fälle = 126,1 ; Kontrollen = 932,8)					
<b>Bösartige Neubildungen</b>			keine Auffälligen Assoziationen		
<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E00-E07	Schilddrüsenerkrankungen	1,32 (0,81 - 2,17)	zu wenig Daten	
	E11-E14	Diabetes mellitus ohne Diabetes mellitus Typ 1	1,08 (0,26 - 4,55)	zu wenig Daten	
	E65-E68	Adipositas	1,10 (0,51 - 2,39)	zu wenig Daten	
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	G20-G32	degenerative Erkrankungen ZNS	0,98 (0,11 - 8,86)	zu wenig Daten	
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I10-I13	Hypertonie	1,13 (0,49 - 2,60)	zu wenig Daten	
Epidermolysis bullosa acquisita (Fälle = 105,8 ; Kontrollen = 606,1)					
<b>Bösartige Neubildungen</b>	C81-C96	Hämatologische	3,67 (1,16 - 11,66)	zu wenig Daten	
<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>			keine Auffälligen Assoziationen		
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	G30	Alzheimer	6,17 (1,29 - 29,59)	zu wenig Daten	
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I10-I13	Hypertonie	2,83 (1,33 - 6,00)	zu wenig Daten	
	I20-I25	ischämische Herzerkrankungen	2,36 (1,33 - 4,20)	9,9	23%
	I60-I69	zerebrovaskuläre Erkrankungen	2,50 (1,35 - 4,64)	13	30%

<sup>1</sup> C00 - C97: bösartige Neubildungen

<sup>2</sup> E00 - E90: endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten

<sup>3</sup> G00 - G99: neurologische Erkrankungen

<sup>4</sup> I00 - I99: Herz-Kreislauf-Erkrankungen

<sup>5</sup> Ausschluss aller Fälle in den ersten 4 Quartalen des Beobachtungszeitraums zur eindeutigen zeitlichen Diskriminierung zwei aufeinanderfolgender Erkrankungen

<sup>6</sup> gemäß des ICD - 10 - GM 2012

<sup>7</sup> angepasst für Alter und Geschlecht

<sup>8</sup> n entspricht der Fallzahl im gesamten Beobachtungszeitraum 2008 - 2011 abzüglich der Fälle in den ersten 4 Quartalen (2008)

AD: Autoimmundiagnose, CI: Konfidenzintervall, ICD: International Classification of Diseases

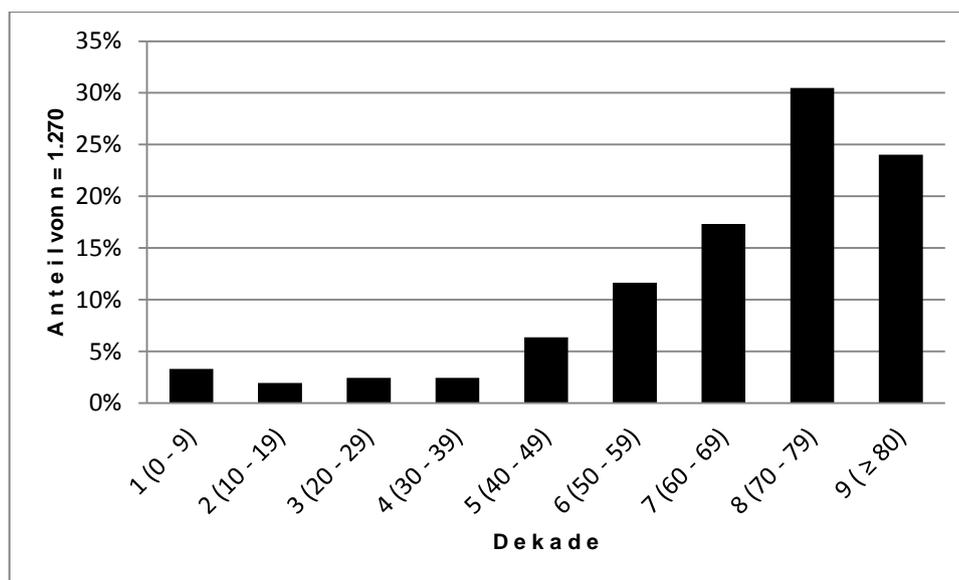
Nicht signifikante Ergebnisse sind kursiv und grau geschrieben.

Im Folgenden wurde das Fallkollektiv jeder bullösen Autoimmundermatose charakterisiert und die Stärke der Kontrollgruppe angegeben. Hinsichtlich assoziierter Komorbiditäten aus den Tabellen 3, 4 und 5 wurden die Erkrankungen im Einzelnen besprochen.

## **Bullöses Pemphigoid**

Die Gruppe der Erkrankten hatte adjustiert eine Anzahl von 1.742,5. Das Verhältnis von Frauen zu Männern ergab 1:1,17. Die Kontrollgruppe hatte eine Größe von 10.141,1.

Zu beobachten war, dass ab der 5. Lebensdekade (40-49 Jahre) die Zahl der Fälle kontinuierlich anstieg. Der Häufigkeitsgipfel lag mit 30% der Betroffenen zwischen 70 und 79 Jahren, siehe Abbildung 7. Das Durchschnittsalter betrug 65,2 Jahre ( $\pm 19,8$ ).



*Abbildung 7: Altersverteilung des bullösen Pemphigoids*

Das bullöse Pemphigoid trat gehäuft zusammen auf mit Sarkoidose (OR 3,23; 99%CI 1,85-5,65), mit dem autoimmunen polyglandulären Syndrom (6,45; 1,62-25,62) und der autoimmunen hämolytischen Anämie (5,67; 1,46-22,06). Korellierte Hauterkrankungen waren Psoriasis (1,87; 1,46-2,39), Alopezia areata (2,26; 1,53-3,34), Lichen sclerosus et atrophicans (2,38; 1,70-3,34) und die Vitiligo (2,22; 1,39-3,54). Des Weiteren wurden gehäuft Fälle mit glutensensitiver Enteropathie (9,22; 3,84-22,12), multipler Sklerose (2,56; 1,67-3,94), Hashimoto-Thyreoiditis (1,61; 1,36-1,91), Sklerodermie (3,09; 1,57-6,06), Arteriitis temporalis (2,14; 1,23-3,72), Sharp-Syndrom (5,59; 2,71-11,54), Panarteriitis nodosa (8,45; 1,68-42,47) sowie rheumatischem Fieber (2,62; 1,51-4,55) gefunden. Diabetes mellitus Typ 1 (2,46; 2,15-2,82) wurde in 41% der Fälle nach dem bullösen Pemphigoid diagnostiziert.

Des Weiteren gab es gehäuft eine Diagnose der bösartigen Neubildungen des Blutes (2,65; 1,98 - 3,56), welche in 51% der Fälle der Diagnose bullöses Pemphigoid folgten.

Im Formenkreis der endokrinologischen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde das bullöse Pemphigoid gehäuft zusammen mit Schilddrüsenerkrankungen (1,3; 1,17-

1,53), Diabetes mellitus (2,20; 1,92-2,53) gefunden, wobei die Odds Ratio für den Diabetes mellitus ohne Diabetes mellitus Typ 1 1,81 (99% CI: 1,58-2,08) betrug. Auch Adipositas (2,97; 2,49-3,54) war mit dem bullösen Pemphigoid assoziiert. Bezogen auf den zeitlichen Verlauf der Komorbiditäten war ersichtlich, dass die Diagnose des bullösen Pemphigoids allen Erkrankungen dieser Gruppe vorausging. Bei Schilddrüsenerkrankungen traf es in 35% und beim Diabetes mellitus (Typ 1 ausgenommen) in 31% der Fälle zu. Adipositas wurde bei 41% der Betroffenen nach dem bullösen Pemphigoid diagnostiziert.

Bei den neurologischen Erkrankungen fielen starke Zusammenhänge mit amyotropher Lateralsklerose (7,90; 1,48-42,18), Morbus Parkinson (2,70; 2,04-3,58), Morbus Alzheimer (2,11; 1,63-2,74), Epilepsie (2,18; 1,59-2,99) sowie Neuropathie (ohne diabetischen Neuropathie) auf (2,18; 1,62-2,95). Das bullöse Pemphigoid ging in 60% der Fälle der amyotrophen Lateralsklerose, dem Morbus Parkinson in 45%, der Alzheimer-Krankheit in 36%, Epilepsie in 35% und einer Neuropathie in 37% der Fälle voraus.

Bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen war das bullöse Pemphigoid häufig gepaart mit Hypertonie (1,81; 1,55-2,11), ischämischen Herzerkrankungen (1,83; 1,59-2,55), Lungenembolie (1,75; 1,20-2,55) und zerebrovaskulären Erkrankungen (2,23; 1,94-2,55) mit Hirninfarkt (1,82; 1,45-2,28). Alle Komorbiditäten wurden am häufigsten vor dem bullösen Pemphigoid diagnostiziert. So ging die bullöse Pemphigoid-Diagnose der Hypertonie in nur 23%, ischämischen Herzerkrankungen in 45%, einer Lungenembolie in 38% und zerebro-vaskulären Erkrankungen in 36% der Fälle voraus, wobei der Hirninfarkt bei nur 27% der Fälle der Diagnose des bullösen Pemphigoids zeitlich folgte.

### ***Schleimhautpemphigoid***

Die Gruppe der Erkrankten hatte eine Gruppengröße von n=251,4. Frauen waren 1,9-mal häufiger betroffen als Männer. Die Kontrollgruppe für die Erkrankung umfasste n=1386,3.

Die Prävalenz des Schleimhautpemphigoids nahm mit dem Alter zu und war in der Gruppe der 70-79-jährigen mit einem Anteil von 26% am höchsten. Eine erste Häufung sah man in der ersten Lebensdekade mit 0–9 Jahren, Abbildung 8. Das Durchschnittsalter der Ersterkrankung betrug 58,3 Jahre ( $\pm$  19,4).

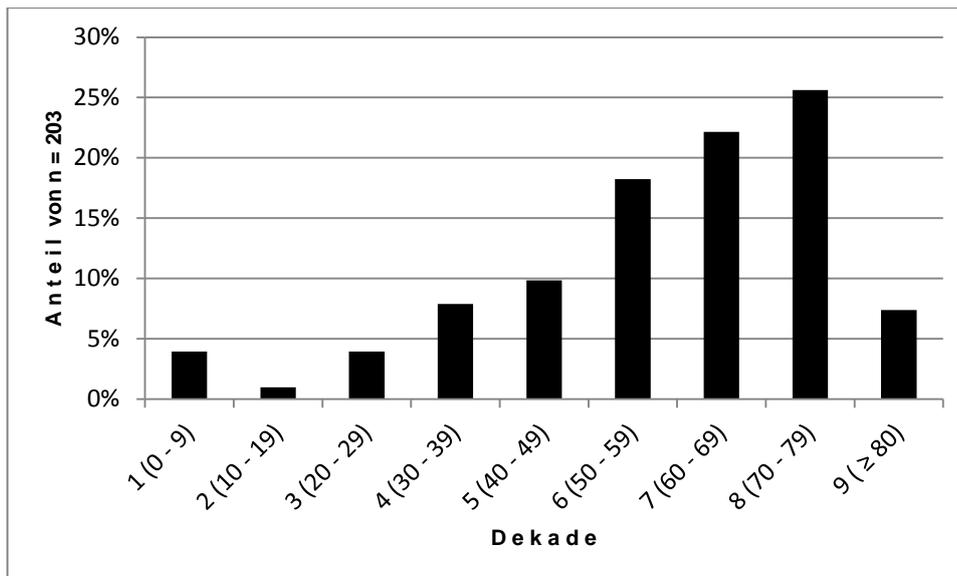


Abbildung 8: Altersverteilung des Schleimhautpemphigoids

Das Schleimhautpemphigoid trat gehäuft auf mit rheumatoider Arthritis (OR 2,87; 99%CI 1,49-5,52), Panarteriitis nodosa (18,53; 1,74-196,74), dem Sjögren-Syndrom (2,03; 1,16-3,54), Alopecia areata (10,76; 3,50-33,07) sowie Lichen sclerosus et atrophicus (4,10; 1,40-11,99).

Zusätzlich bestanden Koinkidenzen zu Malignomen der Haut (1,97; 1,21–3,22) mit nicht signifikanter Assoziation zum bösartigen Melanom (1,89; 0,61-5,81), wohingegen Erkrankungen der Gruppe „Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“, worunter das Basalzellkarzinom und Malignome der Schweiß- und Talgdrüsen subsummiert waren, signifikant assoziiert vorkamen (1,93; 1,14-3,26). Darüber hinaus traten Schilddrüsenerkrankungen nicht autoimmuner Genese (1,83; 1,27–3,22) und Vitamin-B-Mangel (16,12; 3,02–86,21) häufig zusammen mit einem Schleimhautpemphigoid auf. In 36% der Fälle ging das Schleimhautpemphigoid den Hautmalignomen voraus. Den Schilddrüsenerkrankungen und Vitamin-B-Mangel ging das Schleimhautpemphigoid in 48% der Fälle voraus.

Aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen konnten gehäuft renovaskuläre Hypertonie (2,37; 1,04–5,42), chronische ischämische Herzkrankheit (2,00; 1,35–2,96) und Herzrhythmusstörungen beobachtet werden (1,77; 1,24–2,54). Die Diagnose des Schleimhautpemphigoids ging der sekundären Hypertonie (mit renovaskulärer Hypertonie am häufigsten) in 28%, der chronischen ischämischen Herzkrankheit in 39% und Herzrhythmusstörungen zu 37% voraus.

### ***Pemphigoid gestationis***

Die Gruppe der erkrankten Frauen hatte eine Fallzahl von 126,1, sodass sich eine Kontrollgruppe mit einer Fallzahl von 932,8 ergab.

Die meisten Frauen (59%) mit der Diagnose Pemphigoid gestationis waren zwischen 30 und 39 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 16, die älteste 63 Jahre alt, Abbildung 9. Das Durchschnittsalter lag bei 33,2 Jahren ( $\pm 17,4$ ).

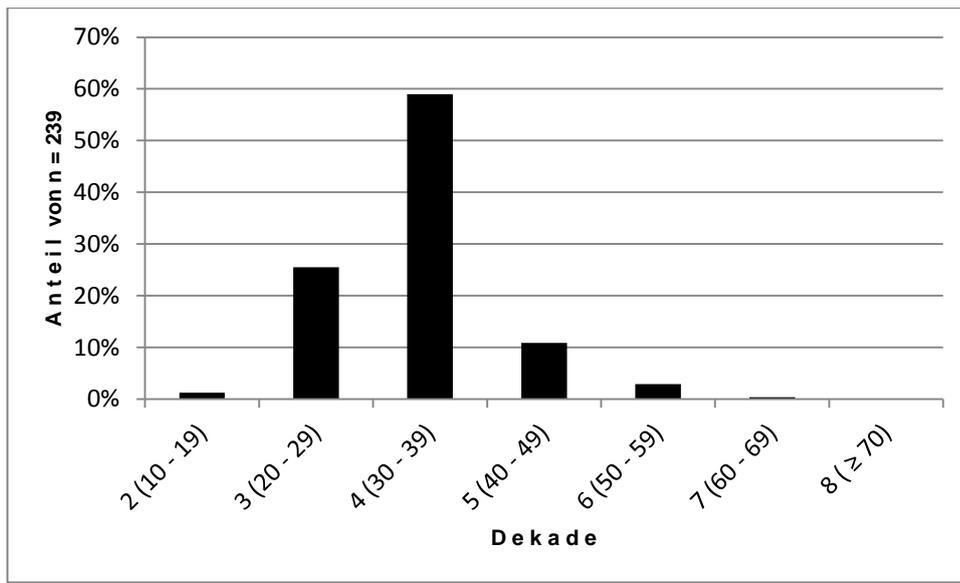


Abbildung 9: Altersverteilung des Pemphigoid gestationis

Das Pemphigoid gestationis war mit keiner weiteren Autoimmunerkrankung assoziiert. Auch in der Gruppe der Malignome, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen ließ sich keine signifikante Häufung finden.

### ***Epidermolysis bullosa acquisita***

In der Gruppe der Erkrankten waren 105,8 Fälle einbezogen. Frauen waren etwas häufiger betroffen als Männer. Es ergab sich eine Kontrollgruppe mit 606,1 Fällen.

In der Abbildung 10 ist zu erkennen, dass die Epidermolysis bullosa acquisita mit zwei Häufigkeitsgipfeln diagnostiziert wurde. Der erste Gipfel war mit 8% der Betroffenen in den ersten zehn Lebensjahren zu verzeichnen, der zweite mit 29% zwischen 60 und 69 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 53,3 Jahren ( $\pm 21,0$ ).

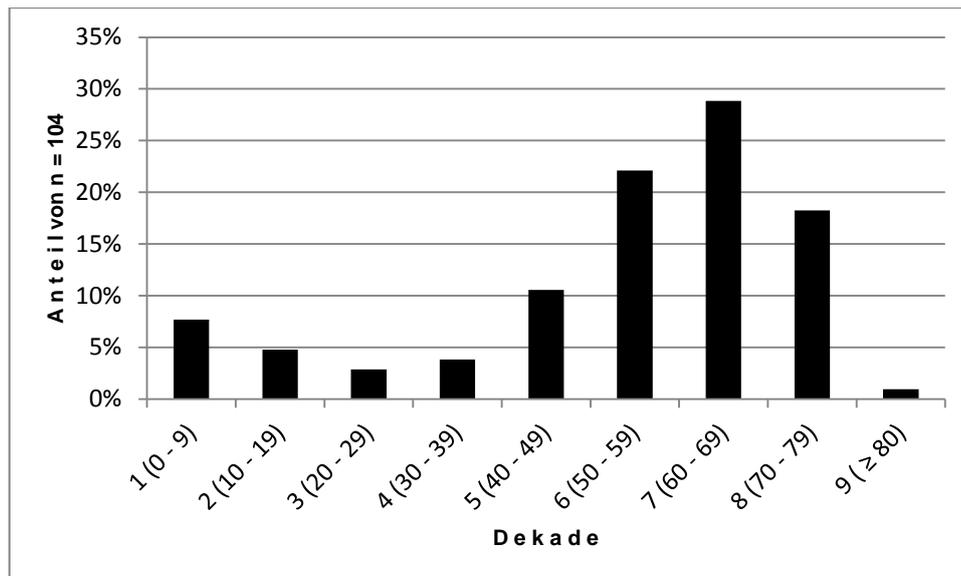


Abbildung 10: Altersverteilung der Epidermolysis bullosa acquisita

Epidermolysis bullosa acquisita konnte mit keiner weiteren Autoimmunerkrankung in Zusammenhang gebracht werden.

Auffällig häufig waren hämatologische Malignome assoziiert (OR 3,67; 99%CI 1,16-11,66). In der Gruppe der neurologischen Erkrankungen konnte eine starke Korrelation zum Morbus Alzheimer gefunden werden (6,17; 1,29-29,59). Sehr häufig trat die Epidermolysis bullosa acquisita zusammen mit arterieller Hypertonie (2,83; 1,33-6,00), ischämischen Herzerkrankungen (2,36; 1,33-4,20) und zerebro-vaskulären Erkrankungen auf (2,50; 1,35-4,64), wobei ischämische Herzerkrankungen in 23% und zerebrovaskuläre Erkrankungen in 30% der Fälle nach der Epidermolysis bullosa acquisita kodiert wurden.

### ***Dermatitis herpetiformis Duhring***

Die Gruppengröße der Versicherten mit dem Diagnoseschlüssel L13.0 betrug n=4.437,2. Die Relation von Männern zu Frauen ist 1:1,44. Es ergab sich eine Kontrollgruppe mit n=26.595,5.

Die Altersverteilung, wie in Abbildung 11 illustriert, wies mit 17% der Betroffenen einen Häufigkeitsgipfel in der 5. Lebensdekade (40-49 Jahre) auf. Insgesamt war aber in allen Altersgruppen die Dermatitis herpetiformis Duhring gleichmäßig häufig als Haupt- oder Nebendiagnose verschlüsselt. Das Durchschnittsalter war 46,3 Jahre ( $\pm$  22,0).

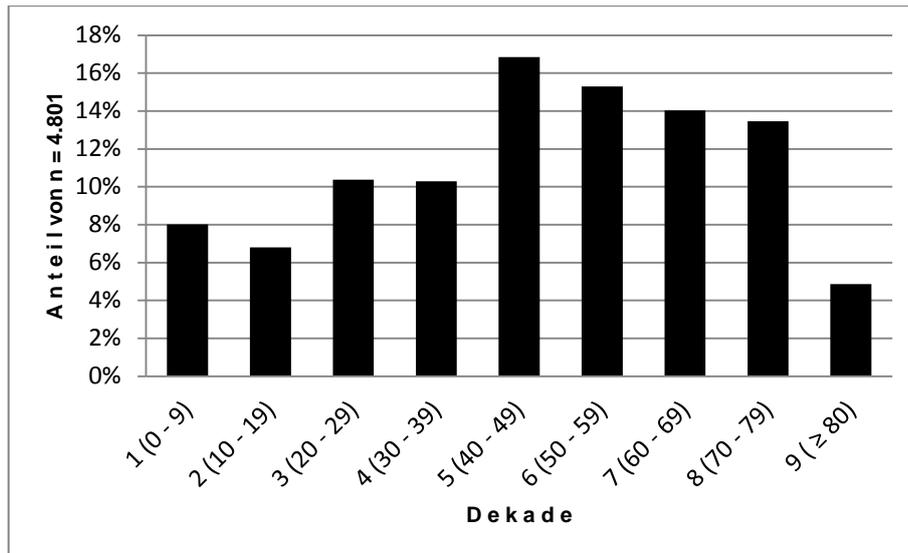


Abbildung 11: Altersverteilung der Dermatitis herpetiformis Duhring

Die Dermatitis herpetiformis Duhring trat gehäuft zusammen auf mit perniziöser Anämie (2,06; 1,13-3,73), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (3,63; 1,82-7,23), Psoriasis (2,50; 2,14-2,91), Alopezia areata (2,46; 1,61-3,76), Lichen sclerosus et atrophicus (1,80; 1,15-2,82), Colitis ulcerosa (2,03; 1,42-2,91), Morbus Crohn (2,11; 1,33-3,36), Autoimmunhepatitis (4,12; 1,29-13,14), systemischem Lupus erythematodes (4,71; 2,04-10,90), Sharp-Syndrom (5,78; 1,67-19,99), Panarteriitis nodosa (5,90; 1,52-22,82), rheumatoider Arthritis (1,60; 1,31-1,97). Der Diabetes mellitus Typ 1 (1,80; 1,45-2,23) wurde in 35% der Fälle nach der Dermatitis herpetiformis Duhring diagnostiziert.

Zusätzlich gab es gehäuft Krankheitsverläufe mit Malignomen der Knochen und Gelenkknorpel (4,84; 2,13-11,01) und auch bösartigen Neubildungen des hämatologischen Systems (1,60; 1,27-2,01). Eine signifikante Assoziation bestand auch zu Erkrankungen der Gruppe „sonstige bösartige Neubildungen der Haut“ mit Basalzellkarzinomen und Malignomen der Schweiß- und Talgdrüsen (1,63; 1,40-1,90). Bei 41% der Erkrankten ging die Diagnose Dermatitis herpetiformis Duhring dem Malignomen der Haut und bei 39% den Malignomen des hämatologischen Systems voraus.

In der Gruppe der Stoffwechselerkrankungen fiel eine Assoziation zum Diabetes mellitus, insbesondere Typ 1 auf (1,80; 1,45-2,23). Zudem konnte bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring häufig eine Laktoseintoleranz diagnostiziert werden (1,74; 1,30-2,33). 44% der Betroffenen waren vor dem Diabetes mellitus (ohne Typ 1) mit Dermatitis herpetiformis Duhring diagnostiziert. In 43% der Fälle ging die Diagnose der Laktoseintoleranz voraus.

In der Gruppe der neurologischen Erkrankungen fand sich die Dermatitis herpetiformis Duhring im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (1,63; 1,42-1,88), Neuropathien ohne diabetische Neuropathie (2,00; 1,70-2,35), Morbus Alzheimer (1,77; 1,32-2,38) und Schlafstörungen (1,69; 1,51-1,89). Dermatitis herpetiformis Duhring ging in 59% der Fälle den degenerativen Erkrankungen, in 46% der Neuropathie und der Alzheimer-Krankheit in 48% voraus. Schlafstörungen folgten der Diagnose Dermatitis herpetiformis Duhring bei 49% der Betroffenen.

Auffällig häufig traten zudem Hypertonie (2,00; 1,83-2,19), ischämische Herzerkrankungen (1,62; 1,47-1,77), zerebro-vaskuläre Erkrankungen (1,53; 1,38-1,69), Herzrhythmusstörungen (1,66; 1,52-1,81) sowie Erkrankungen arterieller Blutgefäße mit dem ICD-10-Code I70–I79 (OR 1,55; 1,40–1,72) auf. Die Diagnose Dermatitis herpetiformis Duhring ging die der Hypertonie in 47% der Fälle, ischämischen Herzerkrankungen in 53%, zerebrovaskulären Erkrankungen in 40%, Herzrhythmusstörungen in 49% und den Erkrankungen arterieller Blutgefäße in 53% der Fälle voraus.

### ***Pemphigus vulgaris***

Die Gruppe der Erkrankten umfasste insgesamt 859,6 Dokumentationen. Frauen waren 1,1-mal häufiger betroffen als Männer. Es wurden 5.141,9 Kontrollen eingeschlossen. Die Prävalenz des Pemphigus vulgaris war in der 5. bis 8. Lebensdekade mit 14% und 19% aller Betroffenen am größten (Abbildung 12). Das Durchschnittsalter betrug 50,3 Jahre ( $\pm 23,3$ ).

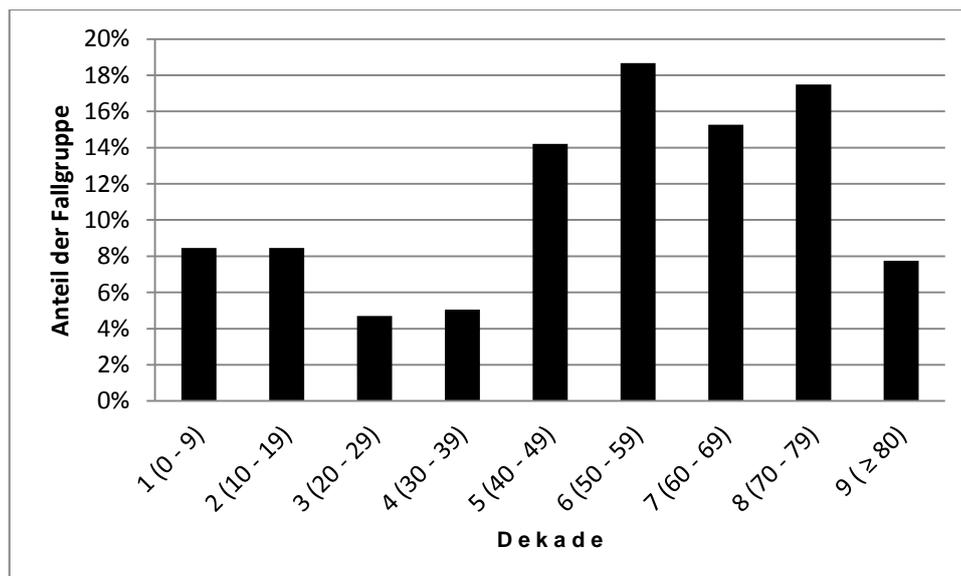


Abbildung 12: Altersverteilung des Pemphigus vulgaris

Pemphigus vulgaris trat gehäuft auf mit autoimmuner hämolytischer Anämie (OR: 13,29; 99%CI: 1,55-113,68), Psoriasis (1,67; 1,15-2,44), Lichen sclerosus et atrophicans (3,60; 1,63-7,96) und dem Sharp-Syndrom (17,07; 3,24-89,97).

In der Gruppe der bösartigen Neubildungen fielen Häufungen bei Malignomen des Oropharynx (6,46; 1,66-25,12), des Blutes und blutbildender Organe (1,77; 1,06-2,06), sowie Malignome der Verdauungsorgane (3,69; 2,57-5,32), insbesondere des Darms (2,48; 1,64-3,75) auf. Bei 79% der Betroffenen ging die Diagnose des Pemphigus vulgaris den Malignomen des Verdauungstraktes, auch des Darmes im Einzelnen, in 29% den hämatologischen Neubildungen voraus.

Im Formenkreis der endokrinologischen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde Pemphigus vulgaris gehäuft zusammen mit Schilddrüsenerkrankungen nicht autoimmuner Genese (1,72; 1,41–2,08) gefunden. In 56% der Fälle traten diese nach Diagnose des Pemphigus vulgaris auf.

Unter den neurologischen Erkrankungen wurde eine Häufung bei Morbus Alzheimer (2,24; 1,21–4,17) und Epilepsie (1,80; 1,04–3,11) beobachtet. Bei 56% der Erkrankten trat ein Morbus Alzheimer, in 67% die Epilepsie im Verlauf des Pemphigus vulgaris auf.

Hinsichtlich der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde Pemphigus vulgaris häufig zusammen mit arterieller Hypertonie (1,65; 1,33–2,04) und Aortenaneurysmen (2,06; 1,11–3,80) verschlüsselt. Die Diagnose Pemphigus vulgaris ging der Hypertonie in 41%, einem Aortenaneurysma in 33% der Fälle voraus.

### ***Pemphigus foliaceus***

103,5 Fälle umfasste die Gruppe der *Pemphigus foliaceus* Patienten. Männer waren 1,2-mal häufiger betroffen als Frauen. Es wurden 588,1 Kontrollen generiert. Der Häufigkeitsgipfel lag zwischen 40 und 49 Jahren, Abbildung 13. Das Durchschnittsalter betrug 55,9 Jahre ( $\pm 17,6$ ).

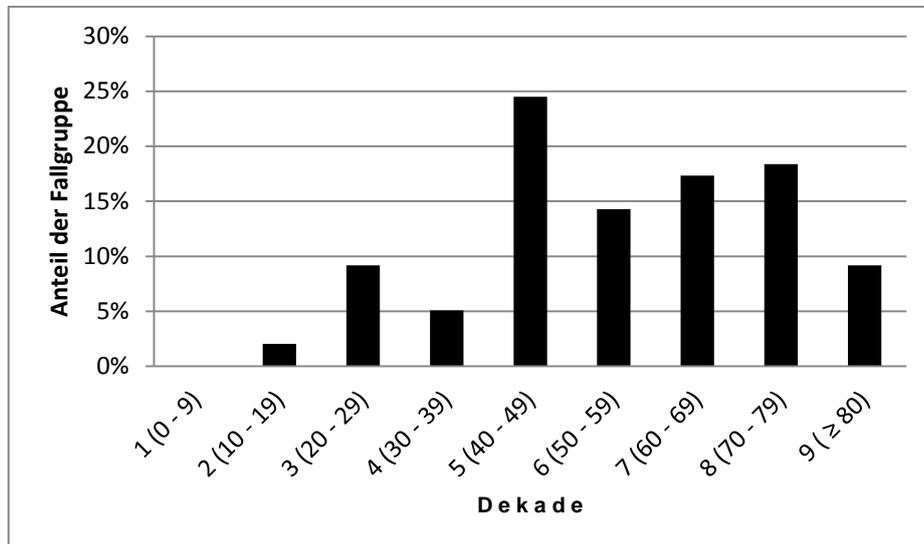


Abbildung 13: Altersverteilung des *Pemphigus foliaceus*

*Pemphigus foliaceus* trat gehäuft auf mit Psoriasis (OR: 4,22; 99%CI: 1,93–9,22) und Alopezia areata (10,97; 1,31–91,55).

In der Gruppe der bösartigen Neubildungen fielen Häufungen bei Malignomen der Haut ohne malignes Melanom (2,74; 1,22–6,15) auf. Bösartige Neubildungen des Blutes und blutbildender Organe (1,68; 0,48–4,78) waren im Vergleich zum *Pemphigus vulgaris* nicht signifikant konzentriert. In 33% der Fälle ging die Diagnose des *Pemphigus foliaceus* den nicht melanotischen Hautmalignomen voraus.

Im Formenkreis der endokrinen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten konnte keine signifikante Assoziation gefunden werden.

Unter den neurologischen Erkrankungen wurde häufig eine Neuralgie nach Zosterinfektion (11,79; 1,28–108,25) gefunden.

Hinsichtlich der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen sah man *Pemphigus foliaceus* wiederholt zusammen mit arterieller Hypertonie (2,23; 1,10–4,52) wobei die Diagnose *Pemphigus foliaceus* der Hypertonie bei 42% der Erkrankten vorausging.

Im Folgenden wurden die Assoziationen von *Pemphigus vulgaris* und *Pemphigus foliaceus* zusammengefasst betrachtet:

Pemphiguserkrankungen wiesen eine Korrelation zu Psoriasis (OR 1,96, 99%CI 1,41-2,74), Alopezia areata (3,47; 1,46-8,28) sowie Lichen sclerosus et atrophicans (2,89; 1,35-6,21) auf. Des Weiteren bestand ein gehäuftes Auftreten mit Morbus Crohn (2,60; 1,01-6,71), Autoimmunhepatitis (13,21; 1,54-112,99) und dem Sharp-Syndrom (20,57; 4,05-104,32).

In der Gruppe der bösartigen Neubildungen fielen Anhäufungen bei Malignomen der Haut (1,45; 1,08–1,94) sowie des Blutes und blutbildender Organe (2,31; 1,39–3,84) auf. Weiter fanden sich zahlreiche Malignome der Verdauungsorgane (2,33; 1,50–3,62), insbesondere des Darms (2,41; 1,26–3,65) bei den Betroffenen. Hämatologische Malignome folgten der Diagnose eines Pemphigus bei 29% der Erkrankten. In 37% ging er Malignomen der Haut und in 79% der Fälle dem Darmkrebs voraus.

Im Formenkreis der endokrinologischen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten wurden die Pemphiguserkrankungen häufig zusammen mit Schilddrüsenerkrankungen nicht autoimmuner Genese (1,76; 1,47–2,12) und Diabetes mellitus ohne DM Typ 1 (1,69; 1,39–2,07) gefunden. Schilddrüsenerkrankungen traten in 56% und Diabetes mellitus in 59% der Fälle nach Diagnose des Pemphigus auf.

Unter den neurologischen Erkrankungen wurde eine Häufung bei degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) gesehen (1,69; 1,26–2,25). Die Diagnose erfolgte bei 58% der Betroffenen im Verlauf des Pemphigus.

Hinsichtlich der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus häufig zusammen mit arterieller Hypertonie (1,78; 1,46–2,19), ischämischen Herzerkrankungen (1,61; 1,32–1,97) und Aortenaneurysmen (2,63; 1,49–2,50) kodiert. Zudem traten in vielen Fällen zerebro-vaskuläre Ereignisse, insbesondere Hirninfarkte auf (1,60; 1,02–2,50). Die Diagnosen Pemphigus vulgaris zusammen mit Pemphigus foliaceus gingen der Hypertonie in 41%, ischämischen Herzerkrankungen in 36% und zerebro-vaskulären Erkrankungen in 58% der Fälle voraus. Hier wurden der Hirninfarkt in 86% und Aortenaneurysmen 33% der Fälle nach Diagnose der Pemphiguserkrankungen diagnostiziert.

Tabelle 6: Assoziationen von nichtbullösen entzündlichen Dermatosen und Erkrankungen mit den ICD-10-Codes C<sup>1</sup>, E<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> und I<sup>4</sup> sowie deren zeitliche Abfolge<sup>5</sup>

Erkrankungsgruppe	ICD <sup>6</sup>	Lokalisation/Bezeichnung	Odds Ratio (99% CI) <sup>7</sup>	Betroffene (n) <sup>8</sup>	% AD vor Komorb.
<b>Psoriasis (Fälle = 236.321,3 ; Kontrollen = 1.460.039,0)</b>					
<b>Bösartige Neubildungen</b>	C40	Knochen und Gelenkknorpel	2,72 (2,14 - 3,46)	27,4	36%
	C84	reifzellige T-Zell-Lymphome	3,01 (2,58 - 3,51)	95,8	60%
	C93	Monozytenleukämie	1,80 (1,04 - 3,12)	9,7	88%
	C81-C96	Hämatologische	1,26 (1,21 - 1,31)	485,1	59%
<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E10-E14	Diabetes mellitus	1,62 (1,60 - 1,64)	5843,7	53%
	E29.1	Testikuläre Unterfunktion	1,60 (1,49 - 1,73)	289,6	56%
	E65-E68	Adipositas	1,50 (1,47 - 1,52)	7766,8	42%
	E78	Dyslipidämie	1,36 (1,35 - 1,38)	zu wenig Daten	
<b>Neurologische Erkrankungen Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	G60-G62	Neuropathie ohne diab. NP	1,57 (1,53 - 1,61)	2516,3	55%
	I10-I13	Hypertonie	1,67 (1,65 - 1,69)	10095,4	47%
	I20-I25	ischämische Herzerkrankungen	1,50 (1,48 - 1,52)	5548,9	52%
	I60-I69	zerebrovaskuläre Erkrankungen	1,71 (1,68 - 1,73)	5120,4	54%
<b>Alopezia areata (Fälle = 30.364,9 ; Kontrollen = 192.689,2)</b>					
<b>Bösartige Neubildungen</b>	C03	Zahnfleisch	3,16 (1,02 - 9,76)	zu wenig Daten	
	C32	Larynx	1,71 (1,01 - 2,90)	zu wenig Daten	
	C81-C96	Hämatologische	1,85 (1,64 - 2,09)	134,4	36%
	C70	Meningen	4,50 (1,84 - 11,03)	zu wenig Daten	
<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E00-E07	Schilddrüsenerkrankungen	2,16 (2,09 - 2,23)	1578,3	49%
	E29.1	Testikuläre Unterfunktion	1,76 (1,30 - 2,39)	35,4	56%
	E73	Laktoseintoleranz	1,56 (1,39 - 1,75)	214,2	48%
	E74.1	Fruktose-SW-Störung	1,60 (1,31 - 1,95)	zu wenig Daten	
	G60-G62	Neuropathie ohne diab. NP	1,67 (1,53 - 1,82)	275,9	54%
	G93.0	Hirnzysten	2,37 (1,58 - 3,55)	zu wenig Daten	
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I60-I69	zerebrovaskuläre Erkrankungen	1,50 (1,43 - 1,58)	572,1	54%
	I70-I79	Erkrankungen arterieller Blutgefäße	1,57 (1,50 - 1,65)	1018,9	48%
<b>Lichen sclerosus et atrophicus (Fälle = 27.021,4 ; Kontrollen = 158.329,3)</b>					
<b>Bösartige Neubildungen</b>	C00-C06	Lippe und Mundhöhle	31,00 (22,36 - 43,00)	138	70%
	C21	Anus und Analkanal	2,06 (1,34 - 3,15)	12,4	50%
	C51	Vulva	10,89 (8,40 - 14,12)	46,9	65%
	C60	Penis	16,87 (7,33 - 38,80)	6,9	48%
	C34	Bronchien und Lunge	0,50 (0,35 - 0,71)	10,6	77%
<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E00-E07	Schilddrüsenerkrankungen	1,59 (1,54 - 1,65)	1345,9	47%
	E73	Laktoseintoleranz	1,61 (1,43 - 1,81)	185,4	52%
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	G30	Alzheimer	0,64 (0,52 - 0,78)	34,2	65%
	G20	Parkinson	0,75 (0,63 - 0,91)	53,6	72%
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I83-I86	Varizen	1,87 (1,81 - 1,94)	3120,7	46%

**Vitiligo (Fälle = 22.253,4 ; Kontrollen = 138.980,1 )**

<b>Bösartige Neubildungen</b>	C08	Speicheldrüsen	3,29 (1,15 - 9,38)	zu wenig Daten	
	C32+34	Larynx und Bronchien	0,70 (0,51 - 0,97)	15,8	80%
<b>Endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	E00-E07	Schilddrüsenerkrankungen	2,42 (2,33 - 2,51)	953,9	51%
	E10	Diabetes mellitus Typ 1	1,94 (1,75 - 2,15)	129,6	45%
	E11-E14	Diabetes mellitus ohne			
		Diabetes mellitus Typ 1	1,36 (1,30 - 1,43)	363,1	53%
	E10-E14	Diabetes mellitus	1,47 (1,40 - 1,53)	492,7	53%
	E21	Hyperparathyreoidismus	2,12 (1,68 - 2,67)	45,9	61%
	E291	Testikuläre Unterfunktion	1,87 (1,45 - 2,42)	27,5	53%
	E53	Vit-B-Komplex Mangel	2,51 (2,15 - 2,92)	94,9	60%
	E55	Vitamin-D-Mangel	2,39 (2,04 - 2,80)	140,4	72%
<b>Neurologische Erkrankungen</b>			keine Auffälligen Assoziationen		
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	I85	Ösophagusvarizen	1,96 (1,32 - 2,91)	21,5	46%

<sup>1</sup> C00 - C97: bösartige Neubildungen

<sup>2</sup> E00 - E90: endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten

<sup>3</sup> G00 - G99: neurologische Erkrankungen

<sup>4</sup> I00 - I99: Herz-Kreislauf-Erkrankungen

<sup>5</sup> Ausschluss aller Fälle in den ersten 4 Quartalen des Beobachtungszeitraums zur eindeutigen zeitlichen Diskriminierung zwei aufeinanderfolgender Erkrankungen

<sup>6</sup> gemäß des ICD-10-GM 2011

<sup>7</sup> angepasst für Alter und Geschlecht

<sup>8</sup> n entspricht der Fallzahl im gesamten Beobachtungszeitraum 2008 - 2011 abzüglich der Fälle in den ersten 4 Quartalen (2008)

## **Psoriasis**

Die Gruppe der Erkrankten umfasste eine adjustierte Fallzahl von 236.321,3. Frauen und Männer waren gleich häufig betroffen. Die Kontrollgruppe schloss von 1.460.039,0 Fälle ein.

In der grafischen Darstellung der Altersverteilung in Abbildung 14 fiel ein Häufigkeitsgipfel in der 5. und 6. Lebensdekade auf. Hier war die Prävalenz der Psoriasis mit jeweils 21 und 22% am höchsten. Das Durchschnittsalter lag bei 50,1 Jahren ( $\pm 17,1$ ).

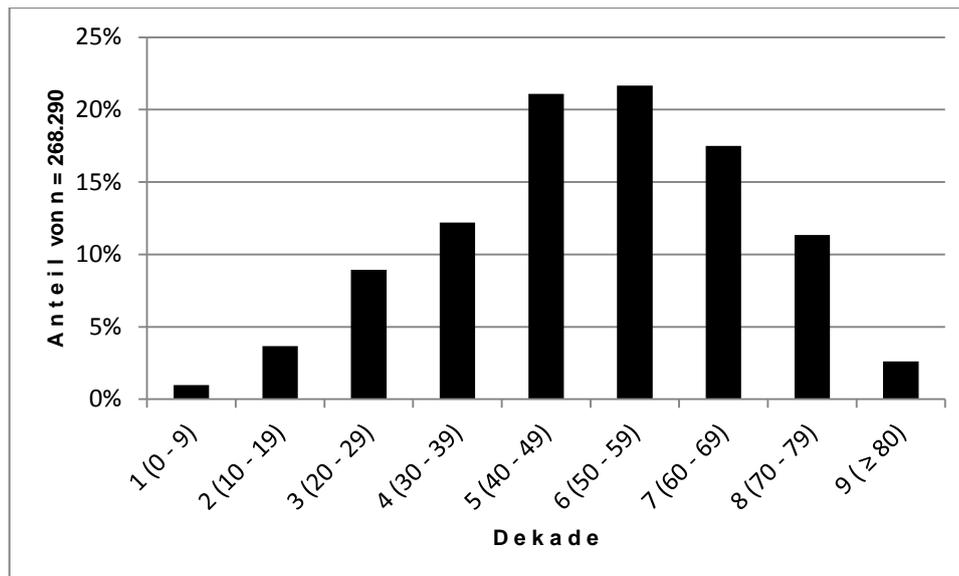


Abbildung 14: Altersverteilung der Psoriasis

Psoriasis wurde häufig in Kombination mit Sarkoidose (OR 1,64; 99%CI 1,52-1,77), Pemphigus vulgaris (1,66; 1,16-2,39), Pemphigus foliaceus (4,91; 2,31-10,42), bullösem Pemphigoid (2,14; 1,68-2,71), Schleimhautpemphigoid (2,16; 1,15-4,02), Dermatitis herpetiformis Duhring (2,59; 2,23-3,00), Alopecia areata (2,11; 1,99-2,24), Lichen sclerosus et atrophicus (1,82; 1,71-1,94), Vitiligo (2,14; 2,00-2,30), Colitis ulcerosa (1,72; 1,63-1,81), Morbus Crohn (1,86; 1,75-1,98), glutensensitiver Enteropathie (1,74; 1,55-1,94), primär biliärer Cholangitis (1,80; 1,48-2,20), Stiff-Man-Syndrom (1,86; 1,46-2,37), Polymyalgia rheumatica (1,64; 1,55-1,74), Sklerodermie (1,94; 1,70-2,21), systemischem Lupus erythematosus (1,79; 1,54-2,09), Sharp-Syndrom (2,31; 1,95-2,74), Dermatomyositis/Polymyositis (1,80; 1,45-2,24), Morbus Behçet (1,94; 1,31-2,88), Goodpasture-Syndrom (1,88; 1,03-3,41), rheumatoider Arthritis (3,02; 2,94-3,09), juveniler idiopathischer Arthritis (3,82; 3,30-4,42), Reiter-Syndrom (3,41; 2,75-4,22), Morbus Bechterew (2,52; 2,38-2,66) und rheumatischem Fieber (2,33; 2,10-2,58) verschlüsselt.

Eine Koinkidenz zu bösartigen Neubildungen fand sich bei Malignomen der Knochen und Gelenke (2,72; 2,14-3,46) sowie des Blutes und blutbildender Organe (1,26; 1,21-1,31). Hier waren insbesondere das reifzellige T-Zell-Lymphom (3,01; 2,58-3,51) und die Monozytenleukämie (1,80; 1,04-3,12) auffällig. Die Malignome der Knochen und Gelenkknorpel traten in 36%, reifzellige T-Zell-Lymphome in 60% und die Monozytenleukämie in 88% der Fälle nach der Psoriasis auf.

In der Gruppe der endokrinologischen und Stoffwechselerkrankungen fanden sich bei vielen Psoriasis-Patienten Schilddrüsenerkrankungen nicht autoimmuner Genese (1,41; 1,39-1,42), Diabetes mellitus (1,62; 1,60-1,64), sowie testikuläre Unterfunktion (1,60;

1,49-1,73) und Adipositas (1,50; 1,47-1,52). Die Psoriasis ging den Schilddrüsenerkrankungen bei 49%, dem Diabetes mellitus (ohne Typ 1) bei 53% und der Adipositas bei 42% der Betroffenen voraus. Die testikuläre Unterfunktions folgte der Psoriasis in 56% der Fälle.

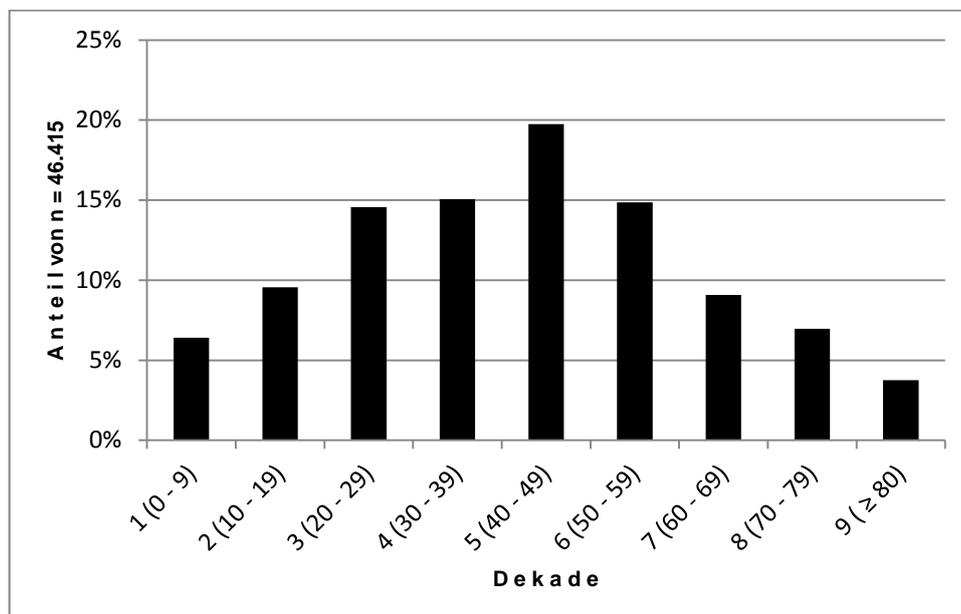
Des Weiteren ging die Psoriasis häufig mit einer Form der Neuropathie einher, wobei die diabetische Neuropathie ausgeschlossen wurde (1,57; 1,53-1,61). Bei 55% der Krankheitsfälle trat sie nach Diagnosestellung der Psoriasis auf.

Bezüglich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ging Psoriasis vermehrt mit Hypertonie (1,67; 1,65-1,69), ischämischen Herzerkrankungen (1,50; 1,48-1,52) und zerebro-vaskulären Erkrankungen einher (1,71; 1,68-1,73). Die Diagnose ging in 47% der Hypertonie, in 52% den ischämischen Herzerkrankungen und in 54% der Fälle den zerebro-vaskulären Erkrankungen voraus.

### ***Alopezia areata***

Die Gruppe der Erkrankten bezog 30.364,9 Fälle ein. Es waren zweimal mehr Frauen als Männer betroffen. Die Kontrollgruppe beinhaltete eine Größe von 192.689,2 Fällen.

Wie in Abbildung 15 dargestellt, lag der Häufigkeitsspitzen der Alopezia areata mit 20% der Betroffenen zwischen 40 und 49 Jahren und war mit einem Durchschnittsalter von 41,1 Jahren ( $\pm 17,5$ ) relativ jung.



*Abbildung 15: Altersverteilung der Alopezia areata*

Alopezia areata wurde gehäuft assoziiert mit Sarkoidose (OR 1,79, 99%CI 1,42-2,24), perniziöser Anämie (2,28; 1,72-3,03), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (2,09;

1,41-3,09), Pemphigus foliaceus (7,29; 1,18-45,13), Schleimhautpemphigoid (8,48; 3,11-23,16), Dermatitis herpetiformis Dühring (2,50; 1,64-3,80), Psoriasis (2,29; 2,15-2,43), Lichen sclerosus et atrophicus (2,54; 2,19-2,95), Vitiligo (4,74; 4,06-5,52), Colitis ulcerosa (1,61; 1,38-1,88), Morbus Crohn (1,70; 1,43-2,03), glutensensitiver Enteropathie (1,64; 1,24-2,19), primär biliärer Cholangitis (2,45; 1,42-4,22), Hashimoto-Thyreoiditis (2,45; 2,30-2,61), Morbus Basedow (1,66; 1,46-1,89), primärer Ovarialinsuffizienz (1,78; 1,59-2,03), Morbus Addison (2,96; 1,70-5,13), autoimmuner polyglandulärer Insuffizienz (10,64; 5,25-21,59), Sjögren-Syndrom (1,73; 1,61-1,86), Sklerodermie (2,70; 1,91-3,83), systemischem Lupus erythematoses (2,93; 2,11-4,07), Sharp-Syndrom (2,70; 1,76-4,16), rheumatoider Arthritis (1,65; 1,51-1,80), juveniler idiopathischer Arthritis (1,61; 1,02-2,53), Reiter-Syndrom (2,34; 1,02-5,37) und rheumatischem Fieber (1,76; 1,28-2,41) gefunden.

Es fiel ein Zusammenhang mit Malignomen der Haut (1,54; 1,44-1,64), hämatologischen Neubildungen (1,85; 1,64-2,09) sowie mit bösartigen Neubildungen des Auges, ZNS und Meningen (1,78; 1,33-2,38) auf. Die Malignome der Haut folgten in 54%, hämatologische Malignome in 36% und Malignome des Auges, des ZNS und der Meningen in 42% der Fälle der Diagnose Alopecia areata.

Ferner konnte eine Neuropathie, wobei eine diabetische Neuropathie ausgeschlossen wurde, gehäuft mit der Alopezie gesehen werden (1,67; 1,53-1,82). Auch Hirnzysten treten gehäuft auf (2,37; 1,58-3,55). Bei 54% der Betroffenen trat die Neuropathie nach der ersten Diagnose einer Alopecia areata auf.

Im Formenkreis der endokrinologischen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde die Alopecia areata gehäuft mit Schilddrüsenerkrankungen (2,16; 2,09-2,23), testikulärer Unterfunktion (1,76; 1,30-2,39), Laktoseintoleranz (1,56; 1,39-1,75) sowie einer Fruktose-Stoffwechselstörung (1,60; 1,31-1,95) gefunden. Schilddrüsenerkrankungen wurden in 49%, Laktoseintoleranz in 48% und eine testikuläre Unterfunktion in 56% der Fälle nach der Alopecia areata diagnostiziert.

Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen fiel ein gehäuftes Vorkommen mit zerebro-vaskulären Erkrankungen (1,50; 1,43-1,58) sowie Erkrankungen arterieller Blutgefäße auf (1,57; 1,50-1,65). Zerebro-vaskuläre Erkrankungen folgten der Alopecia areata bei 54% und Erkrankungen arterieller Blutgefäße in 48% der Betroffenen.

### ***Lichen sclerosus et atrophicus***

Die Gruppe der Erkrankten umfasste eine adjustierte Fallzahl von 27.021,4. Frauen waren 4,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die Kontrollgruppe umfasste 158.329,3 Fälle.

In der graphischen Darstellung der Altersverteilung in Abbildung 16 war eine Zunahme der Prävalenz mit jeder Altersdekade erkennbar. Der Häufigkeitsgipfel lag mit 21 beziehungsweise 23% der Betroffenen in der 6. und 7. Lebensdekade. Das Durchschnittsalter betrug 53,0 Jahre ( $\pm 17,6$ ).

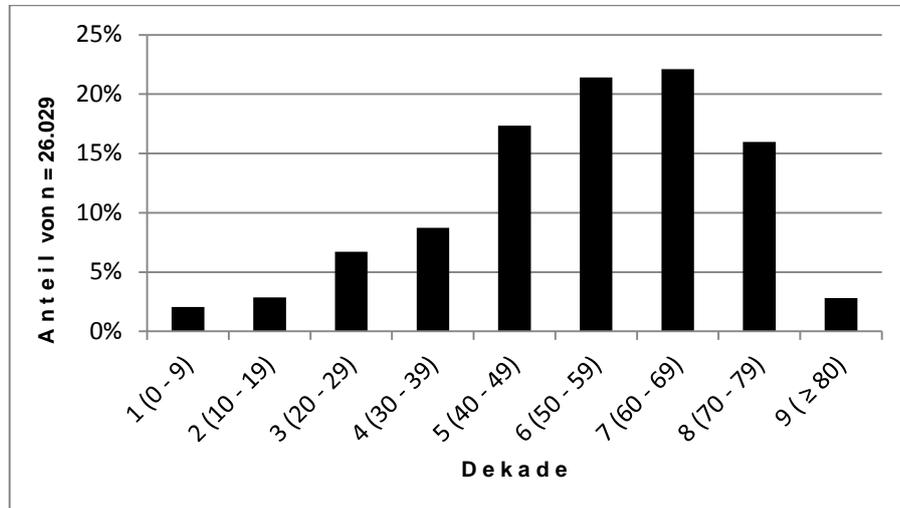


Abbildung 16: Altersverteilung des Lichen sclerosus et atrophicus

Lichen sclerosus et atrophicus wurde hier häufig zusammen mit Sarkoidose (OR 1,61; 99%CI 1,29-2,00), perniziöser Anämie (1,82; 1,44-2,30), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (1,62; 1,11-2,36), Pemphigus vulgaris (2,95; 1,37-6,33), Schleimhautpemphigoid (4,50; 1,54-13,12), Dermatitis herpetiformis Duhring (1,62; 1,04-2,51), Psoriasis (1,86; 1,74-1,98), Alopezia areata (2,31; 1,99-2,68), Vitiligo (6,57; 5,69-7,58), Morbus Crohn (1,71; 1,42-2,07), glutensensitiver Enteropathie (1,85; 1,40-2,45), Autoimmunhepatitis (1,94; 1,24-3,06), Hashimoto-Thyreoiditis (1,76; 1,64-1,88), primärer Ovarialinsuffizienz (2,36; 2,13-2,61), Sklerodermie (4,96; 3,93-6,27), Panarteriitis nodosa (2,10; 1,01-4,36), Morbus Behçet (4,10; 1,72-9,78), Goodpasture-Syndrom (4,88; 1,59-15,00) und juveniler idiopathischer Arthritis (1,95; 1,20-3,16) gefunden.

Des Weiteren konnte eine Koinzidenz mit Malignomen der Lippe und Mundhöhle (31,00; 22,36–43,00), Malignomen des Anus und Analkanals (2,06; 1,34–3,15), der Vulva (10,89; 8,40-14,12) und des Penis (16,87; 7,33–38,80) gesehen werden. Hingegen zeigte sich eine negative Korrelation zu Malignomen der Bronchien und Lunge (0,50; 0,35-0,71). Der Lichen sclerosus et atrophicus ging in 70% der Fälle den Malignomen der Lippe und Mundhöhle, in 50% denen des Anus und Analkanals, in 65% der Vulva beziehungsweise 65% den Malignomen des Penis voraus. Bösartige Neubildungen der Bronchien und Lunge folgten der Diagnose bei 77% der Betroffenen.

In der Gruppe der endokrinologischen und Stoffwechselerkrankungen ergab sich eine Häufung von Schilddrüsenerkrankungen nicht autoimmuner Genese (1,59; 1,54-1,65) und Laktoseintoleranz (1,61; 1,43–1,81), wobei in 47% der Fälle die Schilddrüsenerkrankungen und in 52% der Fälle die Laktoseintoleranz nach der Diagnose des Lichen sclerosus et atrophicans auftraten.

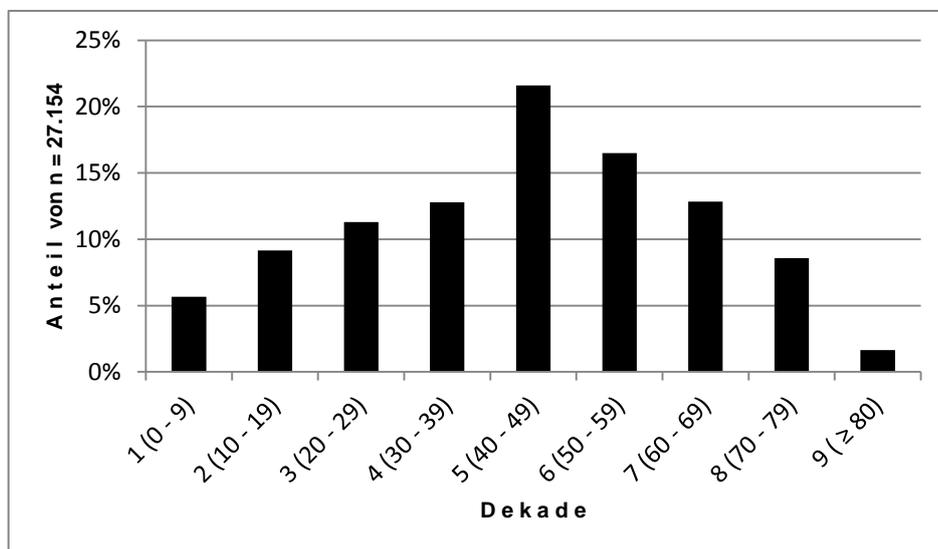
Auffällig waren außerdem eine negative Korrelation zu degenerativen Erkrankungen des ZNS wie die Alzheimer-Krankheit (0,64; 0,52-0,78), die dem Lichen sclerosus et atrophicans in 65% folgte und dem Morbus Parkinson (0,75; 0,63-0,91), der dem Lichen sclerosus et atrophicans in 72% der Fälle folgte.

Auch Varizen wurden häufig zusammen mit Lichen sclerosus et atrophicans kodiert (1,87; 1,81-1,94) und traten in 46% der Fälle nach der Diagnose auf.

### **Vitiligo**

Die Gruppe der Erkrankten umfasste eine Fallzahl von 22.253,4. Frauen und Männer waren etwa gleich häufig betroffen. Die Kontrollgruppe umfasste 138.980,1 Fälle.

Am häufigsten wurde die Vitiligo mit 22% der Betroffenen im Alter von 40 bis 49 Jahren gefunden, Abbildung 17. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug so 43,3 Jahre ( $\pm$  19,8).



*Abbildung 17: Altersverteilung der Vitiligo*

Vitiligo wurde häufig zusammen mit Sarkoidose (1,96; 1,54-2,50), perniziöser Anämie (5,31; 4,20-6,72), idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (1,84; 1,15-2,97), Psoriasis (2,17; 2,02-2,33), Alopezia areata (4,18; 3,59-4,86), Lichen sclerosus et atrophicans (6,29; 5,47-7,23), Colitis ulcerosa (1,64; 1,37-1,97), glutensensitiver

Enteropathie (2,60; 1,91-3,54), Autoimmunhepatitis (3,43; 2,02-5,82), primär biliärer Cholangitis (2,20; 1,16-4,17), Myasthenia gravis (2,82; 1,60-4,97), Stiff-Man-Syndrom (2,50; 1,12-5,58), Hashimoto-Thyreoiditis (5,22; 4,89-5,58), Morbus Basedow (2,67; 2,33-3,06), Hypoparathyreoidismus (1,67; 1,00-2,78), Morbus Addison (8,80; 5,01-15,45), autoimmuner polyglandulärer Insuffizienz (31,48; 15,42-64,31), Polymyalgia rheumatica (1,79; 1,45-2,20), Sklerodermie (3,26; 2,30-4,61), systemischem Lupus erythematodes (2,20; 1,36-3,57), Arteriitis temporalis (3,77; 2,17-6,54), Sharp-Syndrom (1,94; 1,12-3,37), rheumatoider Arthritis (1,71; 1,55-1,89), juveniler idiopathischer Arthritis (2,75; 1,70-4,43) und Morbus Bechterew (1,83; 1,49-2,25) kodiert. Diabetes mellitus Typ 1 (1,94; 1,75-2,15) trat assoziiert und in 45% der Fälle nach Diagnosestellung der Vitiligo auf.

Hinsichtlich der bösartigen Neubildungen fiel eine starke Assoziation der Vitiligo zu Malignomen der Speicheldrüsen auf (3,29; 1,15-9,38) wohingegen Karzinome des Larynx und der Bronchien negativ korrelierten (0,70; 0,51-0,97). Letztere traten in 80% der Fälle im Verlauf der Vitiligo auf.

Darüber hinaus bestanden Assoziationen zu Schilddrüsenerkrankungen nicht autoimmuner Genese (2,42; 2,33-2,51), Hyperparathyreoidismus (2,12; 1,68-2,67), testikulärer Unterfunktion (1,87; 1,45-2,42), Vitamin-B-Komplex Mangel (2,51; 2,15-2,92) und Vitamin-D-Mangel (2,39; 2,04-2,80). Den Schilddrüsenerkrankungen ging die Vitiligo in 51%, dem Hyperparathyreoidismus in 61%, einer testikulären Unterfunktion in 53%, einem Vitamin-B-Mangel in 60% und einem Vitamin-D-Mangel in 72% der Fälle voraus.

Zudem wurden Ösophagusvarizen gehäuft bei Vitiligo-Patienten kodiert (1,96; 1,32–2,91). Bei 46% der Betroffenen treten diese im Verlauf auf.

In der Gruppe der neurologischen Erkrankungen konnte keine signifikante Häufung gefunden werden.

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden detaillierte Assoziationsanalysen von Autoimmunerkrankungen basierend auf Routinedaten der Techniker Krankenkasse durchgeführt. Ein besonderes Interesse bestand dabei in der Untersuchung von dermatologischen Erkrankungen autoimmuner Genese hinsichtlich einer Korrelation zu anderen Autoimmunerkrankungen, sowie Erkrankungen, die im ICD-10-GM-Katalog 2011 unter den Krankheitskapiteln II, IV, VI und IX subsummiert waren. Für letztere Komorbiditäten wurde gezeigt, in wieviel Prozent der Fälle diese nach der Autoimmundiagnose kodiert wurden.

Unter Verwendung von Datensätzen durchgängig versicherter Menschen und einem festgelegten, lückenlos dokumentierten Zeitraum, konnte zudem ein Überblick über den Prävalenz-Trend bezogen auf die Jahre 2008 bis 2011 gewonnen werden. Exemplarisch wurde die Prävalenz-Rate im Versichertenkollektiv der Techniker Krankenkasse und adjustiert (nach der Standardpopulation Deutschlands 2010) für das Jahr 2011 geschlechtsabhängig dargestellt. Die Altersverteilung wurde für die Fallgruppen der Assoziationsanalysen angegeben und basierte auf dem Versichertenkollektiv ohne Korrekturfaktor.

### 5.1 Prävalenz

Betrachtete man die Anzahl der Fälle im Versichertenkollektiv der Techniker Krankenkasse bezogen auf die Standardbevölkerung für Deutschland, wurde deutlich, dass Autoimmunerkrankungen mit einer Prävalenz von 15% relativ häufig auftraten und somit auch eine hohe gesundheitsökonomische Relevanz aufwiesen. Hochgerechnet für die deutsche Gesamtpopulation mit einer Gesamtbevölkerung von 80,3 Millionen laut statistischem Bundesamt (DESTATIS), waren 2011 ca. 12 Millionen Menschen betroffen [164]. Zu dieser ohnehin schon hohen Zahl kam hinzu, dass nicht alle Erkrankungen denen eine autoimmune Genese zugrunde lag, in die Analyse aufgenommen wurden. Es war also davon auszugehen, dass in dieser Studie die tatsächliche Prävalenz eher unter als überschätzt wurde. Bezogen auf die Gesamtheit der identifizierten Autoimmundiagnosen fanden sich für Deutschland bislang keine vergleichbaren Studien oder auch Metadatenanalysen, die einen Überblick über die Prävalenz dieser Krankheitsentitäten gaben. Demzufolge wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmals ein solcher zusammenfassender Überblick für Deutschland gegeben, wie er orientierend für andere Staaten bereits vorlag. So konnte in einer Metaanalyse von Jacobsen et al. im Jahr 1996 für 24 Autoimmunerkrankungen eine Gesamt-Prävalenz von 3,2% in den USA ermittelt werden, wobei die geschätzte Prävalenz zwischen 5 und 8% angegeben wurde [66]. Shapira et al. gab in einer Arbeit aus dem Jahr 2010 eine kumulative Häufigkeit von

5-10% der Bevölkerung von Industriestaaten an [122]. Die Relation von Männern zu Frauen von 1:2 in dieser Arbeit ist dabei vergleichbar mit anderen internationalen Angaben von 1:1,7 und 1:2,7 [32, 66].

Betrachtete man, wie häufig zusätzliche Autoimmunerkrankungen bei Versicherten der Techniker Krankenkasse kodiert waren, die bereits eine andere Erkrankung aus diesem Formenkreis hatten, so fiel auf, dass bei 18%, also jedem fünften bis sechsten Patienten, mindestens eine weitere Diagnose aus dem Gebiet der Autoimmunerkrankungen festgestellt wurde (Abbildung 1). Davon waren mehr als ein Fünftel, entsprechend 620.000 Menschen in Deutschland, sogar von mehr als zwei weiteren Autoimmunerkrankungen betroffen. Aufgrund dieser Zahlen wurde deutlich, dass die Koinzidenz mehrerer Autoimmunerkrankungen untereinander nicht nur zufällig besteht, sondern Zusammenhänge in der Ätiologie und Pathophysiologie wahrscheinlich sind.

### 5.1.1 Bullöse Autoimmundermatosen

Im Folgenden wurde die Prävalenz der dermatologischen Autoimmunerkrankungen nach alters- und geschlechtsabhängiger Adjustierung für die Standardpopulation Deutschlands im Kontext aktueller Literatur betrachtet.

Die Prävalenz der untersuchten Hauterkrankungen betrug 4,9% im Jahr 2011. Das entsprach rund 4 Millionen betroffenen Menschen in Deutschland (DESTATIS) [164]. Die Häufigkeitsverteilung von Männern und Frauen war mit 1:1,13 relativ ausgeglichen. Die Prävalenz der untersuchten bullösen Hauterkrankungen war 2011 insgesamt 1,2‰, wobei Frauen mit 1,4‰ häufiger betroffen waren als Männer mit 1,0‰.

Die Abnahme der Gesamtprävalenz von 2008 bis 2011 um 6,6% war auffällig. Das Durchschnittsalter der Versicherten erhöhte sich über die Jahre 2009 bis 2011. Das unausgeglichene absolute Versichertenwachstum innerhalb der Techniker Krankenkasse (+23%) in diesem Zeitraum erklärt nicht den gefundenen kontinuierlichen Rückgang der Prävalenz der untersuchten Hauterkrankungen.

Das **bullöse Pemphigoid** war im Kontext nationaler und internationaler Literatur die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose. Die in der Population dieser Arbeit ermittelte adjustierte Prävalenz betrug 216/1Mio. im Jahr 2011. In zahlreichen Studien wurde die Epidemiologie des bullösen Pemphigoids beschrieben, jedoch wurde insbesondere zur Ermittlung der Mortalität ausschließlich mit Inzidenzangaben gerechnet, sodass ein direkter Vergleich der Prävalenz nur begrenzt möglich war. Hier musste zur Vergleichbarkeit die Prävalenz aus den in der Literatur angegebenen Inzidenzen

abgeschätzt werden, sodass hierfür eine Krankheitsdauer von 5-10 Jahren angenommen wurde.

Die Inzidenzen des bullösen Pemphigoids lagen zwischen 2,4 und 23/1 Mio./Jahr. Das entsprach geschätzten Prävalenzen zwischen 12 und 230/1 Mio. [155]. In Deutschland belief die Inzidenz zwischen 2001 und 2002 auf 13,4/1 Mio./Jahr und war somit mit einer Prävalenz von 67-134/1 Mio. geringer als die hier gefundene von 216/1 Mio. im Jahr 2011 [19]. Ähnliche Inzidenzen wurden mit 12,1 und 14,0/1 Mio./Jahr in der Schweiz und Schottland gefunden [92, 150]. Auf Grundlage dieser Daten geschätzte Prävalenzen lagen zwischen 60,5 und 121/1 Mio. in der Schweiz und 70 bis 140/1 Mio. in Schottland. Betrachtete man nun als weiteres europäisches Land Frankreich, so fanden sich hier mit einer Inzidenz von 22/1 Mio./Jahr, was einer Prävalenz von 110–220/1 Mio. entsprechen sollte, deutlich höhere Werte als in der Schweiz und Schottland, die sich jedoch der in dieser Arbeit gefundenen Häufigkeit annähernten [69]. Weitaus höher lagen die geschätzten Prävalenzen in Großbritannien mit 330 bis 660/1 Mio. (Inzidenz: 66/1 Mio./Jahr) [83].

Das **Schleimhautpemphigoid** gehörte mit 35/1 Mio. im Jahr 2011 zu den seltensten Autoimmundermatosen dieser Studie. Frauen waren verglichen mit den Männern 2,5-mal häufiger von der Krankheit betroffen. In der Literatur fanden sich nur sehr wenige Angaben zur Epidemiologie des Schleimhautpemphigoids. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1998 wurde eine Prävalenz von 25–50/1 Mio. angegeben, wobei Frauen, vergleichbar mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit, 1,5- bis 3-mal häufiger betroffen waren [57]. Die Inzidenz wurde in Deutschland und Frankreich in der Forschungsliteratur mit 0,9-2/1 Mio./Jahr angegeben [18, 19, 150]. Bei einer geschätzten Krankheitsdauer von 5-20 Jahren entsprach das einer 1-Jahresprävalenz von 4,5–40/1 Mio.. Die in dieser Arbeit gefundene Prävalenz war somit annähernd vergleichbar. Eine direkte Einordnung in die Häufigkeitsverteilungen war jedoch nicht möglich.

Warf man nun einen Blick auf die Prävalenz der **Pemphigoid gestationis**, so nahm diese epidemiologisch eine Sonderstellung ein, da es sich um eine Erkrankung in der Schwangerschaft handelt. So gab es in der Abfrage einen Mann und eine Frau, die älter als 60 Jahre alt war (63) und mit dem Krankheitsbild Pemphigoid gestationis (ICD-10-Code O26.4) diagnostiziert wurden. Als mögliche Fehlerquelle konnte hier die falsche Kodierung der Erkrankung genannt werden. Adjustiert auf die deutsche Bevölkerung waren 46/1 Mio. Frauen im Jahr 2011 von der Krankheit betroffen. Bezogen auf die Frauen im gebärfähigem Alter, laut deutschem Bundesamt für Statistik (DESTATIS) 15 bis 49 Jahre, konnte die Prävalenz auf 111/1 Mio. geschätzt werden [164]. Dieses

Ergebnis war vergleichbar mit den Angaben einer Arbeit aus Österreich aus dem Jahr 2011, die eine Inzidenz des Pemphigoid gestationis zwischen 17 und 500 Fällen pro 1 Mio. Geburten angab, wobei die Prävalenz der HLA-Haplotypen DR3 und DR4 (humanes Leukozyten Antigen) eine entscheidende Rolle spielt, die interessanterweise auch in Assoziation mit Myasthenia gravis, Morbus Basedow, systemischem Lupus erythematosus, sowie rheumatoider Arthritis und Pemphigus vulgaris stehen [8, 154]. Da die Krankheitsdauer beim Pemphigoid gestationis selten mehrere Monate überschreitet, kann die 1-Jahres-Inzidenz gut als Prävalenz geschätzt werden.

Die **Epidermolysis bullosa acquisita** war mit der adjustierten Prävalenz von 12/1 Mio. im Jahr 2011 die seltenste bullöse Autoimmundermatose in dieser Studie. Männer und Frauen waren von diesem Krankheitsbild im selben Umfang betroffen. Im Kontext nationaler und internationaler Literatur fiel auf, dass die erhobene Prävalenz im Techniker-Krankenkasse-Versichertenkollektiv um ein Vielfaches größer war, als in aktuellen Studien angegeben. So belief sich die Inzidenz auf 0,22/1 Mio./Jahr in Deutschland und zwischen 0,17 und 0,26/1 Mio./Jahr in Frankreich [18, 150]. Bei einer angenommenen durchschnittlichen Krankheitsdauer von 5-20 Jahren war die geschätzte Prävalenz mit 1,1-5,2/1 Mio. deutlich geringer. Ein möglicher Grund für diese Inkonsistenz konnte die hohe Verwechslungsgefahr des Krankheitsbildes mit dem vergleichsweise hochprävalenten, ätiologisch verwandten bullösem Pemphigoid sein. Zusätzlich galt das Schleimhautpemphigoid als Differenzialdiagnose, was in dieser Arbeit zu unsauberer Analyseergebnissen geführt haben konnte.

Die **Dermatitis herpetiformis Duhring** war in der Population dieser Studie die häufigste bullöse Autoimmundermatose. Die ermittelte adjustierte Prävalenz von 670/1 Mio./Jahr war um ein Vielfaches höher, als in einer aktuellen Studie aus Deutschland, die auf einer sehr kleinen Fallzahl (41 Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen) in einem begrenzten geografischen Gebiet in Unterfranken beruhte [19]. Jedoch deckte sich die hohe Prävalenz mit den epidemiologischen Daten aus Finnland aus dem Jahr 2011, die eine noch höhere Prävalenz von 735/1 Mio./Jahr ermittelten, sowie mit Angaben aus Schweden und Irland, die zwischen 200-390 und 588/1 Mio./Jahr lagen [94]. Die Geschlechterverteilung entsprach mit mehr Frauen als Männern in der Population der Techniker Krankenkasse (59% zu 41%) nicht den Angaben der hinzugezogenen Literatur. Hier waren mit einem Verhältnis von 1,5:1 bis 2:1 stets mehr Männer als Frauen in den Studien vertreten beziehungsweise von der Krankheit betroffen. Bemerkenswert war, dass im Versichertenkollektiv besonders die Dermatitis herpetiformis Duhring-Patienten im Hauptmanifestationsalter, also in den vierten und fünften Lebensdekaden und jünger, zu 63% weiblich waren und erst ab der achten Lebensdekade (70 Jahre und älter)

Männer häufiger vertreten waren als Frauen. Eine Erklärung kann die Koinzidenz mit der glutensensitiven Enteropathie sein, die eher im Kindesalter oder frühem Erwachsenenalter auftrat und mehr Frauen als Männer betraf. Zur kritischen Betrachtung der epidemiologischen Kennwerte im hier gewählten Kollektiv war auf Schwachpunkte in der Verschlüsselung von Diagnosen hinzuweisen: Dermatitis herpetiformis Duhring war eine der häufigsten Differenzialdiagnosen anderer bullöser Autoimmundermatosen wie bullöses Pemphigoid und Epidermolysis bullosa acquisita. Es konnte hier zur unsaubereren Abbildung der Fälle für Dermatitis herpetiformis Duhring durch Kodierung falscher Diagnosen aus diesem Formenkreis kommen. Hinzu kam, dass die gemeinsame Ätiologie mit glutensensitiver Enteropathie zum fehlerhaften Verschlüsseln der Dermatitis herpetiformis Duhring geführt haben konnte.

Die ermittelte adjustierte Häufigkeit des **Pemphigus (Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus)** von insgesamt 132/1 Mio. im Jahr 2011 lag innerhalb des Techniker-Krankenkasse-Versichertenkollektivs an vierter Stelle der bullösen Autoimmundermatosen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1:1,45, wobei das Geschlechterverhältnis sowohl beim Pemphigus vulgaris, als auch beim Pemphigus foliaceus ähnlich war. Die Prävalenz des Pemphigus in Arbeiten aus der Türkei war mit 146/1 Mio. und einem Geschlechterverhältnis von 1:1,46 (m:w) vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Auch in Endemiegebieten wie Tunesien wurde eine Prädominanz der Frauen beschrieben [155]. Bei einer angenommenen Erkrankungsdauer von 1-40 Jahren war auch die geschätzte Prävalenz in Taiwan mit 4,7 bis 188/1 Mio. möglicherweise vergleichbar. In Deutschland, Finnland, Frankreich, Bulgarien, Mazedonien, Serbien, Türkei, Iran, Connecticut (USA), Saudi Arabien und Kuwait lag die geschätzte Prävalenz zwischen 1 und 240/1 Mio. pro Jahr [19].

Im Einzelnen lag in dieser Studie die Prävalenz des **Pemphigus vulgaris** bei 118/1 Mio. im Jahr 2011. Im Vergleich betrug die geschätzte Prävalenz in Großbritannien 2001 bis 2005 zwischen 6,8 bis 272/1 Mio. pro Jahr. Frauen waren dabei fast doppelt so häufig von der Krankheit betroffen wie Männer [83]. Die Prävalenz des **Pemphigus foliaceus** der Fallgruppe dieser Arbeit belief sich mit 14/1 Mio. im Jahr 2011 auf deutlich geringeren Angaben als in den Endemiegebieten. So wurde im brasilianischen Bundesstaat Maso Grosso do Sul allein eine Prävalenz von 3% gefunden [67, 139] und in Nord-Kolumbien übertraf die Prävalenz mit 5% sogar noch jene Werte. Hier waren außerdem überraschenderweise 19-mal mehr Männer als Frauen betroffen [155].

Pemphigus vulgaris wurde in dieser Studie mehr als achtmal häufiger als der Pemphigus foliaceus (Verhältnis 1:0,1) bei den Versicherten der Techniker Krankenkasse festgestellt.

Die relative Neuerkrankungsrate von Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus innerhalb einer Population variierte in der Literatur zwischen einem Verhältnis von 1:0,1 in Indien und 1:6,7 in Mali [155].

### 5.1.2 Nicht bullöse entzündliche Dermatosen

Die **Psoriasis** hatte in dieser Arbeit mit 3,6% die höchste Prävalenz aller untersuchten Dermatosen. In den Jahren 2004 bis 2007 lag die 1-Jahres-Prävalenz basierend auf Routinedaten einer anderen deutschen gesetzlichen Krankenkasse bei 2,3-2,5% [12]. Die europaweite Prävalenz reichte von 0,73% in Schottland über 2,53% in Deutschland bis 2,9% in Italien. In Nordeuropa betrug die Prävalenz 2-3% der Bevölkerung [41], während in den USA die Prävalenzen zwischen 0,7% und 2,6% angegeben wurden und in Lateinamerika, Afrika und Asien die geringsten Häufigkeiten (0% bis 0,5%) verzeichnet wurden [104]. Die Häufigkeitsverteilung unter Männern und Frauen unterschied sich geografisch, wobei jedoch innerhalb Europas Frauen und Männer ungefähr gleich häufig von dem Krankheitsbild betroffen waren, was sich mit den Ergebnissen dieser Studie deckte.

Die zweithäufigste nicht-blasenbildende Dermatose dieser Studie und somit häufiger, als viele Prävalenzraten in der Literatur zeigten, wurde die **Alopecia areata** mit 4,8‰. Die Gesamt-Prävalenz wurde weltweit auf 0,1% geschätzt [6]. Während in den USA die Prävalenzangaben von 0,1 bis 2% reichten, wurde in Burkina Faso (West-Afrika) von 1,02%, in Japan von 2,45% und in Korea von 6,9% ausgegangen [5, 6, 45, 137]. Diese Zahlen ließen auf eine unterschiedliche geografische, aber auch ethnologische Verteilung der Erkrankung schließen.

Frauen waren in dieser Arbeit mit 6,4‰ doppelt so häufig betroffen wie Männer mit 3,2‰. Das Geschlechterverhältnis galt im Allgemeinen als ausgeglichen, wobei in Studien aus aller Welt sowohl eine Prädominanz der Frauen mit 2,6:1 bis 1,2:1 beschrieben wurde, als auch wenige Studien mehr betroffene Männer als Frauen zeigten [5, 6, 141, 157].

**Lichen sclerosus et atrophicus** war mit 4,0‰ die dritthäufigste nicht blasenbildende Dermatose dieser Studie. Frauen hatten mit 6,6‰ eine 4,7-mal höhere Prävalenz als Männer, was sich mit den geläufigen Lehrbuchangaben deckte [152, 153]. Die Prävalenz des Lichen sclerosus et atrophicus im männlichen Techniker Krankenkassen-Versichertenkollektiv war mit 1,4‰ 100-mal größer, als die in einer USA-amerikanischen Studie für den Zeitraum 2003 bis 2009 angegebenen Werte [100]. Die Prävalenz unter den Frauen wurde unter anderem ausgehend von Daten einzelner gynäkologischer Praxen im Jahr 2005 mit 1,7% angeführt [48]. Insgesamt war die Epidemiologie des Lichen sclerosus et atrophicus schwer zu erfassen, da zum einen asymptomatische

Verläufe möglich sind und zum anderen aus Gründen der Scham eine ärztliche Vorstellung häufig vermieden wird. Somit war von einer hohen Dunkelziffer der Krankheit auszugehen und die gefundenen Prävalenzen als eher unterschätzt anzunehmen.

Die **Vitiligo** hatte im Jahr 2011 mit 0,35% die geringste Prävalenz der nicht blasenbildenden Dermatosen. Verglichen mit der weltweiten Prävalenz von 0,5% trat die Vitiligo in Deutschland nicht besonders häufig auf und war vergleichbar mit den Werten aus Dänemark (0,38%). Grund hierfür war wahrscheinlich das Verteilungsmuster der Vitiligo in ethnischen Gruppen, wobei die dunkelhäutige Bevölkerung weitaus häufiger betroffen ist als andere. So war die Prävalenz der Vitiligo in China mit am geringsten (0,093%) und stieg in den USA (1%) gefolgt von Indien mit 1,13% an [21, 62, 89, 133]. Das Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern war in dieser Studie mit 1:1,1 ausgeglichen, was sich mit den Angaben in der Literatur deckte [133, 158].

## 5.2 Assoziationen mit anderen Erkrankungen

Von allen an einer Dermatose erkrankten Versicherten litten 19% noch an einer weiteren und 6% an mehr als zwei zusätzlichen Autoimmunerkrankungen. Am größten war dieser Anteil in der Gruppe der bullösen Autoimmunerkrankungen. Hier hatten mehr als ein Drittel der Versicherten mindestens eine weitere kodierte Autoimmunerkrankung als Haupt- oder Nebendiagnose verzeichnet, Abbildung 6. Es wurde deutlich, dass die Koinzidenz mehrerer Autoimmunerkrankungen untereinander nicht zufällig besteht, sondern Zusammenhänge in der Ätiologie und Pathophysiologie wahrscheinlich sind.

Die Assoziationen, die im Folgenden diskutiert wurden, waren statistisch signifikant. Aufgrund des großen Umfangs der entstandenen Assoziationsmatrizen durch die detaillierte Abfrage der ICD-Codes von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, bösartigen Neubildungen, endokrinologischen Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen als drei- bis fünfstelligen Codes, wurde ein Cut-Off für Odds Ratios größer oder gleich 1,5 beziehungsweise kleiner oder gleich 0,75 als relevant festgelegt. In den Kapiteln *Bullöses Pemphigoid*, *Pemphigus* und *Psoriasis* wurden zusätzlich relevante Erkrankungen, die aktuell im Fokus nationaler und internationaler Forschungen standen, diskutiert.

### 5.2.1 Bullöse Autoimmundermatosen

Die Altersverteilung der Fallgruppe des **bullösen Pemphigoids** entsprach mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und dem Häufigkeitsgipfel der Erkrankung in der achten Lebensdekade den klinischen Erfahrungen [18, 19, 53, 69, 79, 92, 101, 113, 116, 155]. Das Geschlechterverhältnis der Erkrankten zeigte eine geringe Prädominanz der Männer,

wobei in der Literatur in europäischen Gebieten eher mehr Frauen als Männer betroffen waren [19, 121].

Es wurden 16 Autoimmunerkrankungen gehäuft zusammen mit dem bullösen Pemphigoid diagnostiziert, wobei Diabetes mellitus Typ 1 mit 8,6% der Fälle am häufigsten zu finden war. Assoziationen zu Sarkoidose, Sklerodermie, Arteriitis temporalis, Panarteriitis nodosa, autoimmuner hämolytischer Anämie, Sharp-Syndrom und rheumatischem Fieber, die signifikant gehäuft in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs zu finden waren, wurden in der verfügbaren Literatur bislang nicht beschrieben. Autoimmune polyglanduläre Syndrome, die im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger gesehen wurden, bildeten vermutlich die Schnittstelle zu assoziierten Erkrankungen, über die die Syndrome definiert wurden. Zum Beispiel galten Alopezia areata und Vitiligo als definierende Erkrankungen der autoimmunen polyglandulären Syndrome Typ 1 und Typ 2 und waren in dieser Arbeit eng mit dem bullösen Pemphigoid assoziiert. Hierzu gab es bislang keine Andeutungen in der Literatur. Des Weiteren war die Hashimoto Thyreoiditis im Vergleich zur Kontrollgruppe bemerkenswert häufig unter den Krankheitsbildern zu finden. Diese Assoziation wurde bisher in nur wenigen Fallberichten beschrieben [26, 130]. Weitere koexistente Autoimmunerkrankungen, die in Fallberichten und Studien mit nur wenigen Betroffenen aufgezeigt wurden, waren vor allem Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis [1, 61, 63, 70, 87, 95, 131]. Auch die perniziöse Anämie, primäre billhäre Zirrhose und Colitis ulcerosa wurden mit dem bullösen Pemphigoid bereits in verschiedener Forschungsliteratur in Zusammenhang gebracht [25, 54, 99, 120, 126]. Diese Verknüpfungen wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch, anders als zu erwarten, nicht gehäuft aufgefunden. Diabetes mellitus Typ 1 dagegen wurde im gleichen Zusammenhang bereits als assoziiert beschrieben und konnte auch in dieser Arbeit vermehrt in Verbindung mit dem Krankheitsbild des bullösen Pemphigoid gesehen werden [16, 37, 77, 93, 106, 114, 124]. Im Fall der perniziösen Anämie war andererseits sogar eine negative Korrelation zu sehen, wobei protektive Mechanismen weder auf der einen, noch auf der anderen Seite bekannt waren oder postuliert wurden. Ferner zeigte die glutensensitive Enteropathie eine sehr starke Korrelation zur Diagnose des bullösen Pemphigoids. Eine Verzerrung dieses Ergebnisses durch unsaubere Diagnose-Verschlüsselung von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis Duhring war allerdings wahrscheinlich, da zwar vereinzelte Fälle beschrieben wurden, jedoch eine Odds Ratio von 9,22 das tatsächliche Risiko eher überschätzt. Die gefundene Verknüpfung zur Multiplen Sklerose wurde im Abschnitt der neurologischen Erkrankungen genauer diskutiert. Es war in diesem Zusammenhang zu bemerken, dass trotz der zahlreichen Fallberichte in einer Fall-Kontroll-Studie in den USA

im Jahr 1993 bei 108 Patienten mit bullösem Pemphigoid und 108 Kontrollen kein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen festgestellt werden konnte [134].

Die Korrelationen des bullösen Pemphigoids zum Lichen sclerosus et atrophicus insbesondere aber zu Psoriasis wurden bereits in einigen Studien sowie Fallberichten mit zum Teil nur wenigen Betroffenen beschrieben [83, 105, 146, 155]. Es gab, bezogen auf die Koinzidenz mit Psoriasis, Vermutungen zur Pathogenese eines bullösen Pemphigoids durch die UV-Phototherapie und die chronische Entzündungsreaktion der Psoriasis selbst [83, 105, 146].

Besondere Aufmerksamkeit galt als nächstes den Assoziationen des bullösen Pemphigoids zu neurologischen Erkrankungen, da diese auch Gegenstand aktueller epidemiologischer Studien waren [81, 155]. Jeder dritte Patient mit bullösem Pemphigoid litt an einer neurologischen Erkrankung, wobei vor allem Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Epilepsie und amyotrophe Lateralsklerose beschrieben wurden [17, 33, 79, 81, 129, 132, 155]. Zusätzlich waren die Patienten der vorliegenden Studie häufig an Polyneuropathien erkrankt, wobei die diabetische Neuropathie nicht mit hinzugezählt wurde. Das bullöse Pemphigoid ging in 60% der Fälle der amyotrophen Lateralsklerose und in 45% dem Morbus Parkinson, jedoch in nur 36% der Alzheimer-Krankheit, in 35% der Epilepsie und in 37% der Neuropathie voraus.

Eine viel diskutierte Assoziation von bullösem Pemphigoid zu hämatologischen Malignomen konnte in dieser Arbeit aufgrund der gewonnenen Analyseergebnisse bestätigt werden. Im Detail zeigten sich das Hodgkin-Lymphom, reifes T/NK-Zell-Lymphom, nicht-follikuläres Lymphom, unspezifische Typen von non-Hodgkin-Lymphomen, Myeloische Leukämie, sowie Leukämie nichtspezifischer Zelltypen signifikant gehäuft. Insgesamt litten 6,7% der Patienten in der Fallgruppe des bullösen Pemphigoids an einer dieser hämatologischen Erkrankungen (OR: 2,65; 99%CI: 1,98-3,56). In 49% der Fälle gingen diese dem bullösen Pemphigoid voraus. Es schien in diesem Zusammenhang eher unwahrscheinlich, dass die Autoimmunerkrankung die Entstehung des Malignoms getriggert hatte. Laut Statistischem Bundesamt zählten in Deutschland in absteigender Reihenfolge die Malignome der Brust, des Darmes, der Prostata, der Lunge, der Harnblase, hämatologische Malignome, Malignes Melanom, Malignome des Magens, der Bauchspeicheldrüse und der Niere zu den zehn häufigsten Malignomen [164]. Die Assoziation zum bullösen Pemphigoid war mit einer Odds Ratio von 1,33 (99%CI: 1,15-1,54) vergleichsweise schwach [164]. In der Literatur konnte bislang kein erhöhtes Risiko für nicht hämatologische Malignome gezeigt werden [86, 101]. Eine Häufung mit gastrointestinalen Malignomen, wie in einer Arbeit aus Polen

gezeigt wurde, lag in dieser Arbeit nicht vor [121]. Die Beobachtung legte nahe, dass die häufig beschriebene hohe Inzidenz nicht-hämatologischer Malignome bei Patienten mit bullösem Pemphigoid am ehesten auf einer hohen Inzidenz bei alten Menschen zurückzuführen wäre.

Arterielle Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen und zerebro-vaskuläre Erkrankungen, insbesondere Hirninfarkte, galten als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität der Patienten mit bullösem Pemphigoid [81, 83, 113, 147]. Auch in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs traten diese kardio-vaskulären Erkrankungen signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation zu Lungenembolien, die ebenfalls als Risikofaktor für die erhöhte Mortalität bei Patienten mit bullösem Pemphigoid gezeigt wurden [82]. Alle kardio-vaskulären Komorbiditäten wurden in der Mehrzahl der Fälle vor dem bullösen Pemphigoid diagnostiziert. So ging die Krankheitsbestimmung eines bullösen Pemphigoids der arteriellen Hypertonie in nur 23%, ischämischen Herzerkrankungen in 45%, einer Lungenembolie in 38% und zerebro-vaskulären Erkrankungen in 36% der Fälle voraus, wobei der Hirninfarkt in nur 27% der Fälle der Diagnose des bullösen Pemphigoids zeitlich folgte.

Weiter große Relevanz für die Einschätzung des kardio-vaskulären Risikoprofils von Patienten mit bullösem Pemphigoid hatte die Assoziation zu den Krankheitsbildern von Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas. Erstere wurde bereits in großen Fall-Kontroll-Studien in Korrelation zum bullösen Pemphigoid beschrieben [121, 124]. Die Adipositas zählte bislang noch nicht zu den assoziierten Risikofaktoren, jedoch war in diesem Zusammenhang ein Pathomechanismus analog zur Psoriasis mit chronischer Entzündung und folgender Bahnung der Autoimmunreaktion, zum anderen durch die Erhöhung des kardio-vaskulären Risikos denkbar.

In der Fallgruppe des **Schleimhautpemphigoids** gab es den höchsten Altersgipfel mit 70-79 Jahren, sowie eine Häufung in der ersten Lebensdekade mit 0-9 Jahren. In Studien wurden Durchschnittsalter bei Erstmanifestation mit 40-60, 70 und 76 Jahren angegeben. Auch die gefundene Prädominanz der Frauen deckte sich mit den Angaben in der bisher veröffentlichten Forschungsliteratur [19, 20, 47].

Es wurden in dieser Arbeit fünf Autoimmunerkrankungen gehäuft zusammen mit dem Schleimhautpemphigoid gefunden. Das Sjögren-Syndrom war mit 13% der Fälle am häufigsten vertreten und wurde in jüngster Zeit als assoziierte Erkrankung beschrieben [110]. Eine Koinzidenz mit rheumatoider Arthritis untermauerte vorhandene Ergebnisse einer aktuellen Studie aus den USA [10]. Bislang gab es noch keine Publikationen, in

denen der Zusammenhang von Panarteriitis nodosa, Alopezia areata und Lichen sclerosus et atrophicans mit dem Schleimhautpemphigoid diskutiert wurde.

In der Gruppe der bösartigen Neubildungen fielen Malignome der Haut (ICD-10-Code C44) gehäuft in der Fallgruppe auf. Ein Beziehung, bisher nur solide Tumoren betreffend, wurde derzeit in der Forschung diskutiert und in der Genese ein starker Hinweis auf Antikörper gegen das Strukturprotein Laminin 332 verfolgt [39]. Primäre Schilddrüsenerkrankungen und Vitamin-B-Mangel, wie sie in dieser Analyse auftraten, wurden in der erhältlichen Literatur bislang noch nicht in Zusammenhang mit dem Schleimhautpemphigoid beschrieben.

Bemerkenswert war das gehäufte Auftreten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie die reno-vaskuläre Hypertonie, die chronisch ischämische Herzkrankheit und Herzrhythmusstörungen. Diese wurden bislang nicht in einen Zusammenhang mit Schleimhautpemphigoid gebracht. In den meisten Fällen (61-72%) wurden sie gleichzeitig mit dem Schleimhautpemphigoid oder danach diagnostiziert.

Die Altersverteilung in der Fallgruppe des **Pemphigoid gestationis** entsprach der demografischen Verteilung der Frauen im gebärfähigen Alter mit der Ausnahme einer 63-jährigen Frau. Unter anderem muss hier an eine fehlerhafte Kodierung gedacht werden. Es wurden keine Assoziationen zu anderen Autoimmunerkrankungen gesehen, wobei die Odds Ratio für den Morbus Basedow unter den definierten Bedingungen nur knapp außerhalb der Signifikanzgrenze lag (OR 3,70; 99%CI 0,80-17,10).

Eine Häufung von Komorbiditäten aus den Gruppen der Malignome, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen wurden nicht gezeigt, was letztlich als ein Qualitätskriterium dieser Studie gesehen werden kann.

In der Fallgruppe der **Epidermolysis bullosa acquisita** gab es einen kleinen Altersgipfel in der ersten und den deutlich größeren Altersgipfel in der sechsten Lebensdekade. Auch in einer Forschungsarbeit aus Deutschland wird ein erster Erkrankungsgipfel im Kindesalter beschrieben. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation wurde mit 47 Jahren angegeben, wobei 20% der Patienten bei Erkrankungsbeginn 70 Jahre und älter waren. Die Frauen des Versichertenkollektivs waren, wie auch in der Übersichtsarbeit aus Deutschland gezeigt, etwas häufiger betroffen als Männer [88].

Es wurden in dieser Arbeit keine Autoimmunerkrankungen in Korrelation zur Epidermolysis bullosa acquisita gefunden, die eine Odds Ratio größer oder gleich 1,5 mit signifikantem Konfidenzintervall hatten. In der herangezogenen Literatur wurde allerdings der Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere

Morbus Crohn, beschrieben. Hier spielten Kollagen Typ VII als Antigen eine gemeinsame Rolle in der Pathogenese. Darüber hinaus werden Diabetes mellitus, Kryoglobulinämie, systemischer Lupus erythematodes und Psoriasis als assoziiert diskutiert, jedoch in dieser Arbeit nicht signifikant gehäuft in der Fallgruppe gefunden [30].

Die Korrelation zu hämatologischen Malignomen, insbesondere Non-Hodgkin Lymphom, fand bislang in nur einer Publikation von 1987 Erwähnung [15].

Ein Zusammenhang zum Morbus Alzheimer wurde in der verfügbaren Literatur nicht beschrieben. In dieser Arbeit war diese degenerative Erkrankung jedoch deutlich assoziiert. Bezüglich der Genese des Morbus Alzheimer wurden proinflammatorische Vorgänge diskutiert, die möglicherweise autoimmune Reaktionen triggern. Genaue Mechanismen waren nicht bekannt [136].

Darüber hinaus zeigte sich eine häufige Koinzidenz der Epidermolysis bullosa acquisita mit arterieller Hypertonie, ischämischen Herzerkrankungen und zerebro-vaskulären Erkrankungen. Hierzu gab es jedoch keine weiterführende Literatur. Die Tatsache, dass die meisten Fälle der kardio-vaskulären Ereignisse bereits vor der Epidermolysis bullosa acquisita diagnostiziert wurden, weist unter Umständen auf einen chronischen Entzündungsprozess hin, der als Folge die dermatologischen Symptome einer Epidermolysis bullosa acquisita nach sich zieht.

Die Altersverteilung in der Fallgruppe der **Dermatitis herpetiformis Duhring** zeigte einen leichten Altersgipfel in der vierten Lebensdekade, wobei alle Altersklassen ähnlich häufig betroffen waren. Frauen wiesen etwas häufiger als Männer das Krankheitsbild auf, wobei in der bisherigen Literatur eher ein umgekehrtes Geschlechterverhältnis beschrieben wurde. Eine Ausnahme stellte hier die Altersgruppe sehr junger Patienten unter 20 Jahren dar mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:1,5. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation wurde zwischen 20 und 40 Jahren angegeben [19, 20].

Es wurden in dieser Analyse 14 Autoimmunerkrankungen in Korrelation zur Dermatitis herpetiformis Duhring gefunden, wobei Psoriasis mit 9,6% am häufigsten war. Die hohe Prävalenz der perniziösen Anämie und dem Diabetes mellitus Typ 1 bei Patienten wurde auch in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 als gehäuft beschrieben [94]. Hinzu kam eine mögliche Assoziation mit Kollagenosen. In dieser Arbeit traten Korrelationen von Dermatitis herpetiformis Duhring zum systemischen Lupus erythematodes und dem Sharp-Syndrom als Mischkollagenose signifikant häufig auf [94]. Neben den Kollagenosen waren auch andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie rheumatoide Arthritis und Panarteriitis nodosa auffällig zahlreich bei Dermatitis herpetiformis

Duhring-Patienten zu finden. Hierzu gab es bisher keinen Anhalt in der Literatur. Chronisch inflammatorische Darmerkrankungen wurden von Mendes et al. 2013 ebenfalls als assoziiert deklariert. Die Fallgruppe des Versichertenkollektivs der Techniker Krankenkasse konnte eine starke Assoziation sowohl zum Morbus Crohn als auch zur Colitis ulcerosa bestätigen. Als Ursache wurde die Bildung von IgA-Antikörpern gegen Gewebstransglutaminase und eine anschließende chronische Entzündungsreaktion genannt, die vor allem bei der glutensensitiven Enteropathie eine Schlüsselrolle einnimmt [94]. Die Odds Ratio für die Assoziation von Dermatitis herpetiformis Duhring und glutensensitiver Enteropathie (OR 15,79; 99%CI 10,61-23,51) mag als Validierung der anderweitigen Ergebnisse dieser Studie dienen. Dieser Zusammenhang galt als ausreichend erforscht und als Ausdruck zweier Manifestationsformen einer Erkrankung. Autoimmunhepatitis besteht als häufige Koinzidenz mit Zöliakie und konnte analog in der Dermatitis herpetiformis Duhring-Fallgruppe vielfach vorgefunden werden. Die idiopathische thrombozytopenische Purpura und die Hauterkrankungen Alopecia areata, Lichen sclerosus et atrophicus und Psoriasis wurden bislang nicht als assoziiert beschrieben, standen in dieser Arbeit jedoch in Verbindung zueinander.

Bezüglich der bösartigen Neubildungen zeigte die Fallgruppe des Versichertenkollektivs starke Assoziationen zu Malignomen des Zahnfleisches, des Larynx, der Haut und von Knochen und Gelenkknorpeln. Hierzu gab es bisher keine Hinweise in der erhältlichen Literatur. Jedoch wurde das Risiko für Malignome des hämatologischen Systems in einer aktuellen Studie von Grainge et al. als signifikant erhöht bei Dermatitis herpetiformis Duhring-Patienten (beziehungsweise Zöliakie-Patienten) beschrieben, was sich mit den Ergebnissen der Assoziationsanalysen des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs deckte [50]. Die meisten Diagnosen wurden dabei nach der Manifestation der Dermatitis herpetiformis Duhring gestellt. Ein generell erhöhtes Risiko für Malignome konnte allerdings weder im Versichertenkollektiv, noch in der verfügbaren Literatur bekräftigt werden [50, 94].

Die Laktoseintoleranz, welche in der Fallgruppe überdurchschnittlich häufig zu finden war, lässt sich als Folge der assoziierten Zöliakie interpretieren, wobei in 43% der Fälle erst die Dermatitis herpetiformis Duhring und dann die Laktoseintoleranz diagnostiziert wurden.

Unter den neurologischen Erkrankungen wurde bei der Dermatitis herpetiformis Duhring ein Zusammenhang mit degenerativen ZNS-Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Krankheit beobachtet. In der Literatur konnte hierzu bislang kein Hinweis gefunden werden. Hingegen wurde in aktuellen Berichten eine starke Assoziation zu hereditären Ataxien diskutiert, die auch im Kollektiv Techniker Krankenkasse zu finden war. Ein

Erklärungsmodell war die Bildung von neurotopen Transglutaminase-Antigenen als Unterform der Gewebstransglutaminase, die in der Genese von Dermatitis herpetiformis Duhring beziehungsweise Zöliakie teilhaben [127]. Die beobachteten Polyneuropathien (ohne diabetische Neuropathie) wären womöglich ähnlich zu begründen, jedoch fehlten hierzu eindeutige Hinweise in der Literatur. Schlafstörungen kamen in der Fallgruppe ebenfalls signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe. Berichtet wurde hierzu bislang nicht, jedoch war dies ein möglicher Indikator für den Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Besonders zu beachten war, dass die auffällig starken Korrelationen der Diagnose Dermatitis herpetiformis Duhring mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen, zerebro-vaskuläre Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen sowie Erkrankungen arterieller Blutgefäße, bisher keine Erwähnung in der verfügbaren Literatur fanden.

Die Fallgruppe des **Pemphigus vulgaris** zeigte einen Altersgipfel in der fünften und achten Lebensdekade mit einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis. Das Alter bei Erstmanifestation wurde in einer Übersichtsarbeit aus Texas, USA, mit 40-60 Jahren angegeben. Männer und Frauen waren auch in jener Arbeit, ebenso wie in der vorliegenden Studie, stets gleich häufig betroffen [20].

Am häufigsten trat Pemphigus vulgaris zusammen mit Lichen sclerosus et atrophicus auf (2%). Die auch in dieser Arbeit entdeckte Korrelation zu Psoriasis wurde bereits in Fallberichten beschrieben, wobei der genaue dahinterstehende Mechanismus nicht geläufig ist [51, 80]. Hingegen wurden Assoziationen zum Lichen sclerosus et atrophicus bislang nur in Fallberichten mit wenigen Betroffenen beschrieben, wurden hier jedoch signifikant gehäuft gesehen. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist bislang jedoch noch unklar [143]. Es wurden sechs assoziierte Autoimmunerkrankungen gefunden, wobei in Studien ein erhöhtes Risiko für Verwandte 1. Grades gezeigt werden konnte [43]. Es bestand ein gehäuftes Auftreten mit autoimmuner hämolytischer Anämie und dem Sharp-Syndrom, wobei diese Entitäten selten im Zusammenhang mit Pemphigus vulgaris standen und nur in Fallberichten beschrieben wurden [75, 90, 138].

Besonders auffällig waren die Assoziationen von Pemphigus vulgaris zu bösartigen Neubildungen, wobei am häufigsten hämatologische Malignome und Malignome der Verdauungsorgane, insbesondere des Darms, sowie des Oropharynx gefunden werden konnten. Hierzu waren bislang keine Daten in der Literatur verfügbar. Bemerkenswert war hier, dass hämatologische Malignome in 71% der Fälle vor einem Pemphigus diagnostiziert wurden, wohingegen Malignome des Verdauungstraktes dem Pemphigus in

79% der Fälle folgten. Möglicherweise werden diese Malignome durch die Autoimmunerkrankung getriggert.

Hinsichtlich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen war Pemphigus vulgaris stark assoziiert mit arterieller Hypertonie. Diese Assoziationen wurden durch Huang et al. in einer Studie der taiwanischen Bevölkerung als Risikofaktoren einer erhöhten Mortalität angegeben [64]. Zudem gab es bereits 1997 Hinweise auf hohe Titer von vasoaktiven Wachstumsfaktoren, wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) bei Pemphigus-Patienten [9]. So konnte auch das erhöhte Risiko für Aortenaneurysmen in dieser Arbeit erklärt werden, wo in der Literatur bislang kein Zusammenhang berichtet wurde. Die meisten Aneurysmen traten in 67% der Fälle noch vor der Diagnose des Pemphigus auf.

Primäre Schilddrüsenerkrankungen wurden von Kavala et al. als assoziiert diskutiert [74]. Diese Korrelation konnte auch in der Analyse vorliegender Arbeit beobachtet werden. In 56% der Fälle traten diese nach Diagnose des Pemphigus vulgaris auf.

Eine Häufung von degenerativen Erkrankungen des ZNS wurde bislang nicht beschrieben, so war im Versichertenkollektiv der Techniker Krankenkasse jedoch ein signifikant erhöhtes Auftreten bei Pemphigus vulgaris zu verzeichnen. In 56% der Fälle traten diese im Verlauf des Pemphigus auf. Auch Epilepsien waren assoziiert und traten bei 67% der Betroffenen im Hergang der Erkrankung auf. Ein Zusammenhang wurde in der Literatur noch nicht beschrieben.

Der Häufigkeitsgipfel für **Pemphigus foliaceus** lag im Alter zwischen 40 und 49 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation wurde in der Literatur mit 53 Jahren in Taiwan und 71 Jahren in Großbritannien angegeben [64, 83]. Im Vergleich waren etwas mehr Männer als Frauen mit einem Verhältnis von 1,2:1 betroffen. Die endemische Form des Pemphigus foliaceus in Kolumbien erreichte eine deutliche Prädominanz der Männer mit 95% der Fälle [155]. Konkrete Daten für Europa lagen bislang nicht vor. Insgesamt war das Geschlechterverhältnis beim Pemphigus ohne weitere Differenzierung der Entität in einer Studie aus der Türkei jedoch mit einer Prädominanz der Frauen dargestellt [139].

Die Assoziation mit Psoriasis wurde mit 20% der Fälle am häufigsten gesehen und bereits in vielen Fallberichten dargelegt [3, 46, 51, 80, 84, 85, 108, 135, 149]. Ursächlich wurde unter anderem die Therapie der Psoriasis mit Schmalspektrum-UV-B-Strahlung diskutiert. Erklärungsversuche zur Pathogenese bezogen sich auf entzündliche Prozesse, die durch UV-B-Irritation vermehrt Desmoglein-Antigene freisetzen und Interaktionen mit dem Immunsystem der Haut triggern [80]. Letztlich war diese Hypothese allerdings bislang noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Signifikante Häufungen mit Alopezia areata, wie sie in dieser Arbeit auftraten, wurden bislang noch in keiner Forschungsarbeit behandelt.

Auffällig war die Assoziation von Pemphigus foliaceus zu bösartigen Neubildungen, wobei am häufigsten hämatologische Malignome und Malignome der Haut (nicht jedoch maligne Melanome) gefunden wurden. Bösartige Neubildungen des Blutes und blutbildender Organe traten im Vergleich zum Pemphigus vulgaris nicht signifikant gehäuft bei den Betroffenen auf. In 33% der Fälle ging die Diagnose des Pemphigus foliaceus den nicht melanotischen Hautmalignomen voraus. Die aktuelle Studienlage ergab hierzu keine Hinweise.

Unter den neurologischen Erkrankungen wurde die Neuralgie nach Zosterinfektion gehäuft gefunden. Hierzu zeigten sich bislang keine Berichte in der Literatur. Ein Zusammenhang mit der Corticosteroidtherapie wäre möglich, erklärt jedoch nicht die signifikante Häufung innerhalb der Autoimmundermatosen, deren Gemeinsamkeit eine immunsuppressive Therapie ist.

Hinsichtlich der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen trat Pemphigus foliaceus häufig zusammen mit arterieller Hypertonie auf, wobei die Diagnose Pemphigus foliaceus der Hypertonie in 42% vorausging. In Anbetracht des recht jungen Durchschnittsalters der Pemphigus-Patienten (50 – 55 Jahre), erschien das sehr früh. In diesem Zusammenhang gab es bereits Hinweise in einer US-amerikanischen Studie mit 15 Pemphigus foliaceus-Fällen, bei denen sowohl Myozyten, Purkinje-Fasern, als auch Gefäßendothel als Zielantigene von Pemphigus-Antikörpern ausgemacht wurden, was möglicherweise das Risiko ischämischer Erkrankungen erhöht [2].

### **5.2.2 Nicht bullöse entzündliche Dermatosen**

In der Fallgruppe der **Psoriasis** gab es einen Häufigkeitsgipfel in der fünften und sechsten Lebensdekade. Männer und Frauen waren dabei gleich häufig betroffen. Das Erstmanifestationsalter wurde in Lehrbüchern mit zwei Häufigkeitsgipfeln zwischen 16 und 22, sowie 57 und 62 Jahren und das Geschlechterverhältnis als ausgeglichen angegeben [151].

Es konnten 24 Autoimmunerkrankungen signifikant häufiger bei Psoriasis-Patienten gefunden werden als in der Kontrollgruppe. Am häufigsten war die rheumatoide Arthritis (7%). Für die gefundenen Korrelationen mit rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Sklerodermie, Dermatomyositis/Polymyositis, primärer billärer Cholangitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Vitiligo und Alopezia areata gab es Hinweise auf gemeinsame Entstehungswege

über funktionsinsuffiziente CD8-T-Zellen. In einer Übersichtsarbeit wurde dieser Entstehungsweg im Rahmen einer Ebbstein-Barr-Virus-Infektion (EBV) erklärt und so eine schrittweise Entwicklung von Autoimmunität postuliert: Es wird eine primäre EBV-Infektion unzureichend durch genetisch bedingt fehlerhafte CD8-T-Zellen kontrolliert. Es kommt zu einer Zunahme der EBV-Last und der EBV-Antikörper, die zu einer Infektion des Ziel-Organes führen. Hier kommt es nun zu einer klonalen Vermehrung EBV-infizierter autoreaktiver B-Zellen, die durch Kostimulation eine weitere Infiltration autoreaktiver T-Zellen bewirkt und in Folge eine chronische Entzündungsreaktion unterhält [107].

Die Assoziationen zu bullösen Autoimmundermatosen, wie dem bullösen Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus und Schleimhautpemphigoid wurden in den 1980er Jahren von Grunwald et al. beschrieben, aber auch weitere aktuelle Einzelfallberichte zeigten eine Koinzidenz [52, 80, 84]. Lichen sclerosus et atrophicus und Psoriasis traten sowohl in vorliegender Arbeit, als auch in einer österreichischen Studie von Eberz et al. gehäuft zusammen auf [38]. Die Dermatitis herpetiformis Dühring hingegen zeigte zwar in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs eine starke Korrelation zu Psoriasis auf, wurde jedoch in der verfügbaren Literatur bislang nicht als assoziiert erwähnt. Bemerkenswert war in diesem Zusammenhang die starke Verknüpfung von Psoriasis zu glutensensitiver Enteropathie, die kürzlich in einer tschechischen Fall-Kontroll-Studie gezeigt wurde [142]. Weitere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie Stiff-Man-Syndrom und Morbus Bechterew, sowie Sarkoidose wurden in Fallberichten und Studien mit wenigen Betroffenen im Zusammenhang mit Psoriasis beschrieben [40, 42, 144]. Polymyalgia rheumatica, Sharp-Syndrom, Morbus Behçet, Rheumatisches Fieber, das Goodpasture-Syndrom und das Reiter-Syndrom wurden in der Fallgruppe vorliegender Studie signifikant gehäuft gefunden, jedoch wurden in der Literatur bislang keine unmittelbaren Zusammenhänge berichtet.

In Bezug auf bösartige Neubildungen wurde in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs eine Koinzidenz insbesondere zu Malignomen der Knochen und Gelenke, sowie des Blutes und blutbildender Organe gesehen. Hier fielen reifzellige T-Zell-Lymphome und Monozytenleukämien auf. Diese wurden in Einzelfallberichten assoziiert mit Psoriasis beschrieben, wobei immer ein Zusammenhang mit immunmodulierenden Therapieregimen wie Cyclosporin, Methotrexat und Etanercept bestand [13, 35, 76, 77, 128, 145]. Reifzellige T-Zell-Lymphome und Monozytenleukämien traten in der Mehrzahl der Fälle nach der Psoriasis auf. Interessant war, dass die Malignome der Knochen und Gelenkknorpel in 64% vor der Diagnose der Psoriasis auftraten. Es wurde in diesem Zusammenhang auf eine Manifestationsform der Psoriasis

als tumoröse Enthesiopathie hingewiesen, die Knochen- und Gelenknorpeltumoren ähneln [128].

In der Gruppe neurologischer Erkrankungen ging die Psoriasis häufig mit einer Form der Neuropathie einher, wobei die diabetische Neuropathie ausgeschlossen wurde. Dieses Phänomen wurde in Fallberichten beschrieben, wobei es zu verschiedenen Entitäten der chronischen Polyneuropathie kam [44, 98]. Im Falle der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie bestand ein zeitlicher Zusammenhang mit Gabe von Infliximab als Therapie der Psoriasis. Eine konkrete Pathophysiologie war nicht bekannt [44].

Hinsichtlich eines gesteigerten kardio-vaskulären Risikos wurde die Psoriasis bereits in vielen Studien ausreichend untersucht. So waren auch Assoziationen, insbesondere zum metabolischen Syndrom, belegt und stellen in der Therapie der Psoriasis eine Herausforderung dar [91, 119, 140]. In dieser Beziehung waren auch in der Fallgruppe dieser Arbeit Diabetes, Adipositas und Hypertonie signifikant oft mit Psoriasis verbunden. Fettstoffwechselstörungen waren nur gering, aber auch signifikant vermehrt in der Fallgruppe zu finden, sodass die These eines Zusammenhangs mit dem metabolischen Syndrom unterstützt werden konnte. Als weiteres gehäuft auftretendes endokrinologisches Phänomen unter den Psoriasis-Patienten war die testikuläre Unterfunktion, die bislang nicht als assoziiert beschrieben wurde.

Das bekannte erhöhte kardio-vaskuläre Risiko von Psoriasis-Patienten war in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs mit gehäuft auftretenden ischämischen Herzerkrankungen und zerebro-vaskulären Erkrankungen zu verzeichnen und validierte somit diesen Zusammenhang erneut [91, 119, 140].

Die Fallgruppe der **Alopezia areata** hatte einen Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 49 Jahren. Frauen waren dabei zweimal häufiger betroffen als Männer. In der Literatur wurde das Erstmanifestationsalter mit 20 bis 25 Jahren und das Geschlechterverhältnis als ausgeglichen angegeben [5, 6, 137].

Insgesamt 26 assoziierte Autoimmunerkrankungen konnten in dieser Studie gefunden werden. Am häufigsten war die Koinzidenz mit Hashimoto-Thyreoiditis (8,4%). Die Alopezia areata zählte zu den definierenden Erkrankungen von autoimmunen polyglandulären Syndromen Typ 1 und Typ 2, wie auch in den Ergebnissen vorliegender Studie erneut untermauert werden konnte [162]. In diesem Zusammenhang wurde die Alopezia areata signifikant gehäuft mit Vitiligo, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Morbus Addison, primärer Ovarialinsuffizienz beziehungsweise testikulärer Unterfunktion

und perniziöser Anämie als Haupt- oder Nebendiagnose gefunden und auch in der verfügbaren Literatur als assoziiert beschrieben [162].

Auch Sarkoidose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, glutensensitive Enteropathie, primär biliäre Cholangitis, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Psoriasis und systemischer Lupus erythematodes tauchten in der Fallgruppe signifikant gehäuft als Diagnose auf. Hier gab es, wie auch für die Vitiligo, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow und perniziöse Anämie Theorien für gemeinsame Entstehungswege über funktionsuntüchtige T-Zellen wie im Diskussionsteil für Assoziationen mit der Psoriasis ausgeführt wurde [107].

Korrelationen mit anderen Autoimmundermatosen wie Pemphigus foliaceus, Schleimhautpemphigoid, Dermatitis herpetiformis Dühring und Lichen sclerosus et atrophicans traten in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs auf, wurden in der verfügbaren Literatur bislang jedoch noch nicht als auffällig beschrieben.

Auch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie Sharp-Syndrom, juvenile idiopathische Arthritis, Reiter-Syndrom, rheumatisches Fieber und die idiopathische thrombozytopenische Purpura waren signifikant häufig in der Fallgruppe zu finden, wurden bislang in der Forschungsliteratur nicht als unmittelbar im Zusammenhang stehend diskutiert. Hier ist zu bemerken, dass insbesondere das Sharp-Syndrom und die juvenile idiopathische Arthritis als Sonderformen von Kollagenosen oder rheumatischer Arthritis gewertet werden können und der Assoziation somit möglicherweise ein ähnlicher Pathomechanismus zugrunde liegt [107].

Ein signifikant gehäuftes Auftreten von Alopezia areata zusammen mit hämatologischen Malignomen sowie mit bösartigen Neubildungen der Meningen konnte in dieser Studie gezeigt werden, wobei erstere in 36% und Malignome der Meningen in 27% der Fälle zeitlich nach der Alopezia areata festgestellt wurden. Insbesondere die Assoziation zu hämatologischen Malignomen wurde in aktuellen Studien und Fallberichten diskutiert [49, 65, 112]. Das gehäufte Vorkommen von Malignomen der Hirnhäute war bislang nicht Gegenstand in der Literatur.

Bezüglich neurologischer Erkrankungen in Verbindung mit Alopezia areata konnte in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs eine starke Korrelation zu Formen der Polyneuropathie (ohne diabetische Polyneuropathie) gefunden werden. So gab es aber Fallberichte über ein kombiniertes Auftreten von Alopezia areata mit diffuser Polyneuropathie, sowie Optikus-Neuropathie, wobei Entzündungsreaktionen als

gemeinsame Ursache angenommen werden, jedoch keine genauen Mechanismen bekannt sind [56, 58]. Auch Hirnzysten traten signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe auf. Letztere fanden bislang keine Erwähnung im Zusammenhang mit Alopezie-Fällen.

In der Gruppe endokrinologischer, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten konnte die Alopezia areata vermehrt mit primären Schilddrüsenerkrankungen, die nicht der Hashimoto-Thyreoiditis oder dem Morbus Basedow zugeordnet werden können, gesehen werden. Diese Beobachtung wurde auch in einer Übersichtsarbeit von Bakry et al. beschrieben und ein Screening auf verminderte Level von TSH, fT3 und fT4 empfohlen [14]. Die testikuläre Unterfunktion wäre am ehesten im Zusammenspiel mit polyglandulären Syndromen zu sehen [161]. Laktoseintoleranz und Fruktose-Stoffwechselstörungen, wie sie in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs signifikant gehäuft waren, wurden bislang noch nicht im Zusammenhang mit Alopezia areata diskutiert.

In der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen war eine positive Korrelation zu Kardiomyopathien zu finden, wobei die dilatative Kardiomyopathie mit 43% die häufigste Unterform in der Fallgruppe war. Jedoch war der Zusammenhang mit einer Odds Ratio von 1,33 (99%CI: 1,02-1,75) relativ gering.

Beim **Lichen sclerosus et atrophicans** waren Frauen 4,5-mal häufiger betroffen als Männer. Der Altersgipfel lag in der sechsten und siebten Lebensdekade bei kontonuiertlich steigender Prävalenz ab der ersten Lebensdekade (0-9 Jahre). Die Prädominanz der Frauen bei dieser Diagnose war bereits bekannt und Teil des Lehrbuchwissens [151]. Es wurden zwei Altersgipfel bei Erstmanifestation beschrieben, die seltener vor der Pubertät und häufiger zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt angegeben wurden [152, 153].

Es konnten 19 Autoimmunerkrankungen zusammen mit Lichen sclerosus et atrophicans gefunden werden. Am häufigsten war die primäre Ovarialinsuffizienz (3,4%), die zusammen mit der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura bisher in der verfügbaren Literatur in keinem Zusammenhang zu Lichen sclerosus et atrophicans gesehen wurde. Auch Sarkoidose, Schleimhautpemphigoid, Dermatitis herpetiformis Duhring, Panarteriitis nodosa, Morbus Behçet und das Goodpasture-Syndrom waren positiv korreliert, wurden bislang aber in keiner Studie als assoziiert beschrieben.

Die gefundenen Assoziationen zu juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, perniziöser Anämie, Hashimoto-Thyreoiditis, Psoriasis und Sklerodermie wurden auch in einer aktuellen retrospektiven Studie von Kreuter et al. benannt [78].

Vitiligo und Alopecia areata standen in der Fallgruppe dieser Studie mit Lichen sclerosus et atrophicans in einem positiven Zusammenhang. Hierzu fanden sich in der verfügbaren Literatur kaum Hinweise. Interessanterweise war auch die Autoimmunhepatitis in der Fallgruppe dieser Studie signifikant sehr häufig, wurde jedoch nicht unmittelbar als assoziiert beschrieben. Pemphigus Vulgaris wurde bereits in Zusammenhang mit Lichen sclerosus et atrophicans gebracht [143].

Lichen sclerosus et atrophicans war vergesellschaftet mit einem erhöhten Risiko maligner Entartung und in diesem Zusammenhang mit Plattenepithelkarzinomen der Haut assoziiert, was von hoher klinischer und prognostischer Relevanz ist [27]. In dieser Beziehung wurden innerhalb der Lichen sclerosus et atrophicans-Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs starke positive Korrelationen zu Malignomen der Lippe und Mundhöhle, des Anus und Analkanals, der Vulva und des Penis gefunden. Hier ging die Diagnose des Lichen sclerosus et atrophicans den Malignomen in den meisten Fällen voraus. Der festgestellte Zusammenhang zu diesen Malignomen war auch in der Literatur gut untermauert [27, 152]. Bemerkenswert war eine negative Korrelation zu Malignomen der Bronchien und Lunge, die bislang nicht beschrieben wurde.

Desweiteren zeigte sich eine Laktoseintoleranz signifikant gehäuft bei en Lichen sclerosus et atrophicans-Patienten der Techniker Krankenkasse. In bisher veröffentlichten Studien und Fallbeispielen fand sich hierzu noch kein Hinweis.

Eine weitere negative Korrelation von Lichen sclerosus et atrophicans zeigte sich in Bezug zu degenerativen Erkrankungen des ZNS wie die Alzheimer-Krankheit, die dem Lichen sclerosus et atrophicans in 65% folgte und dem Morbus Parkinson, der dem Lichen sclerosus et atrophicans in 72% der Fälle folgte. Es waren hier keine Anhaltspunkte in der Literatur zu finden.

Auch Varizen kamen in der Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs signifikant vermehrt vor. Zu dieser Auffälligkeit konnten keine Andeutungen in verfügbaren Studien oder Fallberichten gefunden werden.

Die Fallgruppe der **Vitiligo** hatte ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Der Altersgipfel lag in der fünften Lebensdekade zwischen 40 und 49 Jahren. In der Literatur wurde das mittlere Alter bei Erstmanifestation mit 10 und 25 Jahren angegeben. Das ausgeglichene Geschlechterverhältnis wurde gut dokumentiert [133, 158].

Es wurden mit 27 Autoimmunerkrankungen die meisten Assoziationen in der Vitiligo-Fallgruppe des Techniker Krankenkasse-Versichertenkollektivs gefunden. Am häufigsten

trat mit 13% in der Fallgruppe die Hashimoto-Thyreoiditis auf. Wie auch die Alopezia areata, zählt die Vitiligo zu den definierenden Erkrankungen von polyglandulären autoimmunen Syndromen [162]. In diesem Zusammenhang traten Alopezia areata, perniziöser Anämie, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison und Diabetes mellitus Typ 1 als Haupt- oder Nebendiagnose in Verbindung mit Vitiligo vermehrt auf.

Desweiteren konnten Sarkoidose, Colitis ulcerosa, glutensensitive Enteropathie, primär biliäre Cholangitis, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Psoriasis, systemischer Lupus erythematoses und Myasthenia Gravis in der Fallgruppe signifikant gehäuft gefunden werden. Hier gab es, wie auch für die Alopezia areata, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ 1 und perniziöse Anämie Hinweise auf gemeinsame Entstehungswege über funktionsinsuffiziente CD8-T-Zellen. Ausführlich wurde diese Theorie im Abschnitt der Psoriasis aufgeführt [162].

Neben den bisher beschriebenen Diagnosen waren auch weitere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie Sharp-Syndrom, juvenile idiopathische Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Arteriitis temporalis, Morbus Bechterew und die idiopathische thrombozytopenische Purpura sehr häufig in der Fallgruppe zu finden, wurden aber in der verfügbaren Literatur bislang nicht als unmittelbar assoziiert erörtert. Hier ist zu bemerken, dass insbesondere das Sharp-Syndrom und die juvenile idiopathische Arthritis als Sonderformen von Kollagenosen oder rheumatischer Arthritis gewertet werden konnten und der Assoziation somit möglicherweise ein ähnlicher Pathomechanismus zugrunde liegt [162].

Ein Zusammenhang mit Lichen sclerosus et atrophicans, der auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, konnte in einigen Fallberichten in der aktuellen Literatur gefunden werden [11, 23, 24, 102]. Bislang ohne einen Vermerk war jedoch die positive Korrelation von Vitiligo zu Autoimmunhepatitis und dem Stiff-Man-Syndrom.

Hinsichtlich der bösartigen Neubildungen fiel eine starke Assoziation der Vitiligo zu Malignomen der Speicheldrüsen auf, die bislang nicht in der Literatur beschrieben wurde. Bemerkenswert war eine negative Korrelation zu Karzinomem des Larynx und der Bronchien, wobei diese stets im Krankheitsverlauf der Vitiligo diagnostiziert wurden. Dies könnte ein Hinweis auf protektive Faktoren in der Pathogenese der Vitiligo gegenüber Malignom-Entstehung sein.

In der Gruppe der endokrinologischen und Stoffwechselerkrankungen bestanden Assoziationen zum Hyperparathyreoidismus, der mit Vitamin-D-Mangel erklärt werden

könnte und auch signifikant gehäuft in der Fallgruppe zu finden war. Dieses Phänomen wurde in einer aktuellen Studie von AlGhamdi et al. diskutiert [4]. Vit-B-Komplex-Mangel wurde ebenso häufig wie der Vitamin-D-Mangel bei den Vitiligo-Patienten gesehen. Dieses Defizit, insbesondere an Vitamin B12, war Hauptgegenstand aktueller Studien [148]. Ein genauer Pathomechanismus war bislang nicht bekannt. Auffällig war, dass die Vitiligo den Vitamin-Mangelzuständen in der Mehrzahl der Fälle vorausging.

Das gehäufte Auftreten von Ösophagusvarizen innerhalb der Fallgruppe schien angesichts der verfügbaren Literatur bislang unbekannt zu sein.

### **5.3 Stärken und Schwächen der Studie**

Die Techniker Krankenkasse versicherte im Jahr 2011 deutschlandweit über 8 Millionen Menschen [166]. Durch die relativ hohe Qualität der registrierten Routinedaten der Versicherten waren epidemiologische Studien mit sehr hohen Fallzahlen möglich (5.757.349 durchgängig versicherte Personen im Zeitraum 2008-2011). Der Populationsbezug auf die Bevölkerung in Deutschland konnte jedoch nur eingeschränkt gewährleistet werden, da sich die Versichertenklientel der Techniker Krankenkasse nicht komplett mit der demografischen Verteilung Deutschlands deckte. So war der Anteil junger Menschen im Versichertengut größer als in der allgemeinen Bevölkerung. Es gab innerhalb des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit einen Gesamtzuwachs von 23% seit 2008. Um die Erkrankungen und deren Assoziationen repräsentativ unter dem Public-Health Aspekt zu diskutieren, war eine Korrektur der Daten bezogen auf eine standardisierte statistische Bevölkerung erforderlich, sodass eine Vergleichbarkeit auf nationaler und internationaler Ebene bestand. Faktoren wie ethnische Zugehörigkeit, Beruf, Einkommen und Bildung wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Ein weiterer Nachteil ergab sich aus dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum, der eine eindeutige Zuordnung der Erstmanifestation einer chronischen Erkrankung nur erlaubte, wenn die entsprechende Diagnose durchgängig kodiert wurde. Zudem gab es in der Systematik der Datenverwaltung keine Variable, die eine Erstdiagnose markierte. Somit konnten in der Auswertung dieser Arbeit keine repräsentativen Inzidenzangaben einfließen. Um näherungsweise eine Vergleichsgrundlage für epidemiologische Angaben aus der Literatur zu erhalten, wurde aus den Inzidenzangaben Prävalenzen geschätzt. Die Prävalenz war ungefähr gleichzusetzen mit der Inzidenz multipliziert mit der Erkrankungsdauer. Da es für die untersuchten Erkrankungen in der Literatur keine Angaben zur Erkrankungsdauer gab, wurde diese für die chronischen Erkrankungen mit 1 bis zu 40 Jahren, abhängig von der beobachteten Erkrankung, angenommen. Diese

Methode war sehr ungenau, erlaubte jedoch näherungsweise eine Einordnung der gefundenen Ergebnisse in den nationalen und internationalen Kontext.

Grundlegende methodische Einschränkungen ergaben sich durch die Grenzen des ICD-10-Kodierungssystems. Zum einen wies der hier verwendete ICD-10-GM-Katalog aus dem Jahr 2011 Lücken in der Abbildung seltener Erkrankungen, welche in dieser Arbeit von besonderem Interesse sind, auf. Als Beispiel zu nennen waren in diesem Zusammenhang die lineare IgA-Dermatose und der paraneoplastische Pemphigus. Zum anderen musste berücksichtigt werden, dass sämtliche Diagnosecodes im Data-Warehouse der Techniker Krankenkasse auf manuellen Eingaben durch Ärzte und entsprechend autorisiertem Personal beruhen. Hier konnten Fehler in der Diagnosefindung, -kodierung und Datenübertragung entstehen. Zum Beispiel wurden die blasenbildenden Autoimmunerkrankungen aufgrund ihrer ähnlichen Manifestationen leicht miteinander verwechselt. Zudem kam es vor, dass eine exakte Kodierung durch unzureichende Schulung des medizinischen Personals zugunsten hierarchisch übergeordneter ICD-10-Codes „übersehen“ wurde.

Einer weiteren kritischen Betrachtung bedarf es in der Verwertbarkeit der Darstellung von Assoziationsergebnissen mit Odds Ratios. Ein deutlicher Vorteil bestand in dem Umfang vorliegender Stichproben, die eine gute Grundlage zur Ermittlung epidemiologischer Kenngrößen mittels Kontingenztafeln (2x2-Tafeln) war. Messfehler, Kategorisierung und das Vorliegen von Störgrößen beeinflussten auf vielfältige Weise deren Aussagekraft. Messfehler, die in dieser Arbeit zu unsauberen Ergebnissen führen konnten, waren zum einen bereits in der Erfassung von Diagnosen als ICD-10-Code, zum anderen in der Güte der Datenbankpflege der Techniker Krankenkasse begründet. Zum Beispiel wurden in der Generierung der Gesamtpopulation, welche den Assoziationsanalysen zugrunde lag, Patienten mit den Versichertennummern „0“ und „1111111111“ ausgeschlossen. Hinter diesen Nummern verbargen sich Neugeborene und Säuglinge, Mitversicherte ohne eigene Versichertennummer sowie Kurzzeit-Versicherte. Hiermit entstanden falsche, zu niedrig angegebene Prävalenzen für Kinder in den ersten Lebensmonaten bei gleichzeitig zu niedrig angegebenen Prävalenzen für Mitversicherte beziehungsweise Kurzzeit-Versicherte. Des Weiteren ist zu bemerken, dass sich in der Datenbankpflege Eingabefehler und Platzhalter automatisierten Kontrollen entziehen konnten.

Die hier durchgeführten Assoziationsanalysen waren als orientierend zu werten. Wurde im Ergebnisteil und der Diskussion von signifikanten Ergebnissen gesprochen, so bezog sich die Signifikanz auf die für die betreffende Assoziation bestimmte Odds Ratio und das zugehörige 99% Konfidenzintervall. Tatsächlich lag dieser Arbeit ein Data-Mining-Ansatz

zugrunde mit einer Situation des multiplen Testens, dessen Ziel allein in der Generierung von Arbeitshypothesen bestehen konnte. So gefundene Auffälligkeiten wären mit den Methoden der klassischen Statistik in idealerweise prospektiven Studien zu validieren. Um genauere Hinweise auf gemeinsame pathophysiologische Zusammenhänge zu finden, sollten darüber hinaus weitere Variablen, wie zum Beispiel Medikamenteneinnahme, sozialer Status, und ethnische Zugehörigkeit in auf dieser Arbeit aufbauenden Studien berücksichtigt werden.

## 6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden erstmals in Deutschland Assoziationen ausgewählter Autoimmundermatosen mit anderen Autoimmunerkrankungen sowie mit Erkrankungen nicht autoimmuner Genese (neurologische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endokrinologische, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, bösartige Neubildungen) analysiert. Anhand von Versichertenstammdaten der Techniker-Krankenkasse der Jahre 2008 bis 2011 konnte eine Stichprobe mit über 5 Millionen Menschen sowie eine fünfmal größere Kontrollgruppe generiert werden. Die Auswertungen dieser Arbeit waren zum einen aufgrund der großen Stichprobe, zum anderen durch Nutzung geschlechts- und altersstandardisierter Korrektur repräsentativ und somit auch unter Public-Health Aspekten direkt auf die Bevölkerung übertragbar.

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung ließen sich wie folgt zusammenfassen: Die ermittelte Prävalenz von Autoimmunerkrankungen lag mit 15% der deutschen Bevölkerung über internationalen Schätzungen. Die gesundheitsökonomische Relevanz dieser Erkrankungsfamilie, besonders innerhalb Deutschlands, wurde durch diese hohe Anzahl verdeutlicht und begründete das dahinterstehende wissenschaftliche Interesse. Die Prävalenz der untersuchten Pemphigus- und Pemphigoiderkrankungen betrug, hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung, 0,5‰ im Jahr 2010. Mehr als ein Drittel der Versicherten hatte mindestens eine weitere Autoimmunerkrankung als Haupt- oder Nebendiagnose. Diese Koinzidenz mehrerer Autoimmunerkrankungen untereinander machte Zusammenhänge in der Ätiologie und Pathophysiologie wahrscheinlich.

Besonderes Interesse galt den Zusammenhängen von Pemphigus und Pemphigoid-Erkrankungen mit Malignomen. Für seltene Erkrankungen wie Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus sowie Epidermolysis bullosa acquisita gab es bislang keine Daten. Eine Assoziation des bullösen Pemphigoids mit hämatologischen Malignomen konnte in dieser Analyse bestätigt werden. Besonders häufig waren in diesem Zusammenhang Lymphome bei den Patienten zu finden. Auch Epidermolysis bullosa acquisita zeigte sich mit dem reifzelligem T-/NK-Zell-Lymphom assoziiert, ebenso wie Pemphigus vulgaris mit Malignomen des Oropharynx und Darmes. Malignome des Auges und der Augenanhangsgebilde traten gehäuft mit dem Schleimhautpemphigoid auf. Pemphigus foliaceus und das Schleimhautpemphigoid konnten aufgrund der Datenanalyse mit nicht melanotischen Hautmalignomen in Verbindung gebracht werden.

Bestärkt durch die vielfältige Validierung der Studienergebnisse durch anerkannte Krankheitszusammenhänge unterstrich die vorliegende Arbeit das enorme Potential von GKV-Routinedaten für die Identifikation möglicher Assoziationen und die Generierung neuer ätiopathogenetischer Hypothesen. In Bezug auf die vorliegend primär untersuchten

Autoimmundermatosen könnten Screeninguntersuchungen zur Früherkennung begleitender Malignome durch die in dieser Datenanalyse gefundenen Assoziationen an Bedeutung gewinnen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Aberer E: Lupus erythematosus. Wide range of symptoms through clinical variation, associated diseases and imitators. *Hautarzt* 61, 676–682 (2010)
2. Abreu-Velez AM, Howard MS, Jiao Z, Gao W, Yi H, Grossniklaus HE, Duque-Ramírez M, Dudley SC: Cardiac autoantibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia, South America. *J Clin Immunol* 31, 985–997 (2011)
3. Aghassi D, Dover JS: Pemphigus foliaceus induced by psoralen-UV-A. *Arch Dermatol* 134, 1300–1301 (1998)
4. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N: The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on Vitiligo. *Indian J Dermatol Ven Lepr* 79, 750 (2013)
5. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J: Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 62, 177-188 (2010)
6. Alzolibani AA: Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 20, 191–198 (2011)
7. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM: The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 54, 395–404 (2006)
8. Ambros-Rudolph CM: Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol* 23, 265-275 (2011)
9. Ameglio F, D'Auria L, Cordiali-Fei P, Mussi A, Valenzano L, D'Agosto G, Ferraro C, Bonifati C, Giacalone B: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris: correlated behaviour of serum VEGF, sE-selectin and TNF-alpha levels. *J Biol Regul Homeost Agents* 11, 148–153 (1997)
10. Anzaar F, Cabrita F, Ahmed M, Foster CS: The frequency of other autoimmune disorders in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *Acta Ophthalmol* 90, 253–254 (2012)
11. Attili VR, Attili SK: Lichenoid inflammation in vitiligo-a clinical and histopathologic review of 210 cases. *Int J Dermatol* 47, 663–669 (2008)
12. Augustin M, Glaeske G, Schäfer I, Rustenbach SJ, Hoer A, Radtke MA: Processes of psoriasis health care in Germany-long-term analysis of data from the statutory health insurances. *J Dtsch Dermatol Ges* 10, 648–655 (2012)
13. Bachmeyer C, Thiolière B, Khosrotehrani K, Cattan E: Acute myelogenous leukemia in a patient receiving etanercept for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 56, 169–170 (2007)
14. Bakry OA, Basha MA, El Shafiee MK, Shehata WA: Thyroid disorders associated with alopecia areata in egyptian patients. *Indian J Dermatol* 59, 49–55 (2014)
15. Baler GR: Epidermolysis bullosa acquisita associated with lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 17, 856-859 (1987)
16. Barth JH, Kelly SE, Wojnarowska F, Savin JA, Whittaker S, Cream JJ, White JE: Pemphigoid and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 19, 303–308 (1988)
17. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, Roujeau JC, Bernard P, Guillaume JC, Ingen-Housz-Oro S, Maillard H, Pauwels C, Picard-

- Dahan C, Dutronc Y, Richard MA: Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 131, 637–643 (2011)
18. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, Lorette G, Bonnetblanc JM, Prost C: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 131, 48–52 (1995)
  19. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E: Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 7, 434–440 (2009)
  20. Bickle K, Roark TR, Hsu S: Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician* 65,1861-1870 (2002)
  21. Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Calès-Quist D, Hélénon R, Quénéhervé C, Claire RC: Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *Int J Dermatol* 39, 18-20 (2000)
  22. Bolotin D, Petronic-Rosic V: Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 64, 1017–1024 (2011)
  23. Borda JM, Balsa RE: Lichen sclerosus et atrophicans of a vitiligoïd type. *Arch Argent Dermatol* 11, 419–24 (1961)
  24. Borda JM, Mirande LM, Abulafia J: Lichen sclerosus et atrophicans, hemorrhagic and vitiligoïd type. *Arch Dermatol* 84, 700–701 (1961)
  25. Callen JP, Anderson TF, Chanda JJ, Taylor WB: Bullous pemphigoid and other disorders associated with autoimmune phenomena. *Arch Dermatol* 114, 245-246 (1978)
  26. Callen JP, McCall MW: Bullous pemphigoid and Hashimoto's thyroiditis. *J Am Acad Dermatol* 5, 558–560 (1981)
  27. Carlson BC, Hofer MD, Ballek N, Yang XJ, Meeks JJ, Gonzalez CM: Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosus. *J Urol* 190, 399–406 (2013)
  28. Carreno BM, Collins M: The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol* 20, 29-53 (2002)
  29. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang-Xuan T, Kirtschig G, Korman NJ, Lightman S, Lozada-Nur F, Marinkovich MP, Mondino BJ, Prost-Squarcioni C, Rogers RS 3rd, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KB, Zillikens D, Zone JJ: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 138, 370-379 (2002)
  30. Chen M, A O'Toole E, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, A Fairley J, Woodley DT: The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with Crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol* 118, 1059–1064 (2002)
  31. Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT: Epidermolysis bullosa acquisita: Autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity* 45, 91–101 (2012)
  32. Cooper GS, Stroehla BC: The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2, 119-25 (2003)

33. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, Bernard P, D'Incan B, Roujeau JC, Joly P: Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology* 215, 187–191 (2007)
34. Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC: The expanding B7 superfamily: increasing complexity in costimulatory signals regulating T cell function. *Nat Immunol* 2, 203–209 (2001)
35. Dasanu CA, Bauer F, Ichim TE, Vyas D, Ek K, Alexandrescu DT: Rapidly fatal acute ATLL emerging after methotrexate therapy for disseminated psoriasis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 12, 76–78 (2012)
36. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L: Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 30, 3–16 (2012)
37. Downham 2nd -TF, Chapel TA: Bullous pemphigoid: therapy in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 114, 1639–1642 (1978)
38. Eberz B, Berghold A, Regauer S: High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 111, 1143–1147 (2008)
39. Egan CA, Lazarova Z, Darling TZ, Yee C, Coté T, Yancey KB: Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 357, 1850–1851 (2001)
40. Ellis CN, Gilbert M, Cohen KA, Albers JW, Ball RD, Albin RL, Silverman A, Voorhees JJ: Increased muscle tone during etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol* 14, 907–909 (1986)
41. Enamandra M, Kimball AB: Psoriasis Epidemiology: The Interplay of Genes and the Environment, Department of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. *J invest dermatol* 133, 287–289 (2013)
42. Famenini S, Wu JJ: Infliximab-induced psoriasis in treatment of Crohn's disease-associated ankylosing spondylitis: case report and review of 142 cases. *J Drugs Dermatol* 12, 939–943 (2013)
43. Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR: Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 31, 434–437 (1994)
44. Foulkes AC, Wheeler L, Gosal D, Griffiths CEM, Warren RB: Development of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol* 170, 206–209 (2014)
45. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al.: Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol* 38, 310–320 (2011)
46. Giomi B, Cardinali C, Pestelli E, Caproni M, Fabbri P: Pemphigus foliaceus developing on pre-existing psoriasis: a supposed pathogenetic linkage. *Acta Derm Venereol* 84, 82–83 (2004)
47. Goldich Y, Ziai S, Artornsombudh P, Avni-Zauberman N, Elbaz U, Rootman DS, Chan CC: Characteristics of patients with ocular cicatricial pemphigoid referred to major tertiary hospital. *Can J Ophthalmol* 50, 137–142 (2015)
48. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M: Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 50, 477–480 (2005)
49. Gong J, Lim SW: Alopecia areata as a paraneoplastic syndrome of Hodgkin's lymphoma: A case report. *Mol Clin Oncol* 2, 596–598 (2014)

50. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR, Logan RFA: The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 35, 730–739 (2012)
51. Grekin SJ, Fox MC, Gudjonsson JE, Fullen DR: Psoriasiform pemphigus foliaceus: a report of two cases. *J Cutan Pathol* 39, 549–553 (2012)
52. Grunwald MH, David M, Feuerman EJ: Coexistence of psoriasis vulgaris and bullous diseases. *J Am Acad Dermatol* 13, 224–228 (1985)
53. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD: Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 153, 424–427 (2005)
54. Guerra-Uribe NB, González-Huezo MS: Bullous pemphigoid and primary biliary cirrhosis, an infrequent association: A case report. *Rev Gastroenterol Mex* 375, 5-7 (2016)
55. Harries MJ, Sun J, Paus R, King Jr. LE: Management of alopecia areata. *BMJ* 203, 341 (2010)
56. Hart ZH, Hoffman W, Winbaum E: Polyneuropathy, alopecia areata, and chronic lymphocytic thyroiditis. *Neurology* 29, 106–108 (1979)
57. Heiligenhaus A, Steuhl KP, Schaller J: Das vernarbende Pemphigoid und andere chronische blasenbildende Erkrankungen von Haut und Auge. *Der Augenspiegel* 1, 33-38 (1998)
58. Hoepf M, Laby DM: Optic neuropathy in a child with alopecia. *Optom Vis Sci* 87, 787–789 (2010)
59. Hon KLE, Leung AKC: Alopecia areata. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 5, 98–107 (2011)
60. Hordinsky M, Ericson M: Autoimmunity: alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 9, 73–78 (2004)
61. How J, Bewsher PD, Stankler L: Bullous pemphigoid, polymyalgia rheumatica and thyroid disease. *Br J Dermatol* 103, 201–204 (1980)
62. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K: Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 113, 47-52 (1977)
63. Huang CY, Chen TC: Bullous pemphigoid associated with systemic lupus erythematosus: the discrimination of antibasement membrane zone antibody. *Int J Dermatol* 36, 40–42 (1997)
64. Huang YH, Kuo CF, Chen YH, Yang YW: Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study. *J Invest Dermatol* 132, 92–97 (2012)
65. Ito T, Shimada S, Mori T, Tokura Y: Alopecia areata possibly induced by autoimmune reaction in a patient with human T-cell lymphotropic virus-1-associated myelopathy. *J Dermatol* 40, 399–401 (2013)
66. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM: Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 84, 223–243 (1997)
67. James KA, Culton DA, Diaz LA: Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 29, 405-412 (2011)

68. Janeway CA, Medzhitov R: Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20, 197-216 (2002)
69. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, Courville P, Bravard P, Rémond B, Doffoel-Hantz V, Bénichou J: Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 132, 1998–2004 (2012)
70. Jordon RE, Muller SA, Hale WL, Beutner EH: Bullous pemphigoid associated with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 99, 17–25 (1969)
71. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B: Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 41, 266–268 (1999)
72. Kamradt T, Mitchison NA: Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 344, 655-664 (2001)
73. Kanjanabuch P, Arporniem S, Thamrat S, Thumasombut P: Mucous membrane pemphigoid in a patient with hypertension treated with atenolol: a case report. *J Med Case Rep* 6, 373 (2012)
74. Kavala M, Kural E, Kocaturk E, Zindanci I, Turkoglu Z, Can B: The Evaluation of thyroid diseases in patients with pemphigus vulgaris. *Sci World J* 2012, 146897 (2012)
75. Khaled A, Fazaa B, Mrabet N, Zeglaoui F, Kamoun MR: Multiple autoimmune syndrome in a patient with pemphigus vulgaris: a new combination. *Tunis Med* 86, 595-597 (2008)
76. Knudson RM, Tefferi A, Pittelkow MR, Davis MDP: Development of myelodysplastic syndrome evolving to acute myeloid leukemia in a patient receiving etanercept for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 65, 673–674 (2011)
77. Koga M, Koga K, Isitsuka K, Imafuku S, Nakayama J: Coexistence of adult T-cell leukaemia /lymphoma and psoriasis treated with cyclosporine. *Eur J Dermatol* 22, 275–276 (2012)
78. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, Scola N, Gambichler T: Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 93, 238-241 (2012)
79. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S: Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol* 29, 66–72 (2011)
80. Kwon HH, Kwon IH, Chung JH, Youn JI: Pemphigus foliaceus associated with psoriasis during the course of narrow-band UVB therapy: A simple coincidence? *Ann Dermatol* 23, 281–284 (2011)
81. Langan SM, Groves RW, West J: The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 131, 631–636 (2011)
82. Langan SM, Hubbard R, Fleming K, West J: A population-based study of acute medical conditions associated with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 161, 1149–1152 (2009)
83. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 337, 180 (2008)
84. Lee CW, Ro YS, Kim JH: Concurrent development of pemphigus foliaceus and psoriasis. *Int J Dermatol* 24, 316–317 (1985)

85. Lee CW, Ro YS: Pemphigus developed on preexisting dermatoses. *J Dermatol* 21, 213–215 (1994)
86. Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L: Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 126, 66–68 (1990)
87. Loche F, Bernard P, Bazex J: Bullous pemphigoid associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 139, 927–928 (1998)
88. Ludwig RJ: Clinical Presentation, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Dermatol* 10.1155/2013/812029 (2013)
89. Lu T, Gao T, Wang A, Jin Y, Li Q, Li C: Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *Int J Dermatol* 46, 47-51 (2007)
90. Malik M, Ahmed AR: Dual diagnosis of pemphigus vulgaris and connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 55, 699-704 (2006)
91. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekblom A, Ståhle-Bäckdahl M: Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 19, 225–230 (2004)
92. Marazza G, Pham HC, Schäfer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L: Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 161, 861–868 (2009)
93. Marcet B, Sibaud V, Geniaux M, Taieb A: Bullous pemphigoid, primary biliary cirrhosis and vitiligo: a multiple autoimmune syndrome?. *Ann Med Interne* 153, 349-350 (2002)
94. Mendes FBR, Hissa-Elian A, de Abreu MAMM, Goncalves VS: Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol* 88, 594–599 (2013)
95. Meyer A, Jenni C, Krebs A: Diagnostic problems associated with the coincidence of bullous dermatosis and lupus erythematosus visceralis. Demonstration of a case with Duhring's dermatitis herpetiformis in association with visceral lupus erythematosus. *Dermatologica* 153, 57–64 (1976)
96. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR: Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol* 134, 1141–1142 (2014)
97. Mobacken H, Kastrup W, Nilsson LA: Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta Derm Venereol* 64, 400–404 (1984)
98. Murata KY, Miwa H, Kondo T: Myelin-associated glycoprotein-related neuropathy associated with psoriasis: a case report. *J Med Case Rep* 7, 4 (2013)
99. Murphy R: Lichen sclerosus. *Dermatol Clin* 28, 707–715 (2010)
100. Nelson DM, Peterson AC: Lichen sclerosus: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol* 185, 522-525 (2011)
101. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, Inaba Y: The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 9, 136–141 (1995)
102. Osborne GE, Francis ND, Bunker CB: Synchronous onset of penile lichen sclerosus and vitiligo. *Br J Dermatol* 143, 218–219 (2000)
103. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA: Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 12, 118-123 (2003)

104. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE: Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team, Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Ashcroft DMJ Invest Dermatol* 133, 377-385 (2013)
105. Pasić A, Ljubojević S, Lipozencić J, Marinović B, Lončarić D: Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16, 426–427 (2002)
106. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care* 34, 133 (2011)
107. Pender MP: CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis* 2012, ID 189096 (2012)
108. Perez GL, Agger WA, Abellera RM, Dahlberg P: Pemphigus foliaceus coexisting with IgA nephropathy in a patient with psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol* 34, 794–796 (1995)
109. Powell JJ, Wojnarowska F: Lichen sclerosus. *Lancet* 22, 1777-1783 (1999)
110. Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VPJ, Dart JKG: Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom: *Eye* 26, 1199–1208 (2012)
111. Reunala T, Lokki J: Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Derm Venereol* 58, 505–510 (1978)
112. Richmond HM, Lozano A, Jones D, Duvic M: Primary cutaneous follicle center lymphoma associated with alopecia areata: *Clin Lymphoma Myeloma* 8, 121–124 (2008)
113. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P: High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 134, 465–469 (1998)
114. Sakanoue M, Kawai K, Kanekura T: Bullous pemphigoid associated with type 1 diabetes mellitus responsive to mycophenolate mofetil. *J Dermatol* 39, 884–885 (2012)
115. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T: Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 165, 354–359 (2011)
116. Schmidt E, Della Torre R, Borradori L: Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am* 32, 217–232 (2012)
117. Schmidt E, Zillikens D: Pemphigoid diseases. *Lancet* 26, 320-332 (2013)
118. Schmidt E, Zillikens D: The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int* 108, 399–405 (2011)
119. Schön MP, Boehncke WH: Psoriasis. *N Engl J Med* 352, 1899-1912 (2005)
120. Selby L, De Castro F, De Villiers WJ: The association of bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 49, 1768-1770 (2004)
121. Serwin AB, Bokinić E, Piascik M, Masny D, Chodyncka B: Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit* 13, 360–364 (2007)

122. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y: Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 34, 168–177 (2010)
123. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R: Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 116, 1035–1037 (1980)
124. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID: Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26, 249–253 (2012)
125. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ: The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 128, 1608–1610 (1992)
126. Sotiriou MC, Foo CW, Scholes CT, Zone JJ: Immunobullous disease and ulcerative colitis: a case series of six patients. *Br J Dermatol* 173, 792–796 (2015)
127. Stammaes J, Dorum S, Fleckenstein B, Aeschlimann D, Sollid LM: Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids* 39, 1183–1191 (2010)
128. Stevens KJ, Smith SL, Preston BJ, Deighton C: Tumoral enthesopathy in psoriasis. *Rheumatology* 40, 342–344 (2001)
129. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P: A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases. *Acta Derm Venereol* 85, 136–139 (2005)
130. Suehisa E, Toku M, Akita N, Fushimi R, Takano T, Tada H, Iwatani Y, Amino N: Study on an antibody against F1F2 fragment of human factor V in a patient with Hashimoto's disease and bullous pemphigoid. *Thromb Res* 77, 63–68 (1995)
131. Szabó E, Husz S, Kovács L: Coexistent atypical bullous pemphigoid and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 104, 71–75 (1981)
132. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F: The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol* 146, 1251–1254 (2010)
133. Tarlé RG, Machado do Nascimento L, Mira MT, Silva de Castro CC: Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol* 89, 461–470 (2014)
134. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K: Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* 29, 181–184 (1993)
135. Tomasini D, Cerri D, Cozzani E, Berti E: Development of pemphigus foliaceus in a patient with psoriasis: a simple coincidence? *Eur J Dermatol* 8, 56–59 (1998)
136. Town T: Inflammation, Immunity, and Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 9, 129–131 (2010)
137. Traore A, Sawadogo S, Barro F, Niamba P: Alopecia in consultations in the dermatology department at Burkina Faso: epidemiologic, clinical, and etiologic aspects. *Int J Dermatol* 46, 30–31 (2007)
138. Ujihara M, Hamanaka S, Matsuda S, Numa F, Kato H: Pemphigus vulgaris associated with autoimmune hemolytic anemia and elevated TNF alpha. *J Dermatol* 21, 56–58 (1994)
139. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, Alpsoy E: Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 45, 523–528 (2006)
140. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, Giannetti A, Girolomoni G, Lotti T, Martini P, Mazzaglia G, Peserico A, Puglisi

- Guerra A, Sini G, Cassano N, Cricelli C: Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol* 20, 593–598 (2010)
141. Villasante Fricke AC, Miteva M: Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8, 397–403 (2015)
  142. Votrubova J, Juzlova K, Smerhovsky Z, Fialova J, Gopfertova D, Vojackova N, Hercogova J: Risk factors for comorbidities in Czech psoriatic patients: Results of a hospital-based case-control study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 158, 288-294 (2013)
  143. Walsh ML, Leonard N, Shawki H, Bell HK: Lichen sclerosus and immunobullous disease. *J Low Genit Tract Dis* 16, 468–470 (2012)
  144. Wanat KA, Schaffer A, Richardson V, VanVoorhees A, Rosenbach M: Sarcoidosis and psoriasis: a case series and review of the literature exploring co-incidence vs coincidence. *JAMA Dermatol* 149, 848–852 (2013)
  145. Watabe H, Soma Y, Obara W, Murakami N, Kawase A, Mizukami T, Koike M, Shibuya Y, Mizoguchi M: Adult T-cell lymphoma/leukaemia developing in a patient with psoriasis treated with long-term cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 86, 184–185 (2006)
  146. Wilczek A, Sticherling M: Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *Int J Dermatol* 45, 1353–1357 (2006)
  147. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC: Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study. *Stroke* 42, 319–323 (2011)
  148. Yasar A, Gunduz K, Onur E, Calkan M: Serum homocysteine, vitamin B12, folic acid levels and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism in Vitiligo. *Dis Markers* 33, 85–89 (2012)
  149. Yokoo M, Oka D, Ueki H: Coexistence of psoriasis vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatologica* 179, 222–223 (1989)
  150. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB: Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 131, 957–958 (1995)
  151. Burden et al.: Psoriasis and related disorders. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D: Rooks textbook of dermatology. 9.Aufl., Band 4, 35.1-35.48 Wiley 2015
  152. Krieg T: Sklerodermie. In: Braun-Flaco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M: 869-875 Dermatologie und Venerologie. 5.Aufl., 676-687 Springer 2005
  153. Moll I: Lichen sclerosus et atrophicus. In: Moll I: Duale Reihe Dermatologie 6.Aufl., 417-418, Georg Thieme Verlag 2005
  154. Murphy et al.: Autoimmunität und Transplantation. In: Murphy KM, Travers P, Walport M: Janeway Immunologie 7. Aufl., 817-891, Springer 2014
  155. Schmidt et al.: Epidemiology of Autoimmune Bullous Diseases. In: Murrell DF: Blistering Diseases, Clinical Features, Pathogenesis, Treatment. 1. Aufl., 251-263, Springer 2015
  156. Schmidt et al.: Immunobullous diseases. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D: Rooks textbook of dermatology. 9.Aufl., Band 4, 50.1-50.57 Wiley 2015

157. Sinclair et al.: Alopecia areata. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B: Evidence based Dermatology. 2.Aufl., 518-525, BMJ Books 2009
158. Stolz et al.: Störungen der Melaninpigmentierung. In: Braun-Flaco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M: 869-875 Dermatologie und Venerologie. 5.Aufl., 869-875 Springer 2005
159. Zillikens D: Bullöse Autoimmundermatosen. In: Braun-Flaco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W, Landthaler M: Dermatologie und Venerologie. 6.Aufl., 607-638, Springer 2012
160. National Institutes of Health, The autoimmune diseases coordinating committee, Progress in Autoimmune Diseases Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, (2005)
161. [http://en.wikipedia.org/wiki/SAS\\_\(software\)](http://en.wikipedia.org/wiki/SAS_(software)) (Zugegriffen: 10-Nov-2016)
162. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/31715/Autoimmun-polyglandulaere-Syndrome-Aspekte-zu-Pathogenese-Prognose-und-Therapie> (Zugegriffen: 28-Juni-2016)
163. <http://www.autoimmun.org/> (Zugegriffen: 24-Apr-2016)
164. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/BevoelkeBevo.html> (Zugegriffen: 12-Apr-2016)
165. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm> (Zugegriffen: 12-Dez-2016)
166. <http://www.tk.de/tk/unternehmen-und-karriere/ueber-die-tk/die-tk-auf-einen-blick/8168> (Zugegriffen: 13-Juni-2016)
167. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (Zugegriffen: 12-Dez-2016)

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AA	Alopezia areata
AIH	Autoimmunhepatitis
AIHA	autoimmune hämolytische Anämie
API	autoimmune polyglanduläre Insuffizienz
APS	Antiphospholipid-Syndrom
BP	Bullöses Pemphigoid
CD	engl.: cluster of differentiation
CI	engl.: confidence interval (Konfidenzintervall, Vertrauensbereich)
CU	Colitis ulcerosa
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DH	Dermatitis herpetiformis Duhring
DM_PM	Dermatomyositis / Polymyositis
EBA	Epidermolysis bullosa acquisita
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPA	granulomatöse Polyangiitis (Syn. Wegener-Granulomatose)
GSE	glutensensitive Enteropathie (Syn. Zöliakie)
HLA	human leucocyte antigen (Humanes Leukozyten-Antigen)
HPT	Hypoparathyreoidismus
HT	Hashimoto-Tyreoiditis
ICD	International Classification of diseases
ITP	ideopathisch trombozytopenische Purpura
JIA	juvenile ideopathische Arthritis
KGA	Kryoglobulinaemie
LSA	Lichen sclerosus et atrophicans
MCTD	engl.: mixed connective tissue disease (Syn. Mischkollagenose)
MG	Myasthenia Gravis

MHC	engl.: major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MPA	mikroskopische Panangiitis
MS	multiple Sklerose (Syn. Encephalomyelitis disseminata)
OR	engl.: odds ratio (Chancenverhältnis)
PA	perniziöse Anämie
PAN	Panarteriitis nodosa
PBC	primär billäre Cholangitis (Syn. primär billäre Zirrhose)
PCh	Panchondritis
PF	Pemphigus foliaceus
PG	Pemphigoid gestationis
PmRh	Polymyalgia rheumatica
POI	primäre Ovarialinsuffizienz
Pso	Psoriasis
PV	Pemphigus vulgaris
RA	rheumatoide Arthritis
RhCh	rheumatische Chorea
RhF	rheumatisches Fieber
SHP	Schleimhautpemphigoid
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SpA	Spondylitis ankylosans (Syn. Morbus Bechterew)
SPS	engl.: stiff person's syndrome (Syn. Stiff Man Syndrome)
T1DM	Diabetes mellitus Typ I
TS	Takayasu-Syndrom (Syn. Aortenbogensyndrom)
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon (Syn. Thyreotropin)
USA	engl.: United states of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VEGF	engl.: vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor)
ZNS	Zentralnervensystem

## 9 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Anteil der Versicherten mit mindestens einer weiteren, zwei weiteren, drei und mehr weiteren Autoimmundiagnosen bei bereits Erkrankten<sup>1</sup>; Teil 1</i> .....	27
<i>Abbildung 2: Prävalenz-Trend aller untersuchten Dermatosen</i> .....	28
<i>Abbildung 3: Prävalenz-Trend von entzündlichen Dermatosen und Dermatitis herpetiformis Duhring</i> .....	28
<i>Abbildung 4: Prävalenztrend der bullösen Autoimmundermatosen</i> .....	29
<i>Abbildung 5: Verteilung der Autoimmundermatosen ohne Dermatitis herpetiformis Duhring im Jahr 2011</i> .....	30
<i>Abbildung 6: Anteil der Versicherten mit mindestens einer weiteren, zwei weiteren, drei und mehr weiteren Autoimmundiagnosen bei bereits Erkrankten<sup>1</sup>; Teil 2</i> .....	31
<i>Abbildung 7: Altersverteilung des bullösen Pemphigoids</i> .....	38
<i>Abbildung 8: Altersverteilung des Schleimhautpemphigoids</i> .....	40
<i>Abbildung 9: Altersverteilung des Pemphigoid gestationis</i> .....	41
<i>Abbildung 10: Altersverteilung der Epidermolysis bullosa acquisita</i> .....	42
<i>Abbildung 11: Altersverteilung der Dermatitis herpetiformis Duhring</i> .....	43
<i>Abbildung 12: Altersverteilung des Pemphigus vulgaris</i> .....	44
<i>Abbildung 13: Altersverteilung des Pemphigus foliaceus</i> .....	46
<i>Abbildung 14: Altersverteilung der Psoriasis</i> .....	50
<i>Abbildung 15: Altersverteilung der Alopezia areata</i> .....	51
<i>Abbildung 16: Altersverteilung des Lichen sclerosus et atrophicus</i> .....	53
<i>Abbildung 17: Altersverteilung der Vitiligo</i> .....	54

## 10 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Kontingenztafel (2 x 2 – Tafel)</i> .....	20
<i>Tabelle 2: Prävalenz aller untersuchten Autoimmunerkrankungen 2011</i> .....	26
<i>Tabelle 3: Assoziationen von bullösen Autoimmundermatosen zu allen untersuchten Autoimmunerkrankungen<sup>1</sup></i> .....	32
<i>Tabelle 4: Assoziationen von nichtbullösen entzündlichen Dermatosen zu allen untersuchten Autoimmunerkrankungen<sup>1</sup></i> .....	34
<i>Tabelle 5: Assoziationen von bullösen Autoimmundermatosen und Erkrankungen mit den ICD-10-Codes C<sup>1</sup>, E<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> und I<sup>4</sup> sowie deren zeitliche Abfolge<sup>5</sup></i> .....	35
<i>Tabelle 6: Assoziationen von nichtbullösen entzündlichen Dermatosen und Erkrankungen mit den ICD-10-Codes C<sup>1</sup>, E<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> und I<sup>4</sup> sowie deren zeitliche Abfolge<sup>5</sup></i> .....	48
<i>Tabelle 7 A: Auflistung der Autoimmunerkrankungen mit ICD-10-Code oder Ausschlusskriterium</i> .....	97
<i>Tabelle 8 A: Assoziationsmatrix aller untersuchten Autoimmunerkrankungen Teil 1*</i> .....	98
<i>Tabelle 9 A: Assoziationsmatrix aller untersuchten Autoimmunerkrankungen Teil 2*</i> .....	99
<i>Tabelle 10 A: Assoziationsmatrix aller untersuchten Autoimmunerkrankungen Teil 3*</i> ...	100

# 11 Anhang

## Tabellen

**Tabelle 7 A: Auflistung der Autoimmunerkrankungen und entzündliche Dermatosen mit ICD-10-Code oder Ausschlusskriterium**

Erkrankung	ICD-Code / Bemerkung	Erkrankung	ICD-Code / Bemerkung
1. Perniziöse Anämie	D51.0	35. Reiter-Syndrom	M02.3
2. Autoimmunhämolytische Anämie	D59.1	36. Rheumatoide Arthritis (rA)	M05; M06
3. Idiopathische thrombozytopenische Purpura	D69.3	37. Juvenile idiopathische Arthritis	M08
4. Sarkoidose	D86	38. Panarteriitis nodosa	M30
5. Antiphospholipid-Syndrom	D68.6	39. Goodpasture-Syndrom	M31.0
6. Kryoglobulinämie	D89.1	40. Wegenersche Granulomatose	M31.3
7. Morbus Basedow	E05.0	41. Takayasu-Arteriitis	M31.4
8. Hashimoto-Thyreoiditis	E06.3	42. Arteriitis temporalis	M31.5
9. Typ 1 Diabetes	E10	43. Mikroskopische Polyangiitis	M31.7
10. Hypoparathyreoidismus	E20.0; E20.8; E20.9	44. SLE (Systemischer Lupus erythematodes)	M32.1; M32.8; M32.9
11. M. Addison	E27.1; E27.2	45. Dermatomyositis-	M33
12. Primäre Ovarialinsuffizienz	E28.3	46. Polymyositis	M34
13. Polyglanduläre Insuffizienz	E31.0	47. Sklerodermie	M35.0
14. Stiff-Man-Syndrom	G25.88	48. Sjögren-Syndrom	M35.1
15. Multiple Sklerose	G35	49. Mischkollagenose [Sharp-Syndrom]	M35.1
16. Guillain-Barré-Syndrom	G61.0	50. Morbus Adamantiades- Behçet	M35.2
17. Myasthenia gravis	G70.0	51. Polymyalgia rheumatica	M35.3
18. rheumatisches Fieber	I00; I01	52. Morbus Bechterew	M45
19. Rheumatische Chorea	I02	53. Panchondritis	M94.1
20. Morbus Crohn	K50	54. Pemphigoid gestationis	Q26.4
21. Colitis ulcerosa	K51	55. autoimmune Enteropathie	nicht eindeutig verschlüsselt
22. primär billäre Zirrhose	K74.3	56. autoimmune Gastritis	nicht eindeutig verschlüsselt
23. Autoimmune Hepatitis	K75.4	57. autoimmune Infertilität	nicht eindeutig verschlüsselt
24. glutensensitive Enteropathie	K90.0	58. autoimmune	nicht eindeutig verschlüsselt
25. Pemphigus vulgaris	L10.0	59. Innenohrschwerhörigkeit	nicht eindeutig verschlüsselt
26. Pemphigus foliaceus	L10.2	60. autoimmune	nicht eindeutig verschlüsselt
27. Bullöses Pemphigoid	L12.0	61. Kardiomyopathie	nicht eindeutig verschlüsselt
28. vernarbendes Pemphigoid	L12.1	62. autoimmune Uveitis	nicht eindeutig verschlüsselt
29. Epidermolysis bullosa acquisita	L12.3	63. CIDP	nicht eindeutig verschlüsselt
30. Dermatitis herpetiformis	L13.0	64. Churg-Strauss-Syndrom	nicht eindeutig verschlüsselt
31. Duhring	L40	65. Cogan Syndrom	nicht eindeutig verschlüsselt
32. Psoriasis	L63	66. Glomerulonephritis	nicht eindeutig verschlüsselt
33. Alopecia areata	L80	67. PANDAS	nicht eindeutig verschlüsselt
34. Vitiligo	L90.0	68. Purpura Schönlein-Henoch	nicht eindeutig verschlüsselt
		69. SAPHO-Syndrom	nicht eindeutig verschlüsselt
		70. Sympathische Ophthalmie	nicht eindeutig verschlüsselt
		71. Lineare IgA-Dermatose	nicht eindeutig verschlüsselt

**Tabelle 8 A: Assoziationsmatrix aller untersuchten Autoimmunerkrankungen Teil 1\***

Diagnose**	Hämatologische Autoimmunerkrankungen						Organspezifische Autoimmunerkrankungen				
	Sark	PA	ITP	APS	AIHA	KGA	CU	Crohn	GSE	AIH	PBC
Sark	-	<b>1,91</b>	<b>3,51</b>	<b>3,14</b>	<b>5,23</b>	<b>9,36</b>	<b>1,99</b>	<b>1,98</b>	<b>3,33</b>	<b>2,69</b>	<b>4,46</b>
PA	<b>1,77</b>	-	<b>2,61</b>	<b>3,09</b>	<b>8,98</b>	<b>0,45</b>	<b>2,10</b>	<b>4,99</b>	<b>6,06</b>	<b>3,59</b>	<b>3,37</b>
ITP	<b>3,53</b>	<b>2,20</b>	-	<b>8,99</b>	<b>43,70</b>	<b>3,00</b>	<b>2,12</b>	<b>2,52</b>	<b>2,81</b>	<b>3,96</b>	<b>3,74</b>
APS	<b>2,21</b>	<b>2,82</b>	<b>13,92</b>	-	<b>14,61</b>	<b>7,59</b>	<b>2,22</b>	<b>2,51</b>	<b>2,47</b>	<b>16,88</b>	<b>6,31</b>
AIHA	<b>4,44</b>	<b>10,07</b>	<b>39,94</b>	<b>15,59</b>	-	<b>165,48</b>	<b>3,09</b>	<b>3,95</b>	<b>4,57</b>	<b>39,14</b>	<b>36,35</b>
KGA	<b>10,20</b>	0,36	4,73	-	-	-	<b>2,33</b>	1,46	6,60	1,17	1,45
PV	2,02	1,40	1,61	1,39	<b>15,13</b>	-	<b>1,89</b>	<b>3,09</b>	3,47	<b>3,94</b>	-
PF	-	-	-	-	-	-	2,02	2,95	-	-	-
BP	1,77	0,89	2,13	<b>3,56</b>	3,43	-	1,38	1,86	<b>6,85</b>	3,99	0,96
SHP	1,07	0,77	-	<b>9,78</b>	-	-	1,44	3,05	-	-	-
PG	3,04	-	-	-	-	-	2,02	-	-	-	-
EBA	-	-	<b>8,27</b>	-	-	-	1,52	<b>8,08</b>	4,75	-	-
DH	<b>1,85</b>	<b>2,24</b>	<b>3,26</b>	2,11	2,71	-	<b>2,51</b>	<b>1,85</b>	<b>21,47</b>	<b>5,05</b>	1,57
Pso	<b>1,67</b>	1,36	1,45	1,59	1,53	1,68	<b>1,78</b>	<b>1,99</b>	<b>1,82</b>	1,42	<b>1,90</b>
AA	<b>1,69</b>	<b>2,15</b>	<b>1,83</b>	1,41	1,36	0,61	1,52	<b>1,64</b>	<b>4,04</b>	1,36	<b>2,02</b>
LSA	<b>2,01</b>	<b>1,94</b>	<b>1,64</b>	1,19	<b>1,99</b>	-	1,47	<b>1,73</b>	<b>2,07</b>	<b>2,36</b>	1,52
Vitiligo	<b>2,08</b>	<b>6,08</b>	1,45	1,05	1,02	0,87	1,56	1,36	<b>2,59</b>	<b>2,55</b>	<b>1,89</b>
CU	<b>2,01</b>	<b>1,95</b>	<b>2,09</b>	<b>2,27</b>	<b>3,65</b>	<b>3,93</b>	-	<b>63,73</b>	<b>4,19</b>	<b>6,05</b>	<b>7,47</b>
Crohn	<b>1,87</b>	<b>4,35</b>	<b>2,35</b>	<b>2,66</b>	<b>2,90</b>	1,14	<b>58,81</b>	-	<b>7,96</b>	<b>5,84</b>	<b>4,82</b>
GSE	<b>2,86</b>	<b>6,00</b>	<b>2,82</b>	<b>4,21</b>	<b>3,30</b>	-	<b>4,78</b>	<b>8,09</b>	-	<b>6,08</b>	<b>5,05</b>
AIH	<b>2,82</b>	<b>2,84</b>	<b>4,30</b>	<b>7,44</b>	<b>39,45</b>	-	<b>6,29</b>	<b>8,94</b>	<b>5,82</b>	-	<b>161,44</b>
PBC	<b>3,59</b>	<b>5,41</b>	<b>3,65</b>	<b>5,04</b>	<b>11,98</b>	<b>17,11</b>	<b>9,49</b>	<b>7,30</b>	<b>5,82</b>	<b>440,16</b>	-
MS	1,56	<b>1,69</b>	1,58	<b>1,82</b>	<b>2,05</b>	<b>5,98</b>	1,38	1,56	1,48	1,37	1,19
MG	<b>1,98</b>	<b>2,79</b>	1,37	<b>5,09</b>	<b>6,50</b>	-	<b>1,71</b>	<b>1,87</b>	2,11	<b>3,08</b>	<b>2,87</b>
GBS	<b>2,33</b>	<b>3,32</b>	1,68	0,75	<b>6,22</b>	-	<b>1,83</b>	<b>2,01</b>	0,47	0,71	1,99
SPS	1,13	<b>3,34</b>	0,66	<b>12,15</b>	1,35	-	<b>3,87</b>	<b>2,03</b>	<b>4,83</b>	0,66	0,86
HT	<b>1,72</b>	<b>3,59</b>	<b>1,83</b>	<b>2,22</b>	<b>2,15</b>	1,91	1,32	1,24	<b>2,98</b>	<b>3,89</b>	<b>2,46</b>
T1DM	<b>1,93</b>	<b>1,64</b>	<b>1,72</b>	<b>1,71</b>	<b>1,82</b>	1,52	1,56	1,36	<b>2,83</b>	<b>2,59</b>	<b>2,36</b>
Basedow	<b>1,89</b>	<b>2,23</b>	1,43	1,47	<b>2,69</b>	1,28	1,52	1,59	<b>2,40</b>	<b>2,10</b>	<b>1,63</b>
POI	1,41	1,48	<b>1,77</b>	<b>1,71</b>	1,19	1,53	1,57	1,33	1,42	1,33	1,33
HPT	1,52	1,70	<b>2,23</b>	<b>3,37</b>	<b>9,24</b>	-	<b>1,74</b>	<b>2,70</b>	<b>5,10</b>	<b>3,86</b>	<b>3,15</b>
Addison	<b>2,63</b>	<b>11,05</b>	<b>3,76</b>	<b>4,49</b>	<b>9,53</b>	-	<b>3,70</b>	<b>3,90</b>	1,55	2,12	1,09
API	<b>5,05</b>	<b>53,56</b>	<b>6,88</b>	<b>3,65</b>	<b>13,99</b>	-	1,83	<b>2,77</b>	<b>21,96</b>	<b>25,84</b>	1,48
Sjögren	<b>1,77</b>	1,35	1,55	<b>1,85</b>	<b>1,98</b>	<b>3,01</b>	1,54	<b>1,74</b>	<b>2,08</b>	<b>1,71</b>	<b>2,13</b>
PmRh	<b>2,35</b>	1,53	1,49	<b>2,38</b>	1,41	<b>2,08</b>	<b>1,87</b>	<b>2,05</b>	<b>1,84</b>	<b>2,05</b>	<b>1,63</b>
Sklero	<b>3,37</b>	<b>2,28</b>	<b>2,29</b>	<b>8,69</b>	<b>14,05</b>	<b>14,04</b>	1,96	1,71	<b>3,34</b>	<b>11,21</b>	<b>15,66</b>
SLE	<b>6,11</b>	<b>3,01</b>	<b>9,70</b>	<b>78,30</b>	<b>38,30</b>	-	<b>2,42</b>	<b>2,61</b>	<b>3,84</b>	<b>19,73</b>	<b>12,65</b>
Horton	<b>1,64</b>	<b>2,32</b>	<b>2,27</b>	<b>2,85</b>	0,67	-	<b>1,99</b>	<b>1,94</b>	2,40	<b>3,29</b>	1,37
MCTD	<b>3,61</b>	<b>5,86</b>	<b>4,90</b>	<b>16,81</b>	<b>12,13</b>	<b>30,59</b>	<b>4,08</b>	<b>3,02</b>	<b>4,39</b>	<b>109,41</b>	<b>122,95</b>
DM_PM	<b>5,80</b>	<b>4,81</b>	0,50	<b>5,23</b>	<b>15,02</b>	-	<b>1,64</b>	<b>2,63</b>	<b>4,01</b>	<b>18,45</b>	<b>15,59</b>
PAN	<b>3,91</b>	<b>3,19</b>	<b>4,16</b>	<b>4,89</b>	<b>22,66</b>	<b>9,63</b>	<b>2,29</b>	<b>4,19</b>	<b>3,46</b>	<b>4,75</b>	<b>5,97</b>
GPA	<b>8,05</b>	1,94	<b>3,75</b>	<b>19,96</b>	<b>18,05</b>	<b>21,27</b>	<b>4,43</b>	<b>6,95</b>	3,64	2,11	2,03
Behçet	2,38	1,27	<b>7,10</b>	<b>16,32</b>	-	-	<b>6,55</b>	<b>6,36</b>	<b>8,74</b>	3,99	1,38
TS	2,65	-	-	3,58	-	-	2,36	<b>2,80</b>	-	-	-
MPA	<b>6,86</b>	2,25	-	-	-	-	<b>2,88</b>	<b>9,38</b>	6,73	-	-
Good	<b>6,56</b>	2,72	<b>10,78</b>	2,16	8,75	-	<b>5,84</b>	2,35	4,96	5,11	-
RA	<b>2,86</b>	<b>1,82</b>	<b>1,78</b>	<b>3,54</b>	<b>2,69</b>	<b>4,73</b>	<b>2,53</b>	<b>3,57</b>	<b>2,29</b>	<b>3,11</b>	<b>3,26</b>
JIA	<b>3,82</b>	1,28	1,17	<b>4,16</b>	<b>3,58</b>	-	<b>3,31</b>	<b>6,83</b>	<b>3,88</b>	<b>6,38</b>	0,71
Reiter	<b>3,25</b>	1,57	3,92	3,02	-	-	<b>6,74</b>	<b>13,07</b>	2,75	2,39	1,63
SpA	<b>2,59</b>	<b>2,48</b>	1,16	<b>2,39</b>	<b>2,26</b>	1,35	<b>3,69</b>	<b>6,42</b>	<b>2,20</b>	<b>2,98</b>	1,38
PCh	2,74	-	-	-	-	-	0,82	-	-	-	-
RhF	<b>3,43</b>	<b>2,06</b>	1,43	<b>3,50</b>	<b>4,88</b>	1,27	<b>2,78</b>	<b>2,34</b>	<b>2,33</b>	<b>3,20</b>	1,57
RhCh	0,58	-	4,00	0,51	7,72	-	<b>2,37</b>	1,92	1,04	-	-

\* OR mit statistisch signifikantem Konfidenzintervall sind fett und kursiv gedruckt

\*\*vollständiger Diagnosenname und ICD-10-Code sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen

**Tabelle 9 A: Assoziationsmatrix aller untersuchten Autoimmunerkrankungen Teil 2\***

Diagnose**	Neurologische Autoimmunerkrankungen				Endokrinologische Autoimmunerkrankungen						
	MS	MG	GBS	SPS	HT	T1DM	Basedo				
							w	POI	HPT	Addison	API
Sark	<b>1,61</b>	<b>2,23</b>	2,08	1,43	<b>1,74</b>	<b>1,74</b>	<b>1,88</b>	1,33	<b>1,70</b>	4,27	3,45
PA	<b>2,16</b>	3,05	2,17	2,28	<b>4,14</b>	<b>1,73</b>	<b>2,34</b>	<b>1,75</b>	<b>2,36</b>	11,92	41,40
ITP	<b>1,68</b>	1,31	0,99	0,53	<b>2,04</b>	<b>1,71</b>	<b>1,87</b>	<b>1,82</b>	<b>2,09</b>	<b>2,94</b>	<b>2,27</b>
APS	<b>2,08</b>	<b>4,18</b>	0,79	3,50	<b>2,07</b>	1,33	1,59	1,56	<b>2,74</b>	4,33	<b>5,91</b>
AIHA	<b>2,79</b>	4,65	<b>34,59</b>	0,54	<b>2,10</b>	<b>1,82</b>	<b>1,97</b>	1,56	<b>5,64</b>	<b>7,51</b>	<b>16,94</b>
KGA	2,37	-	3,72	-	<b>2,31</b>	1,24	0,72	1,91	-	-	-
PV	1,48	0,67	-	2,80	<b>1,65</b>	0,98	1,22	0,15	0,58	-	-
PF	2,58	-	-	-	0,34	-	-	-	-	-	-
BP	<b>2,39</b>	1,05	<b>3,63</b>	2,30	<b>1,78</b>	<b>2,09</b>	0,80	0,65	0,94	-	-
SHP	-	-	-	-	1,18	0,52	2,61	0,48	-	-	-
PG	-	-	-	-	1,11	1,23	3,11	0,84	-	-	-
LAD	1,25	1,77	3,18	-	<b>1,91</b>	1,24	<b>2,53</b>	0,75	-	-	-
EBA	-	-	4,51	-	0,86	0,67	5,20	1,32	-	-	-
DH	<b>1,81</b>	1,22	2,62	1,01	1,55	1,52	1,42	1,58	<b>2,59</b>	1,81	-
Pso	1,26	1,10	1,31	<b>1,64</b>	1,48	1,48	1,39	1,28	1,36	<b>1,78</b>	1,36
AA	1,08	1,49	0,90	1,44	<b>2,47</b>	1,31	1,50	1,56	1,40	<b>3,68</b>	<b>9,00</b>
LSA	0,95	1,18	1,31	1,32	<b>1,91</b>	1,31	1,24	<b>2,39</b>	1,46	1,55	1,81
Vitiligo	0,92	<b>2,94</b>	1,65	1,61	<b>5,34</b>	<b>1,76</b>	<b>2,47</b>	<b>1,34</b>	<b>2,14</b>	<b>7,43</b>	<b>17,27</b>
CU	1,40	<b>1,51</b>	<b>1,82</b>	<b>2,80</b>	1,35	1,45	1,45	1,52	<b>1,70</b>	<b>3,15</b>	1,88
Crohn	1,56	1,23	<b>1,69</b>	1,61	1,20	1,24	1,54	1,13	<b>2,28</b>	<b>4,00</b>	<b>2,23</b>
GSE	<b>1,63</b>	2,01	0,50	<b>3,37</b>	<b>2,99</b>	<b>2,64</b>	<b>2,13</b>	1,35	<b>3,76</b>	<b>9,22</b>	<b>23,73</b>
AIH	<b>1,86</b>	2,37	0,56	0,52	<b>4,15</b>	<b>2,34</b>	<b>2,25</b>	1,31	<b>4,22</b>	<b>5,67</b>	<b>10,59</b>
PBC	1,19	<b>7,26</b>	2,26	1,35	<b>2,87</b>	<b>2,39</b>	<b>1,94</b>	1,51	<b>9,40</b>	1,27	-
MS	-	<b>4,94</b>	<b>5,86</b>	<b>4,82</b>	1,24	1,14	1,10	1,13	1,13	<b>2,80</b>	1,13
MG	<b>6,79</b>	-	<b>9,70</b>	<b>7,41</b>	<b>2,77</b>	1,57	<b>2,31</b>	1,04	<b>3,57</b>	3,55	<b>23,82</b>
GBS	<b>7,32</b>	<b>3,43</b>	-	1,39	<b>1,79</b>	<b>1,60</b>	1,40	1,27	3,74	5,01	-
SPS	<b>7,19</b>	2,13	<b>3,94</b>	-	<b>1,77</b>	<b>1,97</b>	1,09	1,30	1,89	<b>34,06</b>	-
HT	1,24	<b>2,28</b>	1,58	1,50	-	<b>1,96</b>	<b>6,43</b>	1,60	<b>2,77</b>	<b>13,25</b>	<b>58,52</b>
T1DM	1,28	1,59	<b>1,87</b>	<b>2,06</b>	<b>2,20</b>	-	<b>1,69</b>	1,06	<b>1,83</b>	<b>4,27</b>	<b>24,45</b>
Basedow	1,14	<b>2,00</b>	1,09	1,03	<b>6,87</b>	1,55	-	1,38	<b>6,18</b>	<b>8,91</b>	<b>11,08</b>
POI	1,11	0,84	1,42	1,28	<b>1,63</b>	0,96	1,35	-	1,41	<b>4,28</b>	<b>3,57</b>
HPT	1,21	<b>2,74</b>	1,54	1,99	<b>2,97</b>	<b>1,65</b>	<b>7,25</b>	1,46	-	<b>18,35</b>	<b>39,45</b>
Addison	<b>1,95</b>	1,75	0,80	<b>48,93</b>	<b>12,68</b>	<b>3,04</b>	<b>6,71</b>	<b>3,66</b>	<b>13,23</b>	-	<b>2290,11</b>
API	1,75	<b>6,27</b>	-	-	<b>50,86</b>	<b>25,61</b>	<b>11,55</b>	<b>4,65</b>	<b>23,37</b>	<b>848,44</b>	-
Sjögren	1,41	<b>1,74</b>	1,59	1,42	<b>1,76</b>	1,37	<b>1,77</b>	1,49	1,49	<b>1,97</b>	<b>2,79</b>
PmRh	1,12	<b>2,08</b>	<b>2,41</b>	<b>2,18</b>	<b>1,95</b>	1,26	1,49	1,24	1,32	<b>3,13</b>	<b>7,65</b>
Sklero	<b>13,37</b>	<b>2,30</b>	1,87	1,49	<b>2,46</b>	1,54	1,51	1,57	1,87	<b>5,42</b>	<b>11,67</b>
SLE	<b>1,75</b>	<b>7,89</b>	1,98	<b>6,31</b>	<b>2,60</b>	1,40	<b>2,05</b>	<b>1,75</b>	<b>2,57</b>	<b>5,13</b>	<b>15,33</b>
Horton	1,23	<b>2,54</b>	<b>3,38</b>	<b>3,65</b>	<b>2,40</b>	1,34	<b>2,50</b>	1,37	1,46	<b>3,35</b>	<b>8,58</b>
MCTD	<b>2,39</b>	<b>5,04</b>	<b>5,55</b>	-	<b>3,60</b>	<b>2,17</b>	<b>1,74</b>	<b>2,07</b>	<b>5,56</b>	<b>11,02</b>	<b>24,04</b>
DM_PM	<b>2,86</b>	<b>9,72</b>	<b>4,93</b>	<b>12,06</b>	<b>2,34</b>	<b>2,67</b>	<b>1,71</b>	<b>1,85</b>	<b>4,27</b>	-	<b>14,20</b>
PAN	<b>3,43</b>	<b>3,19</b>	<b>9,25</b>	-	<b>1,96</b>	1,45	<b>2,32</b>	0,79	1,00	7,19	-
GPA	<b>2,40</b>	-	1,61	7,69	<b>1,82</b>	<b>1,70</b>	<b>2,01</b>	1,39	2,29	4,47	-
Behçet	<b>4,48</b>	1,81	<b>12,45</b>	5,79	1,36	1,03	1,54	2,17	<b>5,96</b>	9,12	<b>22,94</b>
TS	<b>3,62</b>	-	-	-	1,01	<b>1,82</b>	<b>2,61</b>	0,18	-	-	-
MPA	-	-	-	-	<b>2,96</b>	<b>2,30</b>	<b>2,41</b>	0,36	-	-	-
Good	-	5,88	-	-	<b>2,24</b>	1,52	2,09	0,43	4,05	-	-
RA	1,29	<b>1,88</b>	1,38	<b>1,85</b>	<b>1,86</b>	1,51	<b>1,64</b>	1,37	<b>1,92</b>	<b>3,54</b>	<b>3,75</b>
JIA	1,19	<b>8,12</b>	1,44	<b>10,61</b>	<b>2,10</b>	<b>1,66</b>	<b>2,59</b>	1,28	<b>3,85</b>	<b>10,50</b>	2,56
Reiter	1,56	2,28	-	2,90	<b>1,86</b>	0,92	<b>1,89</b>	1,47	<b>6,48</b>	-	-
SpA	1,49	<b>1,98</b>	1,52	1,64	<b>1,61</b>	1,32	<b>2,07</b>	1,43	1,54	<b>4,57</b>	<b>2,41</b>
PCh	1,25	-	-	-	0,54	1,43	1,92	1,36	-	-	-
RhF	1,34	<b>5,96</b>	<b>2,53</b>	<b>3,70</b>	<b>1,98</b>	1,60	<b>1,88</b>	<b>1,72</b>	<b>1,63</b>	1,44	2,17
RhCh	<b>2,42</b>	-	8,53	-	<b>2,26</b>	1,25	<b>2,57</b>	0,47	<b>18,61</b>	-	-

\* OR mit statistisch signifikantem Konfidenzintervall sind fett und kursiv gedruckt

\*\*vollständiger Diagnosenname und ICD-10-Code sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen

**Tabelle 10 A: Assoziationsmatrix aller untersuchten Autoimmunerkrankungen Teil 3\***

Diagnose**	Arthropathien			Spondyl- und Chondropathien		Akutes Rheumatisches Fieber	
	RA	JIA	Reiter	SpA	PCh	RhF	RhCh
Sark	<b>2,76</b>	<b>3,48</b>	7,16	<b>2,53</b>	9,36	<b>3,36</b>	0,55
PA	<b>1,85</b>	1,76	2,20	2,05	0,45	<b>1,84</b>	-
ITP	<b>1,78</b>	1,56	1,29	1,14	3,00	<b>1,81</b>	1,46
APS	<b>3,08</b>	<b>3,79</b>	<b>4,47</b>	<b>1,88</b>	7,59	<b>3,47</b>	1,16
AIHA	<b>3,02</b>	<b>5,81</b>	-	<b>2,54</b>	-	<b>8,44</b>	-
KGA	<b>7,12</b>	<b>28,34</b>	-	1,70	-	7,89	-
PV	<b>1,65</b>	-	1,65	1,51	-	-	-
PF	1,69	-	-	1,34	-	-	-
BP	1,25	2,23	-	1,38	-	1,80	-
SHP	<b>2,50</b>	-	-	1,03	-	-	-
PG	1,56	-	-	-	-	2,94	-
LAD	0,81	-	-	0,82	-	1,44	-
EBA	2,04	-	-	-	-	-	-
DH	<b>1,75</b>	1,21	1,33	1,39	-	<b>2,66</b>	4,12
Pso	<b>2,96</b>	<b>3,99</b>	<b>3,50</b>	<b>2,61</b>	1,68	<b>2,33</b>	1,40
AA	1,51	<b>1,92</b>	2,01	1,35	0,61	<b>1,74</b>	1,71
LSA	1,26	<b>2,75</b>	1,07	1,14	-	1,14	1,28
Vitiligo	1,57	<b>2,38</b>	1,07	<b>1,86</b>	0,87	<b>1,65</b>	0,71
CU	<b>2,43</b>	<b>4,02</b>	<b>5,54</b>	<b>3,85</b>	3,93	<b>2,70</b>	<b>3,15</b>
Crohn	<b>3,20</b>	<b>5,27</b>	<b>8,28</b>	<b>5,96</b>	1,14	<b>2,29</b>	1,42
GSE	<b>2,04</b>	<b>3,92</b>	<b>3,94</b>	<b>2,06</b>	17,11	<b>2,24</b>	1,36
AIH	<b>3,19</b>	<b>2,82</b>	1,86	<b>3,23</b>	-	<b>4,12</b>	-
PBC	<b>3,12</b>	1,21	10,61	<b>1,81</b>	-	<b>3,20</b>	-
MS	1,16	1,22	1,69	1,35	5,98	1,16	2,09
MG	<b>2,17</b>	<b>19,37</b>	2,55	<b>1,78</b>	-	<b>4,69</b>	-
GBS	1,60	1,64	-	<b>1,80</b>	-	<b>2,86</b>	-
SPS	<b>1,61</b>	<b>27,15</b>	10,30	<b>1,72</b>	-	<b>2,59</b>	4,51
HT	<b>1,69</b>	<b>2,11</b>	<b>2,07</b>	1,51	1,91	<b>1,93</b>	<b>2,18</b>
T1DM	1,52	<b>2,00</b>	0,91	1,36	1,52	<b>1,65</b>	1,53
Basedow	1,57	<b>2,21</b>	<b>1,97</b>	<b>2,05</b>	1,28	<b>1,85</b>	2,00
POI	1,30	1,30	1,43	1,49	1,53	<b>1,74</b>	0,57
HPT	<b>1,84</b>	<b>3,91</b>	<b>5,64</b>	<b>1,69</b>	-	<b>2,41</b>	7,16
Addison	<b>2,75</b>	<b>11,11</b>	-	<b>3,05</b>	-	2,23	-
API	<b>3,56</b>	1,51	-	<b>2,35</b>	-	<b>5,13</b>	-
Sjögren	<b>1,99</b>	<b>2,63</b>	<b>3,34</b>	<b>1,87</b>	3,01	<b>2,11</b>	<b>1,86</b>
PmRh	<b>12,02</b>	<b>11,55</b>	<b>6,50</b>	<b>3,21</b>	2,08	<b>8,76</b>	<b>3,59</b>
Sklero	<b>4,91</b>	<b>12,09</b>	<b>4,29</b>	<b>1,92</b>	14,04	<b>4,94</b>	4,65
SLE	<b>13,23</b>	<b>17,75</b>	<b>7,30</b>	<b>3,26</b>	1,35	<b>9,05</b>	4,01
Horton	<b>11,58</b>	2,39	3,27	<b>3,05</b>	-	<b>9,40</b>	-
MCTD	<b>16,44</b>	<b>30,32</b>	<b>5,50</b>	<b>4,85</b>	30,59	<b>14,07</b>	-
DM_PM	<b>7,57</b>	<b>34,16</b>	<b>10,11</b>	<b>2,74</b>	-	<b>6,34</b>	-
PAN	<b>8,44</b>	<b>18,29</b>	-	<b>3,29</b>	9,63	<b>8,51</b>	6,88
GPA	<b>6,32</b>	<b>10,51</b>	2,54	<b>1,80</b>	21,27	<b>6,53</b>	-
Behçet	<b>12,37</b>	<b>30,81</b>	<b>60,23</b>	<b>82,35</b>	-	<b>22,39</b>	-
TS	<b>3,99</b>	<b>24,72</b>	-	3,28	-	<b>24,54</b>	-
MPA	<b>8,88</b>	-	-	1,52	-	<b>5,40</b>	-
Good	<b>2,87</b>	-	-	-	-	-	-
RA	-	<b>82,31</b>	<b>14,92</b>	<b>12,15</b>	4,73	<b>19,00</b>	<b>4,38</b>
JIA	<b>80,51</b>	-	<b>25,28</b>	<b>31,33</b>	-	<b>44,73</b>	1,55
Reiter	<b>12,62</b>	<b>23,42</b>	-	<b>31,04</b>	-	<b>13,79</b>	-
SpA	<b>11,79</b>	<b>26,60</b>	<b>36,63</b>	-	-	<b>7,43</b>	1,66
PCh	<b>8,29</b>	-	-	<b>5,02</b>	-	4,07	-
RhF	<b>19,22</b>	<b>43,86</b>	<b>10,44</b>	<b>7,03</b>	1,27	-	<b>30,68</b>
RhCh	<b>3,90</b>	2,55	-	<b>3,21</b>	-	<b>35,89</b>	-

\* OR mit statistisch signifikantem Konfidenzintervall sind fett und kursiv gedruckt

\*\*vollständiger Diagnosenname und ICD-10-Code sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen

\*\*vollständiger Diagnosenname und ICD-10-Code sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Roland Linder und meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt für die Themenstellung und die Hilfe bei der Einarbeitung in das umfassende Thema. Sie standen mir jeder Zeit geduldig mit Rat und Tat zur Verfügung und motivierten mich, die Doktorarbeit fertigzustellen. Ebenso bedanke ich mich bei Dr. med. Franziska Hübner, geb. Schulze für die nützlichen Hinweise und die angenehme Zusammenarbeit bei gemeinsamen Publikationen. Darüber hinaus bedanke ich mich bei den wissenschaftlichen Mitarbeitern des WINEG der Techniker Krankenkasse unter der Leitung von Dr. Frank Verheyen für das angenehme Arbeitsklima während der Datenerfassung. Besonders bedanke ich mich hier bei Dr. Susanne Engel und PD Dr. Udo Schneider für hilfreiche Tipps und Kniffe zur Datenabfrage mit der verwendeten Datenbanksprache „SQL“.

Meiner Familie und meinem Freund Oliver Paetow danke ich für den anhaltenden Zuspruch und Antrieb, wenn der eigene nicht ausreichte, vor allem aber für die bedingungslose Unterstützung nicht nur während der Dissertation, sondern über das gesamte Studium hinweg.

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Kathrin Neumann  
Geburtsdatum / -ort: 08.03.1988 in Prenzlau  
Eltern: Ralf Hendrik Ulrich Neumann, \*25.07.1961  
Gabriela Neumann, geb. Trottnow,  
\*20.04.1963



### **Schulbildung:**

09.1994 – 08.1998 Grundschule Woldegk  
09.1998 – 08.2007 Neues Friedländer Gymnasium  
Abschluss: Abitur

### **Studium:**

10.2007 - 05.2014 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
09.2009 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
05.2014 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Approbation als Ärztin

### **Beruflicher Werdegang:**

10.2014 Assistenzärztin, Sektion für Neurologie, Sana-Klinik Lübeck GmbH

### **Publikationen:**

Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R: Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol* 170, 367-373 (2014), Impact factor: 3,892

Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E: Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol* 135, 1445-1447 (2015), Impact factor: 7,216

### **Kongressbeitrag**

Neumann K, Schulze F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E: Assoziation von Malignomen und blasenbildenden Autoimmundermatosen. 48. Jahrestagung Deutsche Dermatologische Gesellschaft 29.04.-01.05.2015. *J Dtsch Dermatol Ges* 13, 78 (2015)