UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Gefäßmedizin

Univ.-Prof. Dr. med. Eike Sebastian Debus

Untersuchungen zur Assoziation zwischen ausgewählten malignen Tumorerkrankungen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) in Deutschland anhand von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung BARMER

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Max Valentin Gansel
aus Hamburg

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 30.06.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Eike Sebastian Debus

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Heiko Becher

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6

Tabellenverzeichnis 7

Abbildungsverzeichnis 10

1. Einleitung 11
   - 1.1 Übersicht 11
   - 1.2 Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) 11
     - 1.2.1 Definition der PAVK 11
     - 1.2.2 Epidemiologie der und ökonomische Belastung durch die PAVK 12
     - 1.2.3 Symptome und Stadien der PAVK 13
     - 1.2.4 Ätiologie der PAVK 15
     - 1.2.5 Diagnostik der PAVK 16
     - 1.2.6 Therapie der PAVK 18
   - 1.3 Koinzidenz der PAVK mit anderen Erkrankungen 21
     - 1.3.1 Koinzidenz von PAVK und koronarer Herzkrankheit 21
     - 1.3.2 Koinzidenz von PAVK und Herzinsuffizienz 21
     - 1.3.3 Koinzidenz von PAVK und Diabetes mellitus 22
     - 1.3.4 Koinzidenz von PAVK und chronische Niereninsuffizienz 22
   - 1.4 Krebserkrankungen 23
     - 1.4.1 Übersicht 23
     - 1.4.2 Übersicht der ausgewählten malignen Erkrankungen 26
   - 1.5 Zusammenhang von PAVK und Malignomen 32
     - 1.5.1 Bisherige epidemiologische Untersuchungen 32
     - 1.5.2 Gemeinsame Risikofaktoren 34
   - 1.6 Fragestellung 35

2. Methoden 36
   - 2.1 Datengrundlage 36
   - 2.2 Definition des zuzuordnenden PAVK-Status 38
   - 2.3 Definition des zuzuordnenden Malignom-Status 39
   - 2.4 Datenaufbereitung 41
   - 2.5 Definition der Altersgruppen 44
   - 2.6 Krebsinzidenzen der deutschen Normalbevölkerung 45
   - 2.7 Datenauswertung 46
     - 2.7.1 Geschlechterverteilung und Altersstruktur der PAVK-Kohorte 46
     - 2.7.2 Verteilung der Fontaine-Stadien in der PAVK-Kohorte 46
     - 2.7.3 Geschlechterverteilung und Altersstruktur in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium 47

2.7.4 Anzahl der Versicherten mit aufgetretenem Krebsfall in der PAVK-Kohorte 47
2.7.5 Beobachtungszeiträume in der PAVK-Kohorte 47
2.7.6 Inzidenz der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte 48
2.7.7 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte 49
2.7.8 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium 50
2.7.9 Quotient aus Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte und Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe 50
2.8 Zur Beratungszuständigkeit der Ethikkommissionen der Ärztekammer Hamburg 50

3. Ergebnisse 52
3.1 Geschlechterverteilung und Altersstruktur der PAVK-Kohorte 52
3.2 Verteilung der Fontaine-Stadien in der PAVK-Kohorte 54
3.3 Geschlechterverteilung und Altersstruktur in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium 55
3.4 Anzahl der Versicherten mit aufgetretenem Krebsfall in der PAVK-Kohorte 58
3.5 Beobachtungszeiträume in der PAVK-Kohorte 59
3.6 Inzidenz der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte 61
3.7 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte 62
3.8 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium 63
3.9 Quotient aus Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte und Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe 67

4. Diskussion 68
4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse sowie Vergleich mit bestehender Literatur 68
4.1.1 Geschlechterverteilung und Altersstruktur der PAVK-Kohorte 68
4.1.2 Verteilung der Fontaine-Stadien 69
4.1.3 Altersstruktur und Geschlechterverteilung der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadien 69
4.1.4 Beobachtungszeiträume 69
4.1.5 Krebs in der PAVK-Kohorte 70
4.1.6 Einfluss des Fontaine-Stadiums auf die SIR für Krebserkrankungen 83
4.2 Theoretische Überlegungen zu möglichen Schnittstellen zwischen PAVK und Krebs 84

4.3 Diskussion der Methodik 88
4.3.1 Verwendung von Routinedaten 88
4.3.2 Repräsentationskraft der Studienpopulation 91
4.3.3 Auswahl und Definition der Malignome 93
4.3.4 Definition von PAVK und Auswahl der betrachteten Subgruppen 94
4.4 Ausblick 95
5. Zusammenfassung / Summary 96
6. Anhang 97
7. Literaturverzeichnis 122
8. Danksagung 140
9. Lebenslauf 141
10. Eidesstaatliche Versicherung 141

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle-Brachial-Index (auch: Knöchel-Arm-Index)
ACS	Acute Coronary Syndrome (auch: Akutes Koronarsyndrom)
AFC	Arteria femoralis communis
CLI	Critical Limb Ischemia (auch: kritische Extremitätenischämie)
CRP	C-reaktives Protein
DSA	Digitale Substraktionsangiographie
IC	Intermittent Claudication (auch: Claudicatio intermittens)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
KHK	koronare Herzkrankheit
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RKI	Robert-Koch-Institut
SIR	Standardized Incedence Ratio (auch: standardisiertes Inzidenzverhältnis)
W-WDH	BARMER-internes Wissenschafts-Data-Warehouse
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der PAVK 14
Tabelle 2: Übersicht über Krebsmortalität und -inzidenz weltweit im Jahr 201824
Tabelle 3: Übersicht über Krebsmortalität und -inzidenz in Deutschland 2014 . 25
Tabelle 4: Definition der auszuwertenden PAVK-Status 38
Tabelle 5: Definition der zu untersuchenden Malignomentitäten 39
Tabelle 6: Definition der verwendeten Altersgruppen 44
Tabelle 7: Vom RKI geschätzte Inzidenz ausgewählter Krebsentitäten pro 100.000 Einwohner im Jahr 2012 in Deutschland 45
Tabelle 8: Beobachtungszeitraum in Personenjahren (gerundet) nach Altersgruppe, Geschlecht und Krebsentität 60
Tabelle 9: Beobachtungszeitraum in Personenjahren der einzelnen Krebsentitäten nach Geschlecht insgesamt (Σ) und pro Versicherten (∅) 61
Tabelle 10: Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100.000 Versicherte pro Jahr) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Geschlecht und Altersgruppe 62
Tabelle 11: Quotient aus Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte und der Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe nach Geschlecht, Altersgruppe und Malignomentität getrennt. 67
Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse und Studiendesigns wichtiger Vergleichsarbeiten 72
Tabelle 13: Altersstandardisierte Erkrankungsrate und Geschlechterverhältnis von ausgewählten Malignomen in Deutschland 2014 97
Tabelle 14: Mittleres Erkrankungsalter und relative Überlebensraten ausgewählter Krebserkrankungen 98
Tabelle 15: Therapie von Krebserkrankungen 99
Tabelle 16: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Lunge 101
Tabelle 17: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Brust 101
Tabelle 18: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Kolorektums 102
Tabelle 19: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Prostata 102
Tabelle 20: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Blase 102
Tabelle 21: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Pankreas 103
Tabelle 22: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Ovars 103
Tabelle 23: wichtige Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms 103

Tabelle 24: wichtige Risikofaktoren des malignen Melanoms der Haut 104
Tabelle 25: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Magens 104
Tabelle 26: Studien zur Untersuchung zum Auftreten von beliebigen Malignomen bei PAVK 104
Tabelle 27: Studien zur Untersuchung zum Auftreten von Lungenkrebs bei PAVK 106
Tabelle 28: Studien zur Untersuchung von Krebs als Todesursache bei PAVK 107
Tabelle 29: Studien zur Untersuchung zum Auftreten von Malignomen bei diversen Gefäßerkrankungen 108
Tabelle 30: PAVK-Klassifikation nach ICD-10-GM zwischen 2015 und 2016 110
Tabelle 31: PAVK-Klassifikation nach ICD-10-GM zwischen 2008 und 2014 110
Tabelle 32: Anzahl der Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte 111
Tabelle 33: Anzahl der Versicherten je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte 111
Tabelle 34: Anzahl der Versicherten je Fontaine-Stadium in der PAVK-Kohorte 111
Tabelle 35: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium II je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte 112
Tabelle 36: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium III je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte 112
Tabelle 37: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium IV je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte 112
Tabelle 38: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen in der PAVK-Kohorte nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe 113
Tabelle 39: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen bei Versicherten mit Fontaine-Stadium II nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe 114
Tabelle 40: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen bei Versicherten mit Fontaine-Stadium III nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe 115
Tabelle 41: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen bei Versicherten mit Fontaine-Stadium IV nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe 116
Tabelle 42: Beobachtungszeiträume in Personenjahren (gerundet) je Geschlecht, Altersgruppe und Krebsentität bei Versicherten im Fontaine-Stadium II 117
Tabelle 43: Beobachtungszeiträume in Personenjahren (gerundet) je Altersgruppe, Geschlecht und Krebsentität bei Versicherten im Fontaine-Stadium III 118
Tabelle 44: Beobachtungszeiträume in Personenjahren (gerundet) je Altersgruppe, Geschlecht und Krebsentität bei Versicherten im Fontaine-Stadium IV 119

Tabelle 45: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichsgruppe 120
Tabelle 46: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich von Versicherten mit Fontaine-Stadium II mit der RKI-Vergleichsgruppe 120
Tabelle 47: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich von Versicherten mit Fontaine-Stadium III mit der RKI-Vergleichsgruppe 121
Tabelle 48: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich von Versicherten mit Fontaine-Stadium IV mit der RKI-Vergleichsgruppe 121

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Datenaufbereitung. Schematische Darstellung 41
Abbildung 2: Zusammenfügen zweier Datensätze mittels merge-Befehl. Schematische Darstellung 42
Abbildung 3: Anzahl der Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte (n=96528) 53
Abbildung 4: Anzahl der weiblichen Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte 54
Abbildung 5: Anzahl der männlichen Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte 54
Abbildung 6: Anzahl der Versicherten je Fontaine-Stadium in der PAVK-Kohorte 55
Abbildung 7: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium II je Altersgruppe bzw. Geschlecht in der PAVK-Kohorte 56
Abbildung 8: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium III je Altersgruppe bzw. Geschlecht in der PAVK-Kohorte 57
Abbildung 9: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium IV je Altersgruppe bzw. Geschlecht in der PAVK-Kohorte 58
Abbildung 10: Anzahl der Versicherten nach Geschlecht je diagnostizierter Krebsentität in der PAVK-Kohorte 59
Abbildung 11: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter beim Vergleich der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichsgruppe 63
Abbildung 12: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter bei Versicherten im Fontaine-Stadium II 64
Abbildung 13: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter bei Versicherten im Fontaine-Stadium III 65
Abbildung 14: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter bei Versicherten im Fontaine-Stadium IV 66

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) als wichtige Manifestation der Atherosklerose mit weltweit über 200 Millionen betroffenen Patienten und einer altersspezifischen zunehmenden Prävalenz von ca. 18% in deutschen Haus- und Facharztpraxen (Diehm et al., 2004) stellt eine bedeutende Erkrankung für das weltweite Gesundheitswesen dar (Fowkes et al., 2013). Gleiches gilt für bösartige Tumorerkrankungen: Im Jahr 2018 gab es schätzungsweise über 18 Millionen Krebsneuerkrankungen (Bray et al., 2018). Unter den zahlreichen Risikofaktoren, die für beide Erkrankungsgruppen bereits identifiziert wurden, gibt es zahlreiche Überschneidungen (siehe Abschnitt 1.5.2). Ob PAVK-Patienten gegenüber der Normalbevölkerungen ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten haben, wurde bis jetzt jedoch erst vergleichsweise wenig untersucht (siehe Abschnitt 1.5.1). Insbesondere existiert keine Studie, welche sowohl eine große Studienpopulation aufweist als auch die verschiedenen Erkrankungsstadien der PAVK beachtet, und außerdem das Risiko für beide Geschlechter getrennt berechnet. Neue Ergebnisse zur Assoziation dieser beiden Erkrankungen wären für die Identifikation von Risikogruppen, bei denen eine verstärkte Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen sinnvoll wäre, hilfreich.

1.2 Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

1.2.1 Definition der PAVK

Die PAVK ist Manifestationsform der Systemerkrankung Atherosklerose, die durch eine fortschreitende Stenosierung bzw. den Verschluss (Okkludierung) von Extremitätenarterien (oder der Aorta) entsteht. Am häufigsten sind die Arterien der unteren Extremität betroffen, wobei ein anfängliches Leitsymptom ein belastungsabhängiger Ischämieschmerz ist, zu dem in späteren Stadien Ruheschmerzen und trophische Störungen dazukommen können (Debus and

Gross-Fengels, 2012a). Falls nicht genauer angegeben, ist mit PAVK im Folgenden die PAVK der unteren Extremität gemeint.

1.2.2 Epidemiologie der und ökonomische Belastung durch die PAVK

Weltweit waren 2010 schätzungsweise 202 Millionen Menschen mit der PAVK erkrankt. Das entspricht einem Anstieg von ca. 23,5% im Vergleich zum Jahr 2000, in dem schätzungsweise 164 Millionen Menschen erkrankt waren. Der Anstieg ist unter anderem auf die alternde Bevölkerung, insbesondere in Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen, zurückzuführen. Weltweit sind ca. 69,7% aller PAVK-Fälle in Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen zu verzeichnen. In Hocheinkommensländern war die Prävalenz dabei bei beiden Geschlechtern ähnlich, während in weniger einkommensstarken Ländern die Prävalenz bei Frauen höher war. Diese geschlechtsabhängige Prävalenzdifferenz verkleinerte sich jedoch mit zunehmendem Altem der Patienten. Allgemein steigt die Prävalenz mit steigendem Alter. So waren schätzungsweise in Hocheinkommensländern 8,6% bzw. 8,82% der Frauen bzw. Männer zwischen 60 und 64 Jahren erkrankt, während es zwischen 70 und 74 Jahren schon 11,77% bzw. 12,07%, zwischen 80 und 84 Jahren 15,91% bzw. 16,30% und zwischen 90 und 94 Jahren 21,14% bzw. 21,65% waren. (Fowkes et al., 2013)

Eine Auswertung von Daten des Statistischen Bundesamtes zeigte, dass im Jahr 2009 3% aller hospitalisierten Patienten in Deutschland eine PAVK aufwiesen. Im Jahr 2005 waren es noch 2,67%. Der Anstieg geht vor allem auf eine Zunahme der PAVK-Patienten im Endstadium (Fontaine IV, siehe Tabelle 1) zurück, welche im Jahr 2009 31,9% aller hospitalisierten PAVK-Patienten ausmachten. Unter diesen Patienten war zudem die Krankenhausmortalität deutlich höher als unter allen hospitalisierten PAVK-Patienten (8,4% vs. 5,1%). (Malyar et al., 2013)

Bei einer Untersuchung der deutschen Allgemeinbevölkerung zwischen 45 und 75 Jahren hatten von 4.814 Teilnehmern 8,2% der Männer und 5,5% der Frauen eine PAVK. Je älter die Probanden, desto höher war die Prävalenz. So lag diese bei den 70- bis 75-Jährigen sogar bei 18,2% für Männer bzw. bei 10,8% für Frauen. (Kroger et al., 2006)

Die ökonomische Belastung der PAVK ist nicht zu unterschätzen. So lagen im Jahr 2009 die Kosten für Krankenhausbehandlungen der PAVK bei 2,56 Milliarden Euro in Deutschland (Malyar et al., 2013). Dies entspricht einem Anstieg von über 20% innerhalb von nur zwei Jahren und machte 4,84% aller bundesweiten Krankenhauskosten im Jahr 2009 aus (Malyar et al., 2013). Insbesondere sind die Kosten der PAVK auch im Vergleich zu anderen atherosklerotischen Erkrankungen, wie der KHK oder zerebrovaskulären Erkrankungen, deutlich höher (Smolderen et al., 2010, Smolderen et al., 2012, Mahoney et al., 2008).

1.2.3 Symptome und Stadien der PAVK

Ein Großteil aller PAVK-Patienten ist asymptomatisch (Stoffers et al., 1996, Fowkes et al., 1991). Diese Patienten haben aber bereits eine deutlich erhöhte Gesamtmortalität, welche vor allem durch ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko resultiert (Criqui et al., 1992).

Im Verlauf tritt meist ein belastungsabhängiger Ischämieschmerz in der unteren Extremität auf, der als Leitsymptomatik gilt und Claudicatio intermittens (auch: Intermittent Claudication, IC) genannt wird (Debus and Balzer, 2012). Umgangssprachlich bezeichnet dieser Begriff häufig die "Schaufensterkrankheit", bei der Betroffene durch mangelnde Durchblutung bedingt, dazu gezwungen sind, beim Gehen häufiger stehenzubleiben (Debus and Balzer, 2012). Die IC definiert sich also durch reproduzierbare, belastungsabhängige, oft muskelkater- oder krampfartige Ischämieschmerzen, die sich durch Pausen und Tieflagerung der Extremität bessert. Häufig ist sie verbunden mit Blässe und einem Schwäche- und Kältegefühl im betroffenen Abschnitt.

Das Ausmaß der Symptomatik ist abhängig von dem Stenosegrad, dem Vorliegen von Kollateralkreisläufen sowie der Länge der Stenose. Dabei ist die Lokalisation der Symptomatik distal der vorliegenden Stenose. So kann sie prinzipiell in der Muskulatur der Glutealregion (A. iliaca interna betroffen), der Oberschenkel (A. femoralis profunda oder Beckenarterien), der Waden (A. femoralis superficialis oder A. poplitea) oder der Füße (Unterschenkelarterien) vorliegen (Debus and Gross-Fengels, 2012b).

Durch eine Beteiligung der A. iliaca interna können zudem Impotenz beim Mann oder Kontinenzstörungen ausgelöst werden. Eine Symptomatik in den Armen ist äußert selten und z.B. durch eine Stenose der A. subclavia möglich. Insgesamt ist eine Schmerzlokalisation in der Wade am häufigsten. (Debus and Balzer, 2012)

Im weiteren Verlauf der Krankheit können Schmerzen bereits in Ruhe auftreten. Dabei treten die Ruheschmerzen zunächst meist nur in Horizontallage – etwa beim Schlafen – auf, da hierbei orthostatisch bedingt der Durchblutungsdruck geringer ist als im Stehen. Später tritt die Symptomatik allerdings in allen Körperlagen auf. (Debus and Balzer, 2012)

Weitere Folge der chronischen Ischämie sind trophische Störungen in Form von Gangränen oder Ulzera (genauer: Ulcus cruris arteriosum) (Debus and Balzer, 2012).

Die klinische Einteilung der PAVK erfolgt nach der Symptomatik der Patienten. In Deutschland wird dazu hauptsächlich die Einteilung nach Fontaine genutzt, während international die Einteilung nach Rutherford üblich ist (Zeller T. et al., 2013, S. 220 f.). Nachfolgend eine tabellarische Übersicht über die beiden Einteilungen:

Tabelle 1: Stadieneinteilung der PAVK

Stadium nach Fontaine	Klinisches Bild nach Fontaine	Kategorie nach Rutherford	Klinisches Bild nach Ruhterford
I	asymptomatisch	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200m	1	leichte IC
IIb	Gehstrecke < 200m	2	moderate IC
		3	schwere IC
III	ischämischer Ruheschmerz	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulcus, Gangrän	5	kleinflächige Nekrose
		6	großflächige Nekrose

Die Stadien III und IV nach Fontaine werden unter dem Begriff „kritische Extremitätenischämie“ zusammengefasst (Debus and Balzer, 2012).

Wichtig ist, dass die angegebene Symptomatik nicht zwingend mit der Krankheitsschwere im Sinne des eigentlichen Ausmaßes der arteriellen Okklusion bzw. Arteriosklerose der Beinarterien korreliert, da die Symptomatik durch verschiedene Komorbiditäten maskiert werden kann. Diese sind unter Patienten mit PAVK besonders häufig (siehe Abschnitt 1.3). So kann etwa ein Sensibilitätsverlust beim diabetisches Fußsyndrom Schmerzen kaschieren oder Belastungsschmerzen durch fehlende körperliche Aktivität schlicht nicht erreicht werden. Letzteres kann nicht nur durch den Lebensstil des Patienten bedingt sein, sondern zum Beispiel auch bei kardialer, pulmonaler oder muskulo-skelettaler Limitation der Laufstrecke der Fall sein.

Neben der klassischen IC sind zudem auch andere, atypische Beinbeschwerden häufig (McDermott et al., 1999).

1.2.4 Ätiologie der PAVK

Die PAVK gehört neben der KHK und dem Hirninfarkt zu den wichtigsten Manifestationsformen der Atherosklerose (Kumar et al., 2002, S. 328-338). Die Ätiologie der PAVK ist daher eng mit der Ätiologie der Atherosklerose verbunden, sodass auch ähnliche Risikofaktoren identifiziert wurden.

Breite Evidenz gibt es unter anderem für fortschreitendes Alter, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und andere kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte (Fowkes et al., 2013). Des Weiteren besteht eine hohe Korrelation mit dem Auftreten einer KHK oder einer crerebrovasculären Atherosklerose (Fowkes et al., 2013). In Hocheinkommensländern ist zudem eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und das männliche Geschlecht mit einem erhöhten Risiko für PAVK verbunden (Fowkes et al., 2013). In Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen haben hingegen Frauen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PAVK (Fowkes et al., 2013).

High-density Lipoprotein (HDL) scheint einen protektiven Effekt zu haben, wobei insbesondere das Verhältnis zwischen Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin einen prädiktiven Marker für die Entwicklung einer PAVK darstellt (Ridker et al., 2001). Ebenso steigt das Risiko durch erhöhtes Low-density Lipoprotein (LDL) (Aboyans et al., 2017).

Zwar ist Hyperglyceridämie in einigen Studien mit der PAVK assoziiert, allerdings ist diese Korrelation bei Betrachtung prospektiver Studien nicht mehr signifikant (Criqui and Aboyans, 2015).

Über eine Reihe weiterer Faktoren wird diskutiert, ob und wie stark sie im Zusammenhang mit PAVK stehen. Dazu gehören unter anderem Lipoprotein(a) (Kosmas et al., 2019) und inflammatorische Biomarker, wie Interleukin-6 (Signorelli et al., 2016).

1.2.5 Diagnostik der PAVK

Anamnese und zu beachtende Differenzialdiagnosen

Ausgangspunkt für die Diagnostik der PAVK ist die Anamnese des Patienten, bei der neben der Symptomatik mit aktueller Laufleistung, auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, Lebensstil mit Diätgewohnheiten und körperlicher Aktivität, die familiäre Vorgeschichte und bereits andere bekannte Manifestationsformen der Atherosklerose erhoben werden sollten (Aboyans et al., 2017). Zu letzteren gehören die KHK, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Aortenaneurysmen. Die Symptomatik der IC kann standardisiert anhand von Fragebögen erfasst werden, beispielsweise mit dem *San Diego Claudication Questionnaire* (Criqui et al., 1996).

Differenzialdiagnostisch ist die spinale Claudicatio (auch: Claudicatio intermittens spinalis) von der IC bei der PAVK abzugrenzen, die durch eine Einengung des Spinalkanals und nicht durch eine Minderdurchblutung der Extremitäten verursacht wird und mit neurologischen Symptomen beim Gehen und Stehen (Kreuzschmerzen mit Ausstrahlung in die Beine) einhergeht (Zausinger et al., 2006). Zahlreiche weitere Differenzialdiagnosen (z. B. periphere sensible Nervenläsionen, Koxarthrose, Lymphabflussstörungen, Vaskulitiden) sollten insbesondere bei jungen Patienten oder fehlenden klassischen Risikofaktoren ausgeschlossen werden (Debus and Gross-Fengels, 2012b).

Körperliche Untersuchung und Bestimmung des Ankle-Brachial-Index

Patienten mit einer für PAVK typischen Symptomatik oder mit einem erhöhten Risiko für PAVK (z. B. Alter über 65 Jahren, Vorliegen von Risikofaktoren für Atherosklerose, bekannte Arteriosklerose bei anderen Gefäßen) sollten eine

Untersuchung ihrer Gefäße erhalten. Dazu gehört die Palpation der Beingefäße (Arteria femoralis, poplitea, dorsalis pedis und tibialis posterior), die Auskultation auf femorale Strömungsgeräusche, die Inspektion der Beine und Füße auf z. B. nicht-heilende Wunden und die Bestimmung des Ankle-Brachial-Index (ABI) in Ruhe (Gerhard-Herman et al., 2017).

Der ABI sollte wie folgt bestimmt werden: Der systolische Blutdruck der Arteria brachialis und der Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior wird beidseits mit einem Dopplergerät gemessen. Anschließend wird für der höchste Wert des jeweiligen Beines durch den höchsten Wert beider Arme dividiert. Ein Ergebnis kleiner oder gleich 0,9 ist als V.a. das Vorliegen einer PAVK zu bewerten, ein Ergebnis zwischen 0,91 und 0,99 als grenzwertig und ein Ergebnis zwischen 1 und 1,4 als normal. Ergebnisse über 1,4 sind ebenso als abnormal zu werten und weisen auf eine fehlende Komprimierbarkeit der Beinarterien z.B. durch eine Mönckeberg-Mediasklerose hin. In solchen Fällen sollte beim Patienten der Toe-Brachial-Index bestimmt werden, der bei Werten ≤0,7 als abnormal einzustufen gilt. (Aboyans et al., 2017)
Bei Patienten mit belastungsabhängiger Beinsymptomatik, die nicht gelenkassoziiert ist, aber normalen oder grenzwertigen Ruhe-ABI, sollte eine ABI-Bestimmung nach Belastung erfolgen (Gerhard-Herman et al., 2017).

Bildgebung

Die initiale Bildgebung sollte mittels Duplexsonographie erfolgen und ist zur Bestätigung von Läsionen bei einem ABI kleiner oder gleich 0,9 empfohlen und bei einem ABI über 1,4 als weitere Diagnostik geeignet (Aboyans et al., 2017).

Bildgebung zum anatomischen Assessment im Sinne einer Duplexsonographie, computertomographischen Angiographie (CTA), Magnetresonanzangiographie (MRA) oder invasiven Angiographie sollte erst dann erfolgen, falls der Patient eine den Lebensstil einschränkende IC aufweist und eine Revaskularisierung in Erwägung gezogen wird. Sie ist dann zur Planung des optimalen Therapiekonzeptes indiziert. Nicht-invasive Bildgebung ist dabei invasiver Bildgebung vorzuziehen. Eine invasive Bildgebung in Form einer digitalen Substraktionsangiographie (DSA) ist vor allem zur Darstellung hämodynamische relevanter Stenosen sowie zur Planung perkutaner Interventionen geeignet. (Gerhard-Herman et al., 2017).

1.2.6 Therapie der PAVK

Die Therapie der PAVK ist komplex und sollte daher möglichst individualisiert und interdisziplinär erfolgen. Grundsätzlich sind medikamentöse und andere konservative Maßnahmen von interventionellen oder operativen Revaskularisierungsmaßnahmen zu unterscheiden.

Medikamentöse Therapie und andere konservative Maßnahmen

Die medikamentöse Therapie und andere konservative Maßnahmen verfolgen zweierlei Ziele: Einerseits soll die Symptomatik der PAVK reduziert und die krankheitsspezifische Prognose verbessert werden. Anderseits sollen kardiovaskuläre Ereignisse (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall) – die bei PAVK-Patienten häufig vorkommen (siehe Abschnitt 1.3) – verhindert werden. (Aboyans et al., 2017)

Dazu sollten grundsätzlich alle kardiovaskulären Risikofaktoren minimiert werden. Dies beinhaltet erstens eine Anpassung des Lebensstils und zweitens die Therapie einer arterieller Hypertonie, einer Dyslipidämie und eines Diabetes mellitus, falls vorhanden. (Aboyans et al., 2017).
Konkret sollte Rauchern stets geraten werden, ihren Konsum einzustellen und sie sollten dabei unterstützt werden, dieses Vorhaben durch Pharmakotherapie und/oder Raucherentwöhnungsprogramme durchzusetzen. Außerdem sollte die Passivrauchexposition am Arbeitsplatz, zu Hause oder an öffentlichen Plätzen vermieden werden. (Gerhard-Herman et al., 2017)
Eine gesunde Ernährung und ausreichende körperliche Aktivität ist allen PAVK-Patienten nahezulegen. Beim Vorliegen einer IC ist eine professionell angeleitete Bewegungstherapie zur Besserung der Lebensqualität und Symptomatik empfohlen und sollte als Behandlungsmöglichkeit vor jeder möglichen Revaskularisierung mit dem Patienten diskutiert werden. (Gerhard-Herman et al., 2017)
PAVK-Patienten mit Diabetes mellitus sollten neben einer strikten antidiabetischen Therapie eine Beratung zur Selbstuntersuchung ihrer Füße erhalten, um Gewebeschäden zu minimieren (Gerhard-Herman et al., 2017).
Unabhängig vom Vorliegen einer Dyslipidämie, sollten grundsätzlich alle Patienten mit einer PAVK eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) erhalten (Gerhard-Herman et al., 2017, Aboyans et al., 2017).

Thrombozytenaggregationshemmer zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse sind in Form einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel bei symptomatischer PAVK empfohlen (Gerhard-Herman et al., 2017, Aboyans et al., 2017).

Bei Patienten mit IC ist Cilostazol eine wirkungsvolle pharmakologische Therapieoption zur Symptomlinderung und Erhöhung der Wegstrecke, falls eine Lebensstiländerungen oder ein Gehtraining nicht zu einer ausreichenden Verbesserung führen (Gerhard-Herman et al., 2017). Cilostazol ist ein selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase-IIIA und führt unter anderem über einen Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in glatten Muskelzellen zu einer Vasodilatation (Zheng et al., 2019).

Für alle PAVK-Patienten ist eine jährliche Grippeimpfung empfohlen (Gerhard-Herman et al., 2017). Um Amputationen zu vermeiden ist außerdem die schnellstmögliche Behandlung von Fußinfektion zu empfehlen (Gerhard-Herman et al., 2017).

Revaskularisierung bei Claudicatio intermittens

Revaskularisierende Maßnahmen sind grundsätzlich bei Patienten mit einer durch ihre Symptomatik eingeschränkten Lebensqualität zu vertreten, die sich nicht durch andere oben vorgestellte Therapiemaßnahmen hinreichend bessern lässt (Gerhard-Herman et al., 2017). Die Entscheidung, ob und durch welches Verfahren eine solche Maßnahme durchgeführt wird, sollte individualisiert und evidenzbasiert getroffen werden. Dabei stehen prinzipiell endovaskuläre, offen-chirurgische oder Hybrid-Verfahren zur Verfügung. Zur Wahl des Verfahrens sollten unter anderem Lokalisation und Länge der Stenose, Verfügbarkeit und Qualität von Bypass-Material, Erfahrung des Operateurs und Operabilität des Patienten beachtet werden (Aboyans et al., 2017). Tendenziell haben chirurgische Verfahren häufig den Vorteil einer hohen Offenheitsrate des betroffenen Gefäßes, während endovaskuläre Verfahren oft mit niedrigen Komplikationsraten und kurzen Krankenhausaufenthalten assoziiert sind (Aihara et al., 2014, Malgor et al., 2015).

Endovaskuläre Verfahren sind zum Beispiel bei isolierten, kurzen aortoiliakalen Okklusionen ohne Beteiligung der Arteria femoralis communis (AFC) oder kurzen

femoropoplitealen Okklusionen ohne bereits stattgefundene endovaskuläre Intervention zu bevorzugen. Außerdem können endovaskuläre Maßnahmen bei einem zu hohen operativen Risiko für chirurgische Verfahren durchgeführt. (Aboyans et al., 2017)

Möglichkeiten der endovaskulären Revaskularisierungsmaßnahmen umfassen verschiedene Arten von Stents (z.B. Drug-eluting Stents oder beschichtete Stents), Ballon-Dilatation oder die Atherektomie. Letztere kann zum Beispiel mit dem *SilverHawk Peripheral Plaque Excision System* des Herstellers *Medtronic* (https://www.medtronic.com) durchgeführt werden. Die Wahl des endovaskulären Verfahrens richtet sich nach Art und Lokalisation der betroffenen Okklusion und nach der Erfahrung des Operateurs. (Gerhard-Herman et al., 2017)

Chirurgische Maßnahmen im Sinne einer Bypass-Chirurgie sind bei mehreren Gefäßen betreffenden, langen Läsionen oder bei Restenosen der Arteria femoralis superficialis vorzuziehen. Dabei sind bei femero-poplitealen Läsionen, autogene Venen gegenüber prosthetischen Grafts als Bypass-Material zu bevorzugen (Aboyans et al., 2017). Andere technische Faktoren oder komplizierte anatomische Arterienverhältnisse können ein weiterer Grund für die Bevorzugung eines chirurgischen Verfahrens darstellen (Aboyans et al., 2017).

Hybrid-Prozeduren, bei der beide Verfahren kombiniert werden, sind zum Beispiel bei aortoiliakalen Läsionen mit Beteiligung der AFC empfohlen (Aboyans et al., 2017).

Revaskularisierung bei kritischer Extremitätenischämie

Neben einem interdisziplinären Wundmanagement mit dem Ziel einer kompletten Wundheilung und Erhaltung eines funktionellen Fußes, sollte bei Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie die Revaskularisierung im Vordergrund stehen. Chirurgische Verfahren sind bei langen oder mehrere Arterien betreffende Läsionen zu bevorzugen oder falls anatomischen Gegebenheiten (wie prästenotische Arterien mit sehr geringem Durchmesser) endovaskuläre Verfahren technisch zu sehr erschweren würden. Bei starker Komorbidität mit hohem operativen Risiko des Patienten oder dem Fehlen von autologen Venen

als Bypass-Material, sind hingegen endovaskuläre Maßnahmen empfohlen. (Gerhard-Herman et al., 2017)

1.3 Koinzidenz der PAVK mit anderen Erkrankungen

1.3.1 Koinzidenz von PAVK und koronarer Herzkrankheit

Die PAVK ist eine Manifestationsform der Atherosklerose (siehe Abschnitt 1.2.1), welche grundsätzlich auch andere Gefäßsysteme, wie zum Beispiel die Herzkranzgefäße, betreffen kann. Daher sind typische Risikofaktoren der PAVK, wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie (siehe Kapitel xx), ebenfalls Risikofaktoren der KHK (Kannel et al., 1976).

Mehr als die Hälfte aller PAVK-Patienten hat gleichzeitig auch eine KHK (Cho et al., 2015, Hur et al., 2012). Ein zugleich vorliegender Diabetes mellitus erhöht dabei zusätzlich das Risiko für eine Mehrgefäß-KHK (Cho et al., 2015). Eine bestehende KHK verschlechtert dabei die Prognose der PAVK, wobei insbesondere schwere Formen der KHK einen negativen Effekt ausüben (Ishihara et al., 2013).

Umgekehrt haben Patienten mit einer KHK auch häufig eine PAVK. So zeigte sich etwa in einer Studie von Kownator et al. (2009), dass über 26% der untersuchten Patienten mit einer KHK eine zuvor unbekannte PAVK aufwiesen. Über die Hälfte dieser Patienten waren asymptomatisch. So wie eine KHK die Prognose einer PAVK verschlechtert (siehe oben), ist analog auch eine zusätzliche Erkrankung mit einer PAVK bei akutem Koronarsyndrom (ACS) mit einer schlechteren Prognose des ACS assoziiert (Froehlich et al., 2006). Außerdem ist das Risiko für schwerste periprozedurale Komplikationen bei perkutanen Interventionen und chirurgischen Eingriffen zur Behandlung einer KHK durch PAVK erhöht (Rihal et al., 1999, Parikh et al., 2011).

1.3.2 Koinzidenz von PAVK und Herzinsuffizienz

Einige Risikofaktoren der PAVK, wie arterielle Hypertonie oder eine vorbestehende KHK, erhöhen auch das Risiko für eine Herzinsuffizienz (Cowie et al., 1999).

Die Prävalenz von Herzinsuffizienz ist unter Patienten mit PAVK knapp zweifach erhöht (Anand et al., 2007). Ihr Vorliegen verschlechtert dabei das postoperative Outcome nach endovaskulären Interventionen und das perioperative Outcome von chirurgischen Interventionen zur Therapie einer PAVK (Meltzer et al., 2012, Amdur et al., 2016). Umgekehrt ist auch die Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate von Herzinsuffizienzpatienten durch einer gleichzeitig vorliegende PAVK erhöht (Jones et al., 2011).

1.3.3 Koinzidenz von PAVK und Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAVK (siehe Abschnitt 1.2.4) und liegt bei Patienten mit PAVK besonders oft vor (Rein et al., 2010). Gleichzeitig haben PAVK-Patienten mit Diabetes mellitus eine circa doppelt so hohe 5-Jahres- und 10-Jahres-Gesamtmortalität wie PAVK-Patienten ohne Diabetes mellitus und weisen eine höhere Amputationsrate auf (Mueller et al., 2014, Mueller et al., 2016, Humphries et al., 2016). Gleichzeitig haben Diabetiker circa doppelt so oft eine PAVK wie Nicht-Diabetiker (Beks et al., 1995).

1.3.4 Koinzidenz von PAVK und chronische Niereninsuffizienz

Die Prävalenz von PAVK unter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist fast doppelt so hoch, wie unter Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz (Luo et al., 2010). Dabei verschlechtern beide Erkrankungen gegenseitig durch ihr zusätzliches Vorliegen die Prognose: So ist bei gleichzeitiger Erkrankung, die kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität nach 3 Jahren circa doppelt so hoch wie beim Vorliegen von nur einer der beiden Erkrankungen (Luo et al., 2010). Außerdem haben PAVK-Patienten mit endgradiger Niereninsuffizienz nach Bypass-Chirurgie eine signifikant höhere Amputationsrate (Owens et al., 2007).

1.4 Krebserkrankungen

1.4.1 Übersicht

Begriffsdefinition

Krebserkrankungen (auch: Malignome, bösartige bzw. maligne Neubildungen oder Neoplasien) stellen eine Gruppe verschiedener Krankheiten dar, die durch charakteristische Aspekte gekennzeichnet sind. Dazu gehört ein anhaltendes, unkontrolliertes, infiltrierendes und schädliches Wachstum von Zellen, welche sich aus ursprünglich gesunden körpereigenen Zellen entwickelt haben, sich funktionell und strukturell von diesen unterscheiden und die Fähigkeit zur Metastasierung, also Streuung der entarteten Zellen in andere Organe oder Organsysteme, aufweisen (Aigner et al., 2016). Dabei werden Krebserkrankungen meist nach ihrem Ursprungsgewebe benannt, beispielsweise bezeichnet der Begriff „Darmkrebs“ eine maligne Neubildung von entarteten Zellen des Darmgewebes. Je nach histologischer Klassifikation dieses Ursprungsgewebes unterscheidet man maligne Epitheltumoren (auch: Karzinome) von selteneren nicht-epithelialen Malignomen, wie zum Beispiel malignen Tumoren des Weichteilgewebes (auch: Sarkome) (Riede et al., 2017a) . In dieser Arbeit sind mit „Krebs“ alle Erkrankungen gemeint, die in der aktuellen gültigen internationalen Klassifikation der Krankheiten der WHO (ICD-10) unter dem Punkt „Bösartige Neubildungen“ (C00-C97) zu finden sind, mit Ausnahme von C44 (nicht-melanotischer Hautkrebs).
Die Klinik, Ätiologie und Therapie der einzelnen Krebserkrankungen unterscheiden sich zum Teil erheblich. Deshalb werden diese Aspekte gesondert für die einzelnen Erkrankungen besprochen (siehe Abschnitt 1.4.2)
In der Pathogenese von Krebserkrankungen spielen Veränderungen im Erbgut eine entscheidende Rolle, die z.B. durch fortschreitendes Alter, einem veränderten Hormonhaushalt oder exogenen Karzinogenen, wie z. B. Rauchen, Viren oder ionisierende Strahlung, entstehen oder durch Vererbung erworben werden können (Riede et al., 2017a).

Epidemiologie

Krebs ist eine Krankheit mit globaler Bedeutung. Allein 2018 erkrankten weltweit schätzungsweise über 17 Millionen Menschen an Krebs (Bray et al., 2018). Die

World Health Organization (WHO) schätzt, dass weltweit im Jahr 2016 rund 9 Millionen Menschen an Krebs verstarben, womit Krebs nach zerebrovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache war (World Health Organization, 2018). Die weltweiten, durch Krebserkrankungen entstehenden Kosten wurden für das Jahr 2010 auf 14.1 Billionen US-Dollar geschätzt, wobei der tatsächliche Betrag wohl noch höher liegt (International Agency for Research on Cancer, 2014).

In Deutschland verstarben im Jahr 2015 über 226.000 Menschen an Krebs, was einem Anteil von rund 25% aller Todesfälle entspricht und damit die zweithäufigste Todesursache neben Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems darstellt (Statistisches Bundesamt, 2017). Die absolute Anzahl an Krebsneuerkrankungen hat sich seit den 1970er-Jahren in Deutschland fast verdoppelt und heutzutage wird rund jeder zweite Mann und zwei von fünf Frauen in Deutschland innerhalb seines bzw. ihres Lebens an Krebs erkranken (Robert-Koch-Institut, 2015). Männer erkranken im Verhältnis 1,2:1 häufiger als Frauen an Krebserkrankungen (siehe Tabelle 13 im Anhang). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 68,3 bzw. 67,2 Jahren für Männer bzw. Frauen (siehe Tabelle 14 im Anhang). Und das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben liegt bei 61 bzw. 57% für Männer und bei 66 bzw. 61% für Frauen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Die häufigsten Krebserkrankungen

Die *International Agency for Research on Cancer (IARC)* schätzte die Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen weltweit im Jahr 2018 (zugänglich unter: http://globocan.iarc.fr) (Bray et al., 2018). Im Folgenden sind die jeweils häufigsten Entitäten inkl. ICD-10-Code und Anzahl gelistet:

Tabelle 2: Übersicht über Krebsmortalität und -inzidenz weltweit im Jahr 2018

Rang	Neuerkrankungen		Sterbefälle	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
1	Lunge (C33-34) n = 1.368.524 ASR = 31,5	Brust (C50) n = 2.088.849 ASR = 46,3	Lunge (C33-34) n = 1.184.947 ASR = 27,1	Brust (C50) n = 626.679 ASR = 13
2	Prostata (C61) n = 1.276.106 ASR = 29,3	Kolorektum (C18-20) n = 794.958 ASR = 15,7	Leber (C22) n = 548.375 ASR = 12,7	Lunge (C33-34) n = 576.060 ASR = 11,2

Rang	Neuerkrankungen		Sterbefälle	
3	Kolorektum (C18-20) n = 1.006.019 ASR = 23,1	Lunge (C33-34) n = 725.352 ASR = 14,6	Magen (C16) n = 513.555 ASR = 11,7	Kolorektum (C18-20) n = 387.057 ASR = 7,0
4	Magen (C16) n = 683.754 ASR = 15,7	Cervix uteri (C53) n = 569.847 ASR = 13,1	Kolorektum (C18-20) n = 474.606 ASR = 10,6	Cervix uteri (C53) n = 311.365 ASR = 6,9
5	Leber (C22) n = 596.574 ASR = 13,9	Schilddrüse (C73) n = 436.344 ASR = 10,2	Prostata (C61) n = 358.989 ASR = 7,6	Magen (C16) n = 269.130 ASR = 5,2
N/A	Alle (exkl. C44) n = 8.818.685 ASR = 204,7	Alle (exkl. C44) n = 8.218.216 ASR = 175,6	Alle (exkl. C44) n = 5.347.295 ASR = 121.9	Alle (exkl. C44) n =4.142.577 ASR = 82,7
ICD-10-Codes in Klammern; Zahlen exklusive nicht-melanotischer Hautkrebs (C44) n: absolute Anzahlen ASR: Alters-standardisierte Rate pro 100.000 Einwohner Quelle: Schätzungen der IARC (zugänglich unter http://globocan.iarc.fr, abgerufen am 08.10.2018)				

Eine Datenbankabfrage beim *Zentrum für Krebsregisterdaten* des Robert-Koch-Instituts (*RKI)* ermöglicht eine Abschätzung für das Jahr 2014 auf nationaler Ebene (abrufbar unter https://www.krebsdaten.de):

Tabelle 3: Übersicht über Krebsmortalität und -inzidenz in Deutschland 2014

Rang	Neuerkrankungen		Sterbefälle	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
1	Prostata (C61) n = 57.368 ASR = 92,7	Brustdrüse (C50) n = 69.220 ASR = 114,6	Lunge (C33,34) n = 29.560 ASR = 47,6	Brustdrüse (C50) n = 17.670 ASR = 23,0
2	Lunge (C33-34) n = 34.559 ASR = 57,3	Kolorektum (C18-20) n =26.638 ASR = 33,6	Prostata (C61) n = 13.704 ASR = 19,7	Lunge (C33,34) n =15.524 ASR = 21,7
3	Kolorektum (C18-20) n = 32.413 ASR = 51,8	Lunge (C33-34) n = 19.276 ASR = 29,0	Kolorektum (C18-20) n = 13.404 ASR = 20,7	Kolorektum (C18-20) n = 11.621 ASR = 12,4
4	Harnblase (C67) n = 11.678 ASR = 18,2	Corpus uteri (C54-55) n = 10.679 ASR = 15,9	Pankreas (C25) n = 8.231 ASR = 13,0	Pankreas (C25) n = 8.384 ASR = 9,5
5	Malignes Melanom der Haut (C43) n = 10.917 ASR = 19,5	Malignes Melanom der Haut (C43) n = 10.313 ASR = 18,6	Magen (C16) n = 5.545 ASR = 8,8	Eierstöcke (C56) n = 5.354 ASR = 6,9

Rang	Neuerkrankungen		Sterbefälle	
N/A	Alle (exkl. C44) n = 249.215 ASR = 421,0	Alle (exkl. C44) n = 227.001 ASR = 344,4	Alle (exkl. C44) n = 121.331 ASR = 191,5	Alle (exkl. C44) n = 101.641 ASR = 124,1
ICD-10-Codes in Klammern; Zahlen exklusive nicht-melanotischer Hautkrebs (C44) n = absolute Anzahlen ASR = altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner Quelle: Datenbankabfrage beim *Zentrum für Krebsregisterdaten* des RKI (zugänglich unter https://www.krebsdaten.de; abgerufen am 08.10.2018)				

Auffällig ist, dass vier Entitäten – Krebs der Lunge (ICD-10 C33-34), des Kolorektums (C18-20), der Prostata (C61) und der Brustdrüse (C50) – insgesamt mit 239.474 Neuerkrankungen etwas über die Hälfte (50,3%) aller 476.216 Krebsneuerkrankungen (ausgenommen C44: nicht-melanotischer Hautkrebs) ausmachen und mit 101.438 Krebssterbefällen ungefähr 45,5% aller 222.972 Krebssterbefälle in Deutschland im Jahr 2014 darstellen (siehe Tabelle 3). Alle zehn in Tabelle 3 zu findenden Krebsentitäten werden im Folgenden besprochen.

1.4.2 Übersicht der ausgewählten malignen Erkrankungen

Krebs der Brust

Unter der Bezeichnung Brustkrebs (WHO-ICD-Diagnose C50) werden hier bösartige Neubildungen der Brustdrüse und des Bindegewebes der Brust zusammengefasst. Brustkrebs hatte hierzulande im Jahr 2014 die höchste Anzahl an Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefällen unter Frauen zu verzeichnen (siehe Tabelle 3). Frauen erkranken im Verhältnis 104:1 häufiger als Männer. Es handelt sich meistens um Karzinome der Brustdrüse, seltener um Sarkome des Bindegewebes der Brust (Jonat et al., 2007). Tastbare Knoten oder Verhärtungen in der Brust, sowie Einziehungen in Brusthaut und Mamille sind typische Erstsymptome und können bei der Selbstuntersuchung bzw. gynäkologischen Vorsorge auffällig werden (Kiechle et al., 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren für Brustkrebs identifiziert und beschrieben worden (Tabelle 17). Zu den wichtigsten gehören verschiedene reproduktive und hormonelle Risikofaktoren, Adipositas und ein familiäres Risiko. Je nach Stadium wird mittels Mastektomie oder mit brusterhaltender Exzision und adjuvanter Radiatio therapiert (siehe Tabelle 15 im Anhang). Ergänzend erfolgt je nach Risikoausmaß eine (neo)aduvante Chemotherapie und eine endokrine Therapie bzw. Antikörpertherapie (Anti-

HER2) bei positiven Hormonrezeptorstatus bzw. HER2-Status. Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 86% bzw. 80% für Frauen etwas höher als bei den meisten anderen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Krebs der Harnblase

Mit Harnblasenkrebs (WHO-ICD-Diagnose C67) werden hier bösartige Neubildungen der Harnblase bezeichnet. Harnblasenkrebs war im Jahr 2014 die vierthäufigste Krebsneuerkrankung in Deutschland unter Männern (siehe Tabelle 3). Männer erkranken fast im Verhältnis 4:1 häufiger als Frauen (siehe Tabelle 13 im Anhang). Es handelt sich fast immer um urotheliale Karzinome, welche sehr häufig (ca. 70%) durch eine schmerzlose Hämaturie auffällig werden (Zöller, 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren für Harnblasenkrebs identifiziert und beschrieben worden (siehe Tabelle 20 im Anhang). Zu den wichtigsten gehören Rauchen und eine langfristige Exposition spezieller Karzinogene, wie z.B. aromatische Amine oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die in Deutschland häufig beruflich bedingt ist – zum Beispiel in der Chemieindustrie oder bei Arbeiten mit Farbstoffen oder Gummi. Der empfohlene kurative Therapieansatz bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen besteht aus einer neoadjuvanten Chemotherapie mit folgender radikaler Zystektomie (siehe Tabelle 15 im Anhang). Das relative 5-Jahres bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 59 bzw. 54% für Männer und 50 bzw. 46% bei Frauen niedriger als bei anderen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Krebs des Kolorektums

Unter der Bezeichnung Krebs des Kolorektums (WHO-ICD-Diagnose C18-C20) werden hier Karzinome des Kolons, des rektosigmoidalen Übergangs und des Rektums zusammengefasst. Kolorektale Karzinome gehörten hierzulande im Jahr 2014 zu den Krebserkrankungen mit der höchsten Anzahl an Neuerkrankungen und Sterbefällen (siehe Tabelle 3). Männer erkranken im Verhältnis 1,6:1 häufiger als Frauen (siehe Tabelle 13 im Anhang). Es handelt sich meist um Adenokarzinome, wobei die häufigste Erstsymptomatik Stuhlveränderungen (Obstipationen oder Blut im Stuhl) sind (Weitz et al., 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren für kolorektale Karzinome identifiziert und beschrieben worden (siehe

Tabelle 18 im Anhang). Adipositas und der Konsum von Alkohol und roten Fleisch stellen neben chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (insbesondere Colitis ulcerosa) und erblichen Syndromen, wie die familiäre adenomatöse Polyposis, die wichtigsten Risikofaktoren dar. Therapie der Wahl stellt die tiefe anteriore Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision beim Rektumbefall und die offene chirurgische Resektion mit Anastomose beim Kolonbefall dar, welche in fortgeschrittenen Stadien bei Rektumkarzinomen durch neoadjuvante Radiochemotherapie und bei Kolonkarzinomen durch eine adjuvante Chemotherapie ergänzt wird (siehe Tabelle 15 im Anhang). Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben liegt mit 63 bzw. 56% für Männer und 66 bzw. 61% für Frauen in etwa im Durchschnitt aller Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Krebs der Lunge

Unter der Bezeichnung Lungenkrebs (WHO-ICD-Diagnose C33-C34) werden hier bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien und der Lunge zusammengefasst. Lungenkrebs hatte im Jahr 2014 die höchste Anzahl an Krebssterbefällen in Deutschland zu verzeichnen (siehe Tabelle 3). Männer erkranken im Verhältnis 2:1 häufiger als Frauen (siehe Tabelle 13 im Anhang). Es handelt sich fast immer um Karzinome, welche meist durch unspezifische pulmonale Beschwerden, wie Dyspnoe oder Husten oder Symptomatik in von Metastasen befallenen Organen klinisch auffällig werden (Thomas et al., 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren für Lungenkrebs identifiziert und beschrieben worden (siehe Tabelle 16 im Anhang). Rauchen gilt als der wichtigste. Eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung kann in nicht-metastasierten Lungenkrebsstadien erfolgen, die aus einer chirurgischen Resektion oder Radiatio und abhängig von Stadium und Histologie aus einer adjuvanten Chemotherapie besteht (siehe Tabelle 15 im Anhang). Kleinzellige Lungenkarzinome werden immer adjuvant behandelt. Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 16 bzw. 12% für Männer und 20 bzw. 16% für Frauen nur ein Bruchteil so hoch wie das durchschnittliche Überleben unter allen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang). Das kleinzellige Lungenkarzinom weist mit einer mittleren Überlebenszeit von 2 Monaten ohne Behandlung eine besonders schlechte Prognose auf (Riede et al., 2017b).

Krebs des Magens

Unter der Bezeichnung Magenkrebs (WHO-ICD-Diagnose C16) werden hier bösartige Neubildungen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs bezeichnet. Magenkrebs war im Jahr 2014 die fünfthäufigste Krebssterbeursache unter Männern (siehe Tabelle 3). Männer erkranken im Verhältnis 2:1 häufiger als Frauen (siehe Tabelle 13 im Anhang). Malignome des Magens sind meist Karzinome, seltener sind sie nicht-epithelialen Ursprungs, wie z. B. der gastrointestinale Stromatumor (Röcken, 2017). Die häufigste Erstsymptomatik sind unspezifische Magenschmerzen und Gewichtsverlust (Sendler et al., 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren für Magenkrebs identifiziert und beschrieben worden (Tabelle 25). Zu den wichtigsten gehören die Infektion mit Helicobacter pylori und Rauchen. Therapiert werden Adenokarzinome des Magens meist mit einer radikalen Gastrektomie und neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie (Tabelle 15). Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 31 bzw. 28% für Männer und bis 35 bzw. 31% für Frauen ungefähr nur halb so hoch wie bei den meisten anderen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Malignes Melanom

Mit dem malignen Melanom (WHO-ICD-Diagnose C43) wird hier das maligne Melanom der Haut mit Ausnahme der Haut des Anus, der Genitalorgane und der Lippenrotgrenze bezeichnet. Das maligne Melanom war im Jahr 2014 die fünfthäufigste Krebsneuerkrankung unter Männern und Frauen (siehe Tabelle 3). Männer und Frauen erkranken in etwa gleich oft (siehe Tabelle 14 im Anhang). Auffällig wird das maligne Melanom meist durch die reine Sichtbarkeit der Hautveränderung – mit abnormalem Aussehen und Wachstum – ohne weitere Symptomatik (Eigentler and Garbe, 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren für das maligne Melanom identifiziert und beschrieben worden (siehe Tabelle 24 im Anhang). Zu den wichtigsten gehört ein heller Hauttyp (Typ I/II), eine hohe Exposition an UV-Strahlung und eine hohe Anzahl melanozytärer Nävi auf der Haut. Therapiert wird das maligne Melanom mittels Exzision inkl. ausreichendem Sicherheitsabstand, welche bei fortgeschrittenem Stadium durch eine adjuvante Interferon-α-Therapie ergänzt wird (siehe Tabelle 15 im Anhang). Bei metastasierten Melanomen sind neuartige Therapiekonzepte, wie z.B. Immuntherapien empfohlen. Das relative 5- bzw. 10-

Jahres-Überleben ist mit 91 bzw. 89% für Männer und 95 bzw. 94% für Frauen deutlich höher als bei anderen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Krebs des Pankreas

Krebs des Pankreas (WHO-ICD-Diagnose C25) war im Jahr 2014 die vierthäufigste Krebstodesursache unter Männern und unter Frauen in Deutschland (siehe Tabelle 3). Männer erkranken im Verhältnis 1,3:1 häufiger als Frauen (siehe Tabelle 13 im Anhang). Es handelt sich meist um Karzinome, welche typischerweise erst sehr spät durch Gewichtsverlust oder einem schmerzlosen Ikterus (bei Kompression der Gallengänge) klinisch auffallen (Heinemann et al., 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren für Pankreaskarzinome identifiziert und beschrieben worden (siehe Tabelle 21 im Anhang). Zu den wichtigsten gehören Rauchen, schwerer Alkoholabusus und eine positive Familienanamnese (siehe Tabelle 21 im Anhang). Pankreaskarzinome ohne Kontakt zu wichtigen Gefäßen können im Sinne eines kurativen Konzeptes mit anschließender Chemotherapie reseziert werden (siehe Tabelle 15 im Anhang). Bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien wird ein palliatives Konzept empfohlen. Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 10 bzw. 8% für Männer und 13 bzw. 11% für Frauen extrem niedrig und gehört zu den ungünstigsten unter allen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Krebs der Prostata

Krebs der Prostata (WHO-ICD-Diagnose C61) war in Deutschland im Jahr 2014 die häufigste Krebsneuerkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache unter Männern (siehe Tabelle 3). Es handelt sich fast immer um Adenokarzinome, welche – falls nicht bei der Krebsvorsage entdeckt – meist erst durch lokale Infiltration, z. B. des Blasenbodens mit Miktionsauffälligkeiten, oder durch Rückenschmerzen bei ossärer Metastasierung in die Wirbelsäule klinisch auffällig werden (Steuber et al., 2010). In epidemiologischen Studien sind bis jetzt nur wenige Risikofaktoren für Prostatakarzinome identifiziert und beschrieben worden (Tabelle 19). Der wichtigste ist das fortschreitende Alter. Bei lokal begrenzter Krankheit gehören neben einer aktiven Überwachung, Brachytherapie, radikale Prostatektomie oder radikale Radiotherapie zu den bevorzugten Therapieoptionen (siehe Tabelle 15 im Anhang). Bei hohem Risiko

oder lokal fortgeschrittener Krankheit ist eine Therapieeskalation im Sinne einer Kombination aus (neo)adjuvanter Androgendeprivationstherapie und radikaler Radiotherapie oder alternativ eine radikale Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie empfohlen. Bei metastasierter Krankheit stehen bei palliativen Therapiekonzept verschiedene Polychemotherapieverfahren und zur Auswahl, die durch eine Androgendeprivationstherapie ergänzt werden können. Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 90 bzw. 89% für Männer deutlich höher als bei den meisten anderen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Krebs des Ovars

Bösartige Neubildungen des Ovars (WHO-ICD-Diagnose C56) waren hierzulande die fünfthäufigste Krebstodesursache im Jahr 2014 (siehe Tabelle 3). Es handelt sich meist um Karzinome, welche häufig erst durch Spätsymptome auffällig werden, zu denen Aszites, Gewichtsveränderungen, unspezifische (Unter-)Bauchschmerzen, Zyklusirregularitäten und auch Notfälle durch Rupturen oder Stildrehungen gehören (Huober et al., 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren des Ovarialkarzinoms identifiziert und beschrieben worden (siehe Tabelle 22 im Anhang). Zu den wichtigsten gehören neben reproduktiven und hormonellen Risikofaktoren, wie Nulliparität oder eine späte Menopause, auch genetische Belastungen, wie etwa eine heriditäre BRCA-Mutation. Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion, die um eine adjuvante Chemotherapie ergänzt werden sollte, falls der Tumor nicht auf die Ovarien begrenzt ist (siehe Tabelle 15 im Anhang). Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 40% bzw. 31% deutlich niedriger als bei anderen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Krebs des Uterus

Mit Krebs des Uterus (WHO-ICD-Diagnose C54 und C55) werden hier maligne Neubildungen des Corpus uteri und des nicht näher bezeichneten Uterus zusammengefasst. Krebs des Gebärmutterkörpers war im Jahr 2014 die vierthäufigste Krebsneuerkrankung unter Frauen in Deutschland (siehe Tabelle 3). Meist handelt es sich um Endometriumkarzinome, welche oftmals durch auffällige postmenopausale Blutungen symptomatisch werden (Kaufmann and

Gätje, 2010). In epidemiologischen Studien sind verschiedene Risikofaktoren des Krebses der Gebärmutter identifiziert und beschrieben worden (siehe Tabelle 23 im Anhang). Zu den wichtigsten gehören verschiedene hormonelle und reproduktive Faktoren, die zu einer vermehrten Östrogenexposition führen, sowie arterielle Hypertonie, Übergewicht und Diabetes. Therapie der Wahl ist je nach Stadium eine Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie bis hin zur totalen pelvinen Exenteration (siehe Tabelle 15 im Anhang). Bis aus wenige Ausnahmen ist außerdem eine adjvuante Radio- und/oder Chemotherapie empfohlen. Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben ist mit 79% bzw. 76% etwas höher als bei anderen Krebserkrankungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

1.5 Zusammenhang von PAVK und Malignomen

1.5.1 Bisherige epidemiologische Untersuchungen

Eine Anzahl an Studien hat das Aufkommen von Malignomen bei PAVK-Patienten bereits untersucht (siehe Tabelle 26). Das Aufkommen von Krebs jeglicher Art unter Patienten mit PAVK war in allen Studien vergleichsweise hoch, schwankte jedoch aufgrund verschiedenster Studiendesigns stark.

Einige Studien berechneten explizit die Inzidenz oder das standardisierte Inzidenzverhältnis verschiedener Krebserkrankung für Patienten mit IC, wobei insgesamt eine hohe Anzahl an Krebsneuerkrankungen festgestellt wurde (Onega et al., 2015, Pehrsson et al., 2005, Taute et al., 2011). Onega et al. (2015) zeigten in einer Kohortenstudie, dass Patienten mit Claudicatio intermittens eine erhöhte SIR für Malignome aufweisen (SIR=1,46), wobei das erhöhte Risiko nur für Tabak-assoziierte Krebsentitäten galt (SIR = 2,30 bzw. 1,03 für Tabak-assoziierte Malignome bzw. nicht-Tabak-assoziierte Malignome). Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Pehrsson et al. (2005) (SIR = 1,48 bzw. 1,43 für Männer bzw. Frauen für alle untersuchten Krebsentitäten), wobei das erhöhte Risiko ebenfalls vor allem auf Tabak-assoziierte Krebsentitäten zurückzuführen war. Außerdem ist das erhöhte Risiko unter Patienten mit IC abhängig vom Geschlecht: Bei Frauen mit IC ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Tabak-assoziierte Krebsentitäten stärker erhöht als bei Männern mit IC (Pehrsson et al., 2005). Taute et al. (2011) untersuchte die Krebsinzidenz und Mortalität bei

Patienten mit milder IC. Sie fanden einerseits eine überraschend hohe Inzidenz von Malignomen und andererseits war die krebsspezifische Mortalität fast so hoch, wie die Mortalität durch vaskuläre Ereignisse. Sie führen diese Entwicklung unter anderem auf Fortschritte in der Prävention von vaskulären Ereignissen und der damit verbundenen Senkung der vaskulären Mortalität zurück.

PAVK ist eine Manifestationsform der Systemkrankheit Atherosklerose, welche auch in anderen Gefäßen auftreten kann (siehe Abschnitt 1.3). Es gab einige Untersuchungen, die zwar PAVK-Patienten in ihre Untersuchung einbanden, aber die Ergebnisse nicht explizit für diese analysierten, sondern gemeinsam mit Patienten mit anderen Gefäßerkrankungen (siehe Tabelle 29). Auch in diesen Studien konnte ein vermehrtes Auftreten von Krebserkrankungen festgestellt werden. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebs bei einem Patientenkollektiv mit vaskulären Erkrankungen (SIR = 1,13), bei denen unter anderem Patienten mit PAVK eingeschlossen wurden, zeigten etwa van Kruijsdijk et al. (2013). Das erhöhte Risiko war abhängig von der Krebsentität und dem Geschlecht (zum Beispiel: SIR = 1,56 für Lungenkrebs bei Männern, SIR = 1,71 für kolorektalen Karzinomen bei Frauen). Dreyer and Olsen (1999) untersuchten den Zusammenhang zwischen verschiedenen Krebsentitäten und Atherosklerose. Während Krebsentitäten, die sie als Tabak-assoziiert klassifizierten, eine positive Korrelation aufwiesen (Männer: SIR = 1,52; Frauen: SIR = 1,45), fanden sie insgesamt keine Korrelation zwischen nicht Tabak-assoziierten Krebsentitäten. Endometriumkarzinome waren sogar invers korreliert (SIR = 0,7). Außerdem waren Prostatakarzinome bei Patienten mit einem Erkrankungsalter von gleich oder über 70 Jahren seltener (SIR = 0,8). Dreyer et al. (2003) zeigten, dass Frauen mit Atherosklerose ein circa dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms haben (RR = 3,26). Männer hatten kein signifikant erhöhtes Risiko.

Andere Studien untersuchten speziell das Vorkommen von Lungenkrebs bei gefäßchirurgischen Patientenkollektiven, die unter anderem auch an PAVK erkrankt waren (siehe Tabelle 27), wobei eine auffällig hohe Häufigkeit (zwischen 0,7 und 3,4%) festgestellt werden konnte. Beauchamp et al. (1983) fanden bei 2,9 bis 3,4% aller PAVK-Patienten, die eine gefäßchirurgische Behandlung bekamen, ein Lungenkarzinom. Gawenda et al. (1996) untersuchten die

Prävalenz von Lungenkrebs unter 2214 gefäßchirurgischen Patienten. Diese war insgesamt vergleichsweise hoch (0,72%). 12 der 16 Lungenkrebsfälle traten dabei bei Patienten mit PAVK auf. Catalano et al. (2005) diskutieren über Zufallsfunde von Lungenkrebs bei MDCTAs (multi-detector row computed tomography angiography), die bei 771 Gefäßpatienten durchgeführt wurden. Das Patientenkollektiv beinhaltete auch 185 Patienten mit PAVK. Bei 22 der 771 Patienten konnte ein Lungenherd mittels MDCTA entdeckt werden, von denen 18 durch eine Biopsie als Lungenkrebs bestätigt wurden, was einem Auftreten von 2,3% entspricht (18/771). Dies entspräche laut der Autoren einer rund zwanzigfachen erhöhten Inzidenz an Lungenkrebs, wenn man diese Rate mit der Inzidenz der gesunden Bevölkerung über 40 Jahren derselben Metropolregion vergleicht (118.3/100000).

Verschiedene Studien haben die Todesursache bei Patienten mit IC untersucht (siehe Tabelle 28). Krebs war dabei nach kardiovaskulären Ereignissen die zweithäufigste Todesursache. (Kobayashi et al., 2000, Taute et al., 2011, Fiotti et al., 2003, Rantner et al., 2017, Yoshitomi et al., 1999), in zwei Studien sogar die häufigste (Fiotti et al., 2003, Rantner et al., 2017). Insbesondere haben PAVK-Patienten, die mit prothetischen Gefäßtransplantaten behandelt wurden, eine erhöhte Krebsmortalität (Yoshitomi et al., 1999). Fiotti et al. (2003) zeigten, dass Patienten mit IC häufiger an Krebs sterben als Patienten ohne IC (Fiotti et al., 2003).

1.5.2 Gemeinsame Risikofaktoren

Gemeinsamkeiten in der Pathogenese sind eine mögliche Erklärung für eine epidemiologische Assoziation zwischen Krebserkrankungen und PAVK. Eine Vorarbeit untersuchte die vier häufigsten Krebsentitäten in Deutschland (Krebs des Kolorektums, der Lunge, der Mamma und der Prostata) auf gemeinsame Risikofaktoren mit PAVK, wobei sich verschiedene Assoziationen zeigten (Gansel, 2018). Insbesondere war Rauchen mit verschiedenen Malignomformen assoziiert, z. B. mit Rektumkarzinomen, aggressiven Formen des Prostatakarzinoms und Lungenkarzinomen. Außerdem ist Rauchen auch als Risikofaktor für maligne Neubildungen der Blase (siehe Tabelle 20 im Anhang), des Pankreas (siehe Tabelle 21 im Anhang) und des Magens (siehe Tabelle 25 im Anhang) beschrieben. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sind

ebenfalls als Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms (siehe Tabelle 23) sowie des postmenopausalen Mammakarzinoms (Gansel, 2018) beschrieben.

1.6 Fragestellung

Die medizinische und volkswirtschaftliche Relevanz von PAVK und Krebserkrankungen ist sehr groß und steigt weiter. Gleichzeitig sind mögliche Assoziationen zwischen diesen beiden Erkrankungen vergleichsweise schlecht untersucht. Insbesondere fehlt eine große Studie, die den Einfluss von PAVK unter Beachtung der einzelnen Fontaine-Stadien auf die Inzidenz der wichtigsten Krebserkrankungen in Deutschland für beide Geschlechter getrennt untersucht. Eine solche Studie wäre ein wichtigen Schritt zur Identifizierung von möglichen Risikogruppen und Etablierung von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen. Dies berücksichtigend, ergibt sich folgende Fragestellung:

Inwieweit haben Patienten mit PAVK unter Berücksichtigung der einzelnen Fontaine-Stadien und des Geschlechtes eine gegenüber der Normalbevölkerung veränderte Inzidenz von wichtigen Krebserkrankungen in Deutschland?

2. Methoden

2.1 Datengrundlage

Diese Forschungsarbeit wird im Rahmen der IDOMENEO-Studie (www.idomeneo.de) durchgeführt. Es erfolgt eine retrospektive Analyse von Routinedaten (auch: Sekundärdaten, administrative Daten, Krankenkassendaten) der deutschen gesetzlichen Krankenkasse BARMER der Jahre 2008 bis 2017. Routinedaten werden von Leistungserbringern im Gesundheitssystem (z. B. Krankenhäusern) im Routinebetrieb der stationären und ambulanten Versorgung erhoben und aus Abrechnungszwecken gespeichert und den zuständigen Krankenkassen zur Verfügung gestellt. Routinedaten werden also nicht primär zu Forschungszwecken erhoben, sodass Gegenstand dieser Arbeit eine sogenannte Sekundärdatenanalyse ist.
Die BARMER ist eine der größten Krankenkassen Deutschlands (Bundesministerium für Gesundheit, 2019). Die Routinedaten der BARMER wurden im BARMER-internen „Wissenschafts-Data-Warehouse“ (W-DWH) aufbereitet und soweit anonymisiert, dass kein Personenbezug herstellbar ist. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte ein datenschutzkonformer Fernzugriff zur Terminalserverumgebung des W-DWH der BARMER über ein Virtual Private Network mittels der Software Cisco AnyConnect (zugänglich unter: https://www.cisco.com/c/en/us/products/security/anyconnect-secure-mobility-client/index.html?dtid=osscdc000283). Die notwendigen Zugangsdaten und ein SecurID-Token der Firma RSA Security wurden von der BARMER gestellt. Letzterer generiert alle 60 Sekunden einen neuen sechsstelligen Passcode, der zur zusätzlichen Authentifikation beim VPN-Verbindungsaufbau eingegeben werden muss. Für den Zugang zum Terminalserver ist außerdem die Software Citrix Receiver notwendig (zugänglich unter: https://www.citrix.de/products/receiver/).

In dieser Arbeit werden nur Routinedaten analysiert, die im Rahmen von stationären Behandlungen in den Jahren 2008 bis 2017 erhoben worden sind. Sie enthalten für jeden Krankenhausfall neben Geburtsjahr und Geschlecht des Patienten auch Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt sowie eine Hauptdiagnose und optional weitere Nebendiagnosen. Haupt- und Nebendiagnosen werden

durch die *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision* (kurz: ICD-10) kodiert. Es wird dabei die deutsche Version des ICD-10-Systems (ICD-10-GM; GM: German Modification) verwendet, welche vom *Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information* (DIMDI) jährlich neu veröffentlicht wird (zugänglich unter: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/). Routinedaten von ambulanten Behandlungen werden nicht analysiert.

Es liegen verschiedene Datensätze im W-DWH vor. Zum einen existieren für jedes Jahr des Beobachtungszeitraumes (2008 bis 2017) jeweils zwei getrennte Datensätze, welche alle Haupt- bzw. alle Nebendiagnosen von Krankenhausbehandlungsfällen des jeweiligen Jahres enthalten. Jedem Behandlungsfall ist eine eindeutige Fallnummer zugeordnet, nach welchen die Datensätze sortiert sind. Jeder Fallnummer ist wiederum je nach Datensatz entweder genau eine Hauptdiagnose oder eine oder mehrere Nebendiagnosen zugeordnet. Zusätzlich enthält jede Fallnummer weitere Informationen, darunter das Entlassungsdatum und eine eindeutige Versicherten-Identifikationsnummer (fortan ID genannt). Ein Versicherter kann während des Beobachtungszeitraums verschiedene Krankenhausaufenthalte haben, die in verschiedenen Fallnummern getrennt dokumentiert sind. Abgesehen von den Datensätzen zu Haupt- und Nebendiagnosen liegt ein sogenannter Stammdatensatz vor, welcher jeder ID unter anderem ein Geschlecht und ein Geburtsdatum zuordnet.

Datensatz	**Beschreibung**
Datensatz mit Hauptdiagnosen	Enthält u.a. die Hauptdiagnose jedes Behandlungsfalls eines Jahres inkl. Versicherten-ID und Entlassungsdatum.
Datensatz mit Nebendiagnosen	Enthält alle Nebendiagnosen jedes Behandlungsfalls eines Jahres inkl. Versicherten-ID und Entlassungsdatum.
Stammdatensatz	Enthält für jede Versicherten-ID Stammdaten, wie Geburtsdatum und Geschlecht

2.2 Definition des zuzuordnenden PAVK-Status

Jedem mindestens 40-jährigem Versicherten der BARMER mit einem stationären Aufenthalt zwischen 2008 und 2017 soll später zugeordnet werden, ob er in diesem Zeitraum eine symptomatische PAVK als Diagnose erhielt, oder nicht. Falls ein Versicherter eine symptomatische PAVK als Diagnose erhält, ist er Teil der PAVK-Kohorte und ihm wird außerdem zugeordnet, in welchem Fontaine-Stadium er sich befand.

Dazu werden nachfolgend verschiedene PAVK-Status anhand von ICD-10-Codes definiert (siehe Tabelle 4). Die Definitionen richten sich nach der Klassifikation der PAVK nach ICD-10-GM für die Jahre 2008 bis 2017 (ersichtlich in Tabelle 30 und Tabelle 31 im Anhang), wobei sich die Klassifikation im Jahr 2015 geändert hat und daher die Zeiträume ab 2015 und vor 2015 getrennt betrachtet werden. Für die Zuordnung des PAVK-Status muss der jeweilige ICD-10-Code entweder als Hauptdiagnose des Falles vorliegen oder als Nebendiagnose, falls gleichzeitig ein Diabetisches Fußsyndrom als Hauptdiagnose vorliegt (ICD-10-Code E1050, E1051, E1150, E1151, L0301, L0302, L0311, L984, I730, I731, I738, I739, I740, I741, I742, I743, I744, I745, I748, I749, E107, E117 oder R02 als Hauptdiagnose).

Tabelle 4: Definition der auszuwertenden PAVK-Status

PAVK-Status in der Analyse	ICD-10-Code vor 2015*	ICD-10-Code ab 2015*
Symptomatische PAVK vorliegend	I70.21, I70.22, I70.23 oder I70.24	I70.21, I70.22, I70.23, I70.24 oder I70.25
mit Fontaine-Stadium II	II70.21	I70.21 oder I70.22
mit Fontaine-Stadium III	I70.22	I70.23
mit Fontaine-Stadium IV	I70.23 oder I70.24	I70.24 oder I70.25
Keine oder asymptomatische PAVK	Keiner der obigen	Keiner der obigen
* Der ICD-10-Code muss dabei entweder in der Hauptdiagnose vorliegen oder in den Nebendiagnosen, falls gleichzeitig ein Diabetisches Fußsyndrom in der Hauptdiagnose vorliegt (E1050, E1051, E1150, E1151, L0301, L0302, L0311, L984, I730, I731, I738, I739, I740, I741, I742, I743, I744, I745, I748, I749, E107, E117 oder R02 als Hauptdiagnose)		

2.3 Definition des zuzuordnenden Malignom-Status

Jedem Versicherten aus der PAVK-Kohorte soll zugeordnet werden, ob er im Beobachtungszeitraum eines der unter Abschnitt 1.4.2 genannten Malignome als Haupt- oder Nebendiagnose erhielt, oder nicht.

Dazu werden verschiedenen Malignom-Status anhand von ICD-10-GM definiert, eine Übersicht zeigt Tabelle 5:

Tabelle 5: Definition der zu untersuchenden Malignomentitäten

Malignom-Status	ICD-10-Code*	Kommentar
Malignom vorliegend	C00-97 außer C44 und C77-79	Folgende nicht eingeschlossen: C44: nicht-melanotischer Hautkrebs C76-80: sekundäre Lokalisation oder ungenau bzw. nicht näher bezeichnet D00-D48: In-situ-Neubildungen, gutartige Neubildungen und Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens
Brust	C50	Inklusive Bindegewebe der Mamma Exklusive Malignome der Haut der Brustdrüse (C43.5 bzw. C44.5)
Harnblase	C67	N/A
Kolorektum	C18-20	Kolon (C18) + Rektumsigmoid (C19) + Rektum (C20) Exklusive Analkarzinom (C21)
Lunge	C33-34	Trachea (C33) + Bronchien und Lunge (C34) Exklusive Mesotheliom (C45)
Magen	C16	N/A
Malignes Melanom	C43	Exklusive Malignome der Haut der Genitalorgane (C51-52, C60 und C63)
Ovarien	C56	N/A
Pankreas	C25	N/A
Prostata	C61	N/A
Uterus	C54-55	Corpus uteri (C54) + Uterus, nicht näher bezeichnet (C55) exklusive Cervix uteri (C53)
andere	Malignom vorliegend, aber	Malignom vorliegend, aber keines der zuvor genannten

Malignom-Status	ICD-10-Code*	Kommentar
	keine der obigen Lokalisation	
Kein Malignom	Keine der obigen	N/A
* Der ICD-10-Code kann dabei in der Haupt- oder in einer Nebendiagnose vorliegen. Jeder Versicherte kann jede Malignomentität maximal einmal zugeordnet bekommen.		

Der ICD-10-Code kann dabei in der Neben- oder Hauptdiagnose irgendeines stationären Falls vorliegen. Falls mehrere ICD-10-Codes zur Definition der Malignomentität angegeben sind, reicht das Vorliegen eines einzelnen, um die Definition zu erfüllen. Jedem Patienten kann jede Malignomentität maximal einmal zugeschrieben werden.

2.4 Datenaufbereitung

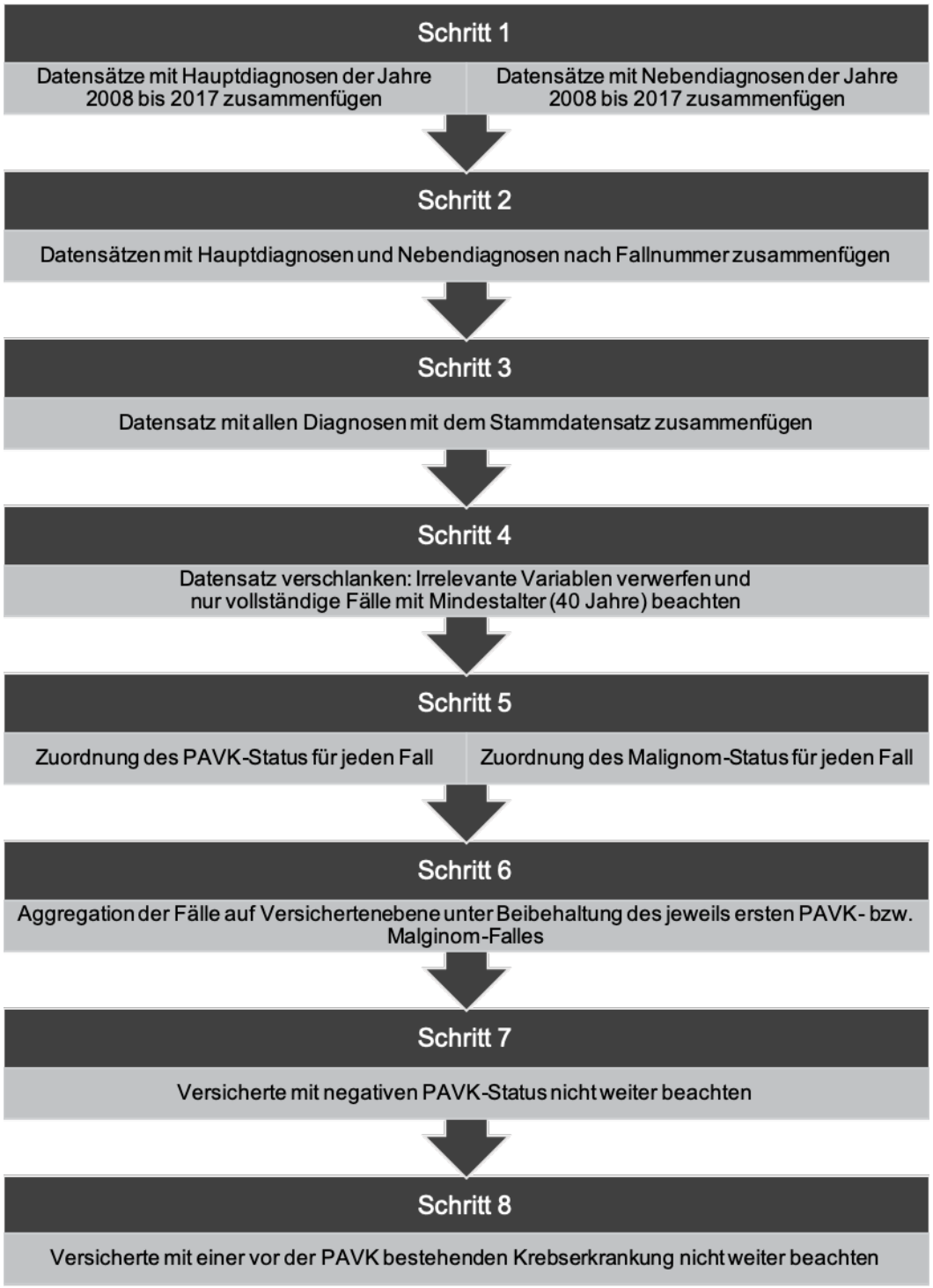

Abbildung 1: Datenaufbereitung. Schematische Darstellung

Alle folgenden Auswertungen werden mit der Software SAS Version 9.04 (SAS Institute, North Carolina, USA) durchgeführt.

Eine Übersicht über das Prozedere der Datenaufbereitung zeigt Abbildung 1. Zunächst wird über den Befehl *data* ein neuer Datensatz erstellt, der aus allen Datensätzen mit Hauptdiagnosen der Jahre 2008 bis 2017 besteht. Analog wird ein neuer Datensatz erstellt, der aus allen Datensätzen dieses Zeitraums mit Nebendiagnosen besteht (Schritt 1). Anschließend werden beide Datensätze mit dem *merge*-Befehl (siehe Abbildung 2) so zusammengefügt, dass nun für jede Fallnummer Haupt- und Nebendiagnosen zusammen vorliegen (Schritt 2). Mit dem gleichen Befehl wird nun dieser zusammengefügte Datensatz mit dem Stammdatensatz zusammengefügt, sodass jede Fallnummer nun nicht nur die ID des Patienten, sondern auch das dazugehörige Geschlecht (1 = weiblich, 0 = männlich) und Geburtsdatum enthält (Schritt 3). Das Patientenalter wird für jeden Fall einzeln aus der Differenz des Entlassungsdatums und des Geburtsdatums mit dem Befehl *intck*() errechnet. Dieser Datensatz wird anschließend mit dem *keep*-Befehl verschlankt, indem nur die für die Auswertung relevanten Variablen beibehalten werden. Außerdem werden nur Fälle beibehalten, in denen das Versichertenalter mindestens 40 Jahre ist. Da eine sogenannte Complete Case Analysis durchgeführt werden soll, werden Fälle, in denen nicht alle relevanten Variablen auswertbare Daten enthalten, entfernt (Schritt 4).

Fall-Nummer	Hauptdiagnose (ICD-10-Code)
1	C67
2	I72
3	D04
4	H10
5	C33
6	I70
...	...

+

Fall-Nummer	Nebendiagnose (ICD-10-Code)
1	F33
2	C28
3	M03
4	I14
5	C33
6	L21
...	...

→

Fall-Nummer	Hauptdiagnose (ICD-10-Code)	Nebendiagnose (ICD-10-Code)
1	C67	F33
2	I72	C28
3	D04	M03
4	H10	I14
5	C33	C33
6	I70	L21
...	...	...

Abbildung 2: Zusammenfügen zweier Datensätze mittels merge-Befehl. Schematische Darstellung

Als Nächstes muss für jede Fallnummer geprüft werden, ob sie die zuvor definierten Kriterien für eine vorhandene symptomatische PAVK als Diagnose erfüllt (siehe Tabelle 4). Zunächst wird für jeden Fall eine Variable für das PAVK-Stadium definiert, die die Werte 2, 3 oder 4 annimmt, falls der in der Diagnose gespeicherte ICD-10-Code mit einem in Tabelle 4 angegeben Code für Fontaine II, III beziehungsweise IV übereinstimmt. In diesem Fall wird automatisch einer Variablen der Wert 1 für das Vorhandensein einer PAVK zugeordnet. Falls die gespeicherten Diagnosen mit keinem der in der Tabelle X gelisteten ICD-10-

Codes für PAVK übereinstimmt und folglich keine PAVK vorlag, nimmt die Variable den Wert 0 an (Schritt 5, erster Teil).

Zusätzlich muss für jeden Krankenhausfall der Malignom-Status bestimmt werden, das heißt, ob es zu einer Krebsdiagnose kam und ob eine der oben definierten Krebsentitäten (X) als Diagnose vorlag. Für die Definition der Krebsentitäten sind nur die ersten drei Stellen des ICD-10-Codes relevant (siehe Tabelle 5). Da die hinterlegten ICD-10-Codes zur genaueren Spezifizierung der Diagnose jedoch nachstehende weitere Stellen enthalten können, werden zunächst neue, auf drei Stellen gekürzte Stringvariablen der ICD-10-Codes der Haupt- bzw.- Nebendiagnosen jedes Krankenhausfalles erstellt. Anschließend wird bei allen Fällen für jede Krebsentität eine Variable erstellt, die den Wert 1 annimmt, falls einer der entsprechenden ICD-10-Codes aus Tabelle 5 einer der zuvor definierten, dreistelligen Stringvariablen entspricht. Andernfalls wird der Variablen der entsprechenden Krebsentität für den entsprechenden Krankenhausfall der Wert 0 zugeordnet. Analog wird, falls irgendeine beliebige Krebsentität in einem Krankenhausfall vorliegt, einer Variablen für das Vorliegen von Krebs der Wert 1 zugeordnet, andernfalls der Wert 0 (Schritt 5, zweiter Teil).

Bisher konnte jedem Krankenhausfall ein PAVK- und ein Malignom-Status zugeordnet werden. Da ein Versicherter während des Beobachtungszeitraumes jedoch mehrere Krankenhausaufenthalte mit verschiedenen Fallnummern gehabt haben kann, müssen nun alle Krankenhausfälle dem jeweiligen Versicherten zugeordnet werden. Die Fälle werden also auf Versichertensebene aggregiert. Dazu wird ein neuer Datensatz erstellt, in dem jedem Versicherten das Entlassungsdatum und Fontaine-Stadium des ersten PAVK-Falles zugeordnet wird. Die Bestimmung des ersten Entlassungsdatums geschieht mit dem Befehl *min().* Auf gleiche Weise wird jedem Versicherten das Entlassungsdatum des ersten Malignomfalles zugeordnet und einer entsprechenden Variablen für das Vorhandensein einer der oben definierten Krebsentitäten gegebenenfalls der Wert 1 zugeordnet (Schritt 6). Versicherte, denen kein Krankenhausfall mit positiven PAVK-Status zugeordnet ist, werden aus dem Datensatz entfernt (Schritt 7). Falls das Entlassungsdatum eines Malignom-Falles eines Versicherten kleiner als das Entlassungsdatum des PAVK-Falls desselben Versicherten ist, eine Krebserkrankung also schon zeitlich

vor der PAVK besteht, werden die Daten des entsprechenden Versicherten für die Auswertung ebenfalls entfernt (Schritt 8).

Die übrigen Versicherten bilden die PAVK-Kohorte. Jedem PAVK-Patienten ist nun genau ein Fontaine-Stadium, genau ein Versichertenalter und maximal ein Krankenhausfall mit einer Krebserkrankung zugeordnet.

2.5 Definition der Altersgruppen

Folgende Altersgruppen werden für die spätere Auswertung definiert:

Tabelle 6: Definition der verwendeten Altersgruppen

Nummer	Definition
1	40-44 Jahre
2	45-49 Jahre
3	50-54 Jahre
4	55-59 Jahre
5	60-64 Jahre
6	65-69 Jahre
7	70-74 Jahre
8	75-79 Jahre
9	80-84 Jahre
10	85+ Jahre

Das Alter berechnet sich aus der Differenz aus Entlassungsdatum des ersten PAVK-Falls des Versicherten im Beobachtungszeitraum und dem Geburtsdatum. Ein Wechsel zwischen Altersgruppen nach Beginn der Versicherung ist nicht möglich.

2.6 Krebsinzidenzen der deutschen Normalbevölkerung

Die Krebsinzidenz in der PAVK-Kohorte soll im Folgenden mit der Krebsinzidenz in der deutschen Normalbevölkerung verglichen werden. Dafür werden die geschätzten Krebsinzidenzen des Zentrums für Registerdaten des RKI (zugänglich unter www.krebsdaten.de) für das Jahr 2012 verwendet. Das RKI definiert die verschiedenen Krebsentitäten ebenfalls über ICD-10-Codes, sodass die hier verwendeten Definitionen der Krebsentitäten (Tabelle 5) berücksichtigt werden können. Das Jahr 2012 liegt in der Mitte des Beobachtungszeitraums der PAVK-Kohorte (siehe oben). Tabelle 7 zeigt die vom RKI geschätzten Krebsinzidenzen pro 100.000 Einwohner für die hier betrachteten Krebsentitäten (siehe Tabelle 5) in Deutschland für das Jahr 2012. Im Folgenden sind mit den Inzidenzen der RKI-Vergleichsgruppe die in Tabelle 7 zu findenden Inzidenzen gemeint.

Tabelle 7: Vom RKI geschätzte Inzidenz ausgewählter Krebsentitäten pro 100.000 Einwohner im Jahr 2012 in Deutschland

Geschlecht	**Altersgruppe**	**Krebsentität**									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Magen	Uterus
w	40-44	124,7	1,0	12,8	7,6	27,9	8,7	2,5		4,0	6,4
w	45-49	184,0	2,6	21,7	20,6	31,8	13,4	4,9		5,7	13,7
w	50-54	254,9	4,4	38,8	46,7	32,6	18,0	9,1		9,0	26,0
w	55-59	262,2	7,7	60,7	74,7	31,4	24,1	18,2		12,3	43,1
w	60-64	341,6	11,6	82,0	103,1	35,5	30,6	25,7		19,4	58,3
w	65-69	397,1	17,2	120,0	125,4	44,6	39,8	44,1		29,4	62,5
w	70-74	324,5	25,2	164,7	117,8	45,8	46,4	61,6		37,4	73,0
w	75-79	377,9	35,9	228,2	117,1	45,4	51,5	77,6		54,4	76,0
w	80-84	356,8	51,0	296,1	121,5	46,2	56,7	98,0		73,3	67,0
w	85+	400,1	66,1	379,2	104,3	50,5	51,7	113,4		92,3	66,3
m	40-44	0,5	2,2	14,3	8,3	16,3		2,8	3,3	5,0	
m	45-49	0,9	5,8	26,2	23,5	21,0		7,1	18,6	9,3	

m	50-54	0,8	14,4	49,3	62,9	27,1		13,7	62,1	16,9	
m	55-59	1,8	26,9	97,7	126,6	32,1		27,1	170,6	29,9	
m	60-64	3,2	43,6	154,8	192,6	46,5		41,6	352,7	43,0	
m	65-69	3,8	72,6	227,5	279,4	67,3		64,1	595,4	53,2	
m	70-74	5,9	99,9	300,0	321,5	83,6		79,0	733,8	73,0	
m	75-79	6,7	137,1	373,3	368,7	93,5		94,7	723,3	110,2	
m	80-84	7,6	206,7	454,7	414,9	91,9		110,0	669,7	143,8	
m	85+	12,0	261,3	530,0	329,0	94,5		123,1	753,4	170,2	

2.7 Datenauswertung

Zur Erstellung der Rohdaten in Tabellenform wird die Software R 3.3.3 (R Core Development Team) genutzt. Die Darstellung der Daten in Tabellenform wird anschließend in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) angepasst und hier implementiert. Die eingebundenen Diagramme und relativen Häufigkeiten werden ebenfalls mit Microsoft Excel generiert.

2.7.1 Geschlechterverteilung und Altersstruktur der PAVK-Kohorte

Zunächst wird die Geschlechter- und Altersstruktur der PAVK-Kohorte beschrieben. Dazu wird

1. die Anzahl der männlichen und weiblichen Versicherten in der PAVK-Kohorte angegeben.
2. die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe für beide Geschlechter zusammen und getrennt in der PAVK-Kohorte tabellarisch und in einem Balkendiagramm angegeben.
3. Das Durchschnittsalter der Versicherten für beide Geschlechter zusammen und getrennt in der PAVK-Kohorte angegeben.

2.7.2 Verteilung der Fontaine-Stadien in der PAVK-Kohorte

Um die Verteilung der Fontaine-Stadien in der PAVK-Kohorte anzugeben, wird die Anzahl der Versicherten inklusive relativer Häufigkeiten mit Fontaine-

Stadium II, III und IV tabellarisch angegeben. Es erfolgt eine zusätzliche Darstellung der Anzahlen mit einem Balkendiagramm.

2.7.3 Geschlechterverteilung und Altersstruktur in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium

Um die Geschlechterverteilung und Altersstruktur der Versicherten in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium getrennt anzugeben, wird jeweils für die Fontaine-Stadien II, III und IV

1. die Anzahl der männlichen und weiblichen Versicherten je Altersgruppe in dem jeweiligen Fontaine-Stadium tabellarisch angegeben.
2. die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe für beide Geschlechter zusammen in einem Balkendiagramm angegeben.
3. die Anzahl der Versicherten je Geschlecht für alle Altersgruppen zusammen in einem Balkendiagramm angegeben.
4. Das Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Versicherten des jeweiligen Fontaine-Stadiums angegeben.

2.7.4 Anzahl der Versicherten mit aufgetretenem Krebsfall in der PAVK-Kohorte

Die Anzahl der Versicherten mit aufgetretenem Krebsfall wird für jede in Tabelle 5 definierte Entität nach Geschlecht und Altersgruppe getrennt in Form einer Tabelle angegeben. Analoge Tabellen werden für jedes Fontaine-Stadium separat erstellt. Es erfolgt eine zusätzliche Darstellung der Anzahl der aufgetretenen Krebsfälle für alle Altersgruppen und alle Fontaine-Stadien zusammen nach Entität und Geschlecht getrennt in einem gruppierten Balkendiagramm.

2.7.5 Beobachtungszeiträume in der PAVK-Kohorte

Ein Beobachtungszeitraum in Personenjahren einer Gruppe an Versicherten ergibt sich durch

$$n = \sum_{i=1} \frac{t_i}{365{,}25}$$

mit

$n =$ Anzahl der Personenjahre

$t_i =$ Anzahl der Beobachtungstage des Versicherten i

Die Anzahl der Beobachtungstage eines Versicherten ergibt sich aus der Differenz aus Entlassungsdatum des ersten PAVK-Falles und dem Tag des Endes der Beobachtung. Tag des Endes der Beobachtung ist entweder das Entlassungsdatum des ersten Auftretens eines Krebsfalles, Tod des Versicherten oder Ende des Beobachtungszeitraum (31.12.2017).

Zunächst wird der Beobachtungszeitraum in Personenjahren der PAVK-Kohorte für jede Krebsentität nach Altersgruppe und Geschlecht getrennt tabellarisch angegeben. Analoge Tabellen werden für jedes Fontaine-Stadium separat erstellt.

Außerdem wird für alle Altersgruppen zusammen der kumulative Beobachtungszeitraum in Personenjahren und der durchschnittliche Beobachtungszeitraum pro Person nach Geschlecht und Krebsentität getrennt angegeben. Letzterer ergibt sich aus Division der ermittelten kumulativen Personenjahre durch die Anzahl der Versicherten der betrachteten Gruppe.

2.7.6 Inzidenz der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte

Die Berechnung der Inzidenz der Krebsentitäten pro 100.000 Personen pro Jahr in der PAVK-Kohorte erfolgt durch folgende Formel:

$$I = \frac{100000D}{n}$$

mit

$I =$ Inzidenz pro 100.000 Personen pro Jahr

$D =$ Anzahl der aufgetretenen Krebsfälle im Beobachtungszeitraum

$n =$ Anzahl der beobachteten Personenjahre

Die Inzidenz wird für jedes Geschlecht, jede Altersgruppe und jede Krebsentität gesondert berechnet und tabellarisch angegeben.

2.7.7 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte

Die standardisierten Inzidenzverhältnisse (standardized incedence ratios, SIRs) werden anhand folgender Formel berechnet (Breslow and Day, 1987):

$$SIR = \frac{D}{E} = \frac{\sum_{j=1}^{k} d_j}{\sum_{j=1}^{k} n_j r_j}$$

mit

$D =$ Anzahl der beobachteten Krebsfälle im Beobachtungszeitraum

$E =$ Anzahl der erwarteten Krebsfälle im Beobachtungszeitraum

$d_j =$ Anzahl der beobachteten Krebsfälle in der Altersgruppe j

$n_j =$ Anzahl der beobachteten Personenjahre in der Altersgruppe j

$r_j =$ erwartete Inzidenzrate pro Jahr in der Altersgruppe j

Die erwartete Inzidenzrate r_j entspricht der jeweiligen Inzidenz der RKI-Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 7). Die Berechnung der SIRs erfolgt für jede Krebsentität gesondert und wird für beide Geschlechter zunächst separat durchgeführt. Anschließend kann analog anhand der Formel

$$SIR_{m+w} = \frac{D_m + D_w}{E_m + E_w}$$

mit

$D_x =$ Anzahl der beobachteten Fälle im Beobachtungszeitraum für Männer (m) bzw. Frauen (w)

$E_x =$ Anzahl der erwarteten Fälle im Beobachtungszeitraum für Männer (m) bzw. Frauen (w)

die SIR für beide Geschlechter zusammen berechnet werden.

Das Konfidenzintervall einer SIR kann mit Hilfe der Poisson-Verteilung angegeben werden und kann anhand der *Byar's approximation* hinreichend gut geschätzt werden (Breslow and Day, 1987):

$$\mu_l = D\left(1 - \frac{1}{9D} - \frac{Z_{\alpha/2}}{3\sqrt{D}}\right)^3$$

und

$$\mu_u = (D+1)(1 - \frac{1}{9(D+1)} + \frac{Z_{\alpha/2}}{3\sqrt{D+1}})^3$$

mit

$\mu_x =$ untere (l) bzw. obere (u) Grenze des Konfidenzintervalls

$D =$ Anzahl der beobachteten Krebsfälle im Beobachtungszeitraum

$Z_{\alpha/2} =$ die $100\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$-Perzentile der Standardnormalverteilung

Es werden 95%-Konfidenzintervalle berechnet, sodass $Z_{\alpha/2} = 1{,}96$ ist.

Die berechneten SIRs mit 95%-Konfidenzintervallen werden für jede Krebsentität und für beide Geschlechter getrennt in tabellarischer Form und in Form eines gruppierten Balkendiagrammes dargestellt.

2.7.8 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium

Analog zur Berechnung der SIR der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte (s.o.) wird die SIR inklusive 95%-Konfidenzintervall für jede Krebsentität, für beide Geschlechter und für jedes Fontaine-Stadium getrennt berechnet und in Form einer Tabelle und eines gruppierten Balkendiagramms dargestellt.

2.7.9 Quotient aus Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte und Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe

Weiterhin wird durch Division der jeweiligen Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte durch die Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe der Quotient dieser beiden für jede Altersgruppe, jede Krebsentität und für beide Geschlechter bestimmt und tabellarisch angegeben.

2.8 Zur Beratungszuständigkeit der Ethikkommissionen der Ärztekammer Hamburg

Aufgrund des anonymisierten Charakters der Forschungsdaten handelt es sich nach geltender Rechtsprechung nicht um eine klinische Prüfung nach dem Medizinproduktegesetz oder Arzneimittelgesetz und auch nicht um eine Studie mit personenidentifizierenden Daten. Insofern stellt dieses Studienvorhaben kein

"Forschungsvorhaben am Menschen" im Sinne des §9 Abs. 2 des Hamburgischen Kammergesetzes für die Heilberufe dar und fällt auch nicht unter die nach §15 Abs. 1 der Berufsordnung für Hamburger Ärzte und Ärztinnen beratungspflichtigen Forschungsvorhaben. Bezugnehmend auf einen älteren Antrag (WF-015/15 der ÄK Hamburg) fehlt es mithin an einer Beratungszuständigkeit der Ethikkommissionen der Ärztekammer Hamburg.

3. Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung und Altersstruktur der PAVK-Kohorte

Geschlechtsverteilung

Insgesamt hatten unter den betrachteten Versicherten der BARMER nach den oben genannten Kriterien (siehe Abschnitt 2.2) 96.528 Versicherte ab 40 Jahren eine symptomatische PAVK und bildeten damit die PAVK-Kohorte. 51.148 Versicherte (53%) waren männlich und 45.380 Versicherte waren weiblich (47%).

Altersstruktur und Durchschnittsalter

Abbildung 3 bzw. Tabelle 32 im Anhang zeigt die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte. Die Altersgruppe mit der höchsten Anzahl an Versicherten war die Gruppe der 70- bis 74-Jährigen mit 15524 Versicherten (16,1% der PAVK-Kohorte), die Altersgruppe mit der geringsten Anzahl an Versicherten war die Gruppe der 40- bis 44-Jährigen mit 689 Versicherten (0,7% der PAVK-Kohorte). Das Durchschnittsalter aller Versicherter in der PAVK-Kohorte lag bei 72,0 Jahren.

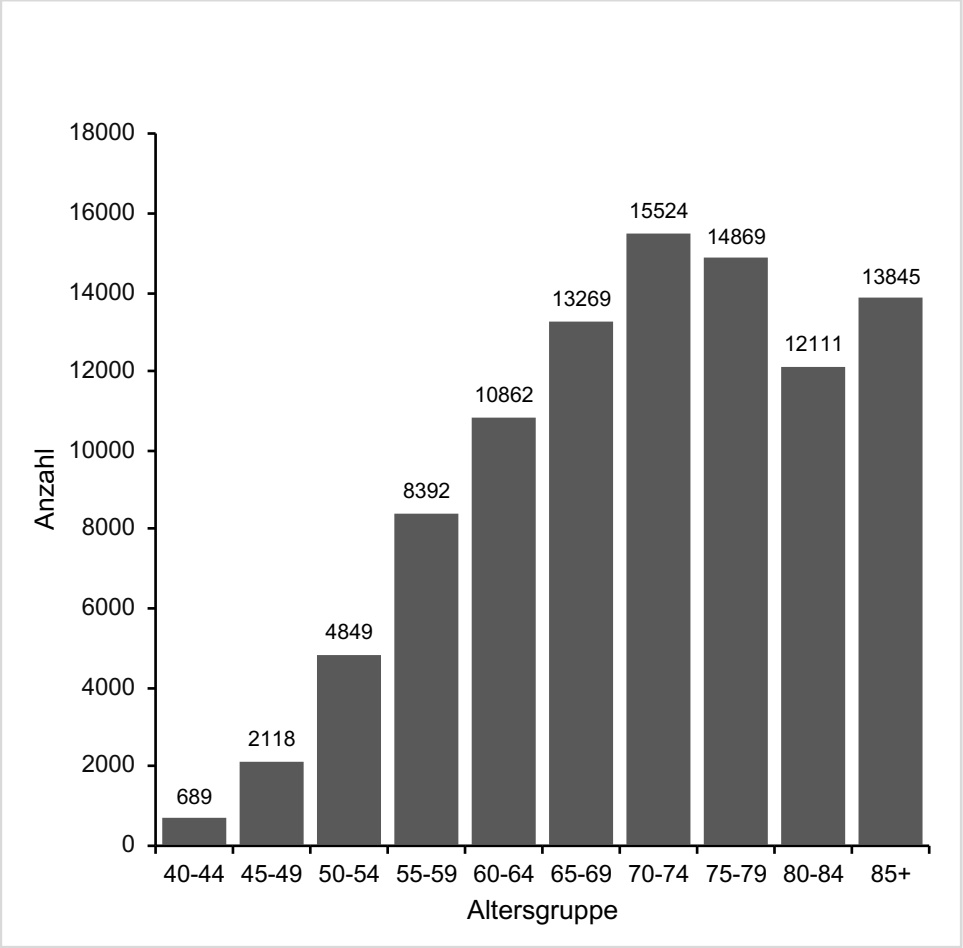

Abbildung 3: Anzahl der Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte (n=96528)

Altersstruktur und Durchschnittsalter nach Geschlecht

Abbildung 4 und Abbildung 5 bzw.

Tabelle 33 im Anhang zeigen die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte für männliche und weibliche Versicherte getrennt. Die größte Altersgruppe unter den Frauen war die der über 85-Jährigen, während die größte Altersgruppe unter den Männern die der 70- bis 74-Jährigen war. Weibliche Versicherte der PAVK-Kohorte waren im Durchschnitt 75,1 Jahre alt, während männliche Versicherte im Durchschnitt 69,2 Jahre alt waren.

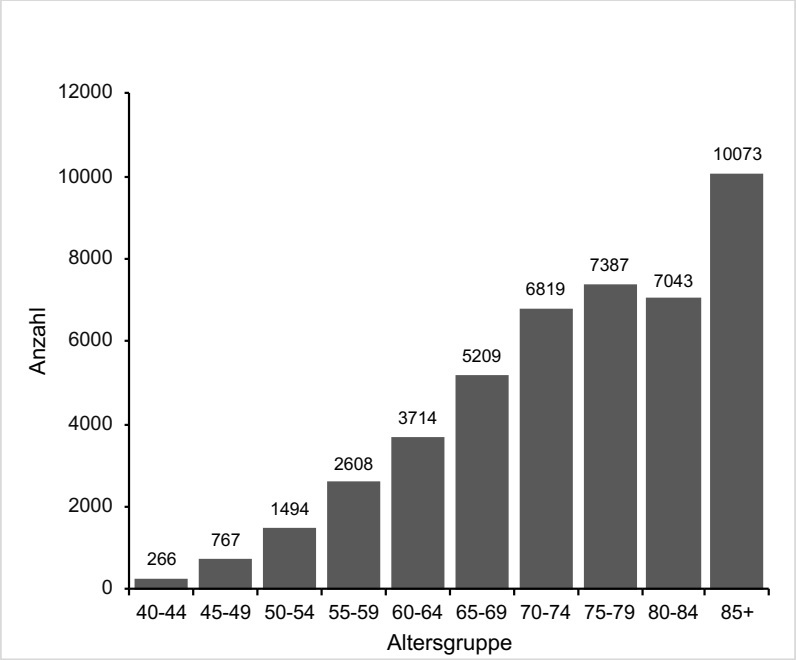

Abbildung 4: Anzahl der weiblichen Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte

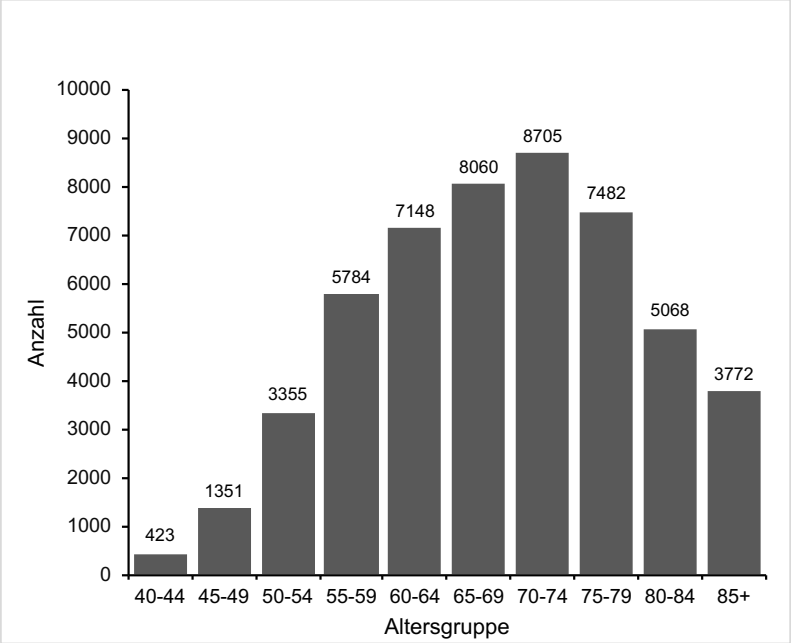

Abbildung 5: Anzahl der männlichen Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte

3.2 Verteilung der Fontaine-Stadien in der PAVK-Kohorte

Abbildung 6 bzw. Tabelle 34 im Anhang zeigt die Verteilung der Fontaine-Stadien in der PAVK-Kohorte. Der Großteil der Versicherten war mit 42536 Versicherten im Stadium II (44,1%) gefolgt von 41037 Versicherten im Stadium IV (42,5%) und 12955 Versicherten im Stadium III (13,4%).

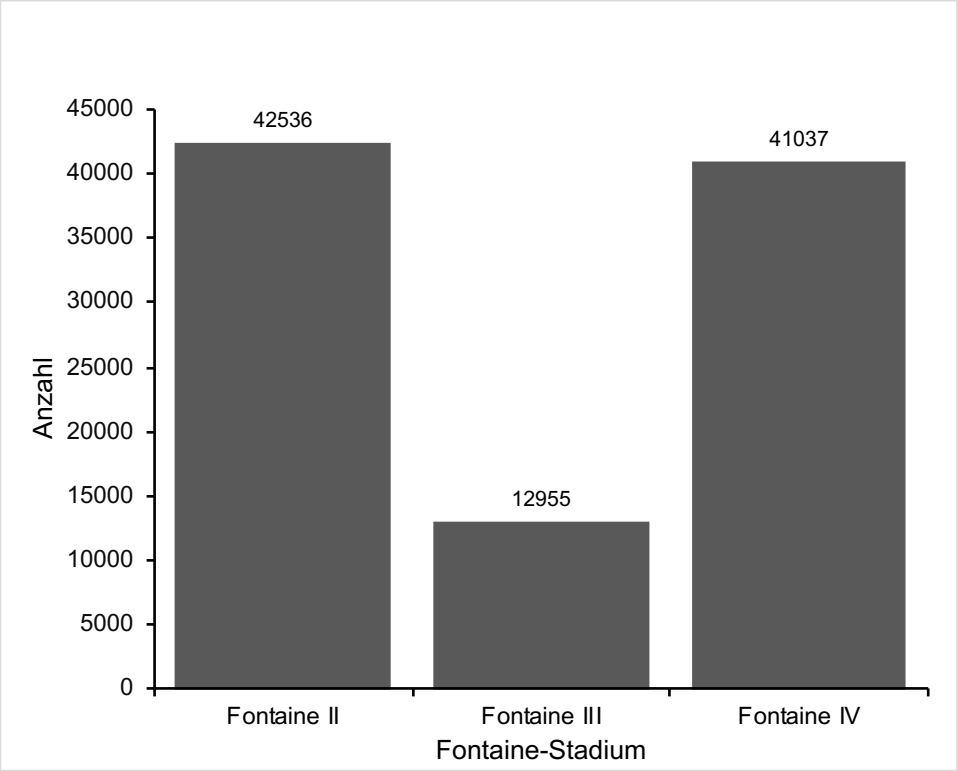

Abbildung 6: Anzahl der Versicherten je Fontaine-Stadium in der PAVK-Kohorte

3.3 Geschlechterverteilung und Altersstruktur in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium

Im folgendem wird die Geschlechterverteilung und Altersstruktur der PAVK-Kohorte für jedes Fontaine-Stadium separat dargestellt.

Fontaine-Stadium II

Tabelle 35 im Anhang zeigt die Anzahl der weiblichen bzw. männlichen Versicherten im Fontaine-Stadium II je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte. Die größte Altersgruppe war für beide Geschlechter die der 70- bis 74-Jährigen, die kleinste Altersgruppe die der 40- bis 44-Jährigen. Männer im Fontaine-Stadium II waren im Durchschnitt 66,8 Jahre alt, Frauen im Durchschnitt 70,7 Jahre. Abbildung 7 zeigt die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe für beide Geschlechter zusammen und die Anzahl aller männlichen bzw. weiblichen Versicherten im Fontaine-Stadium II. Es waren mehr Männer (n=23876) als Frauen (n=18660) im Fontaine-Stadium II.

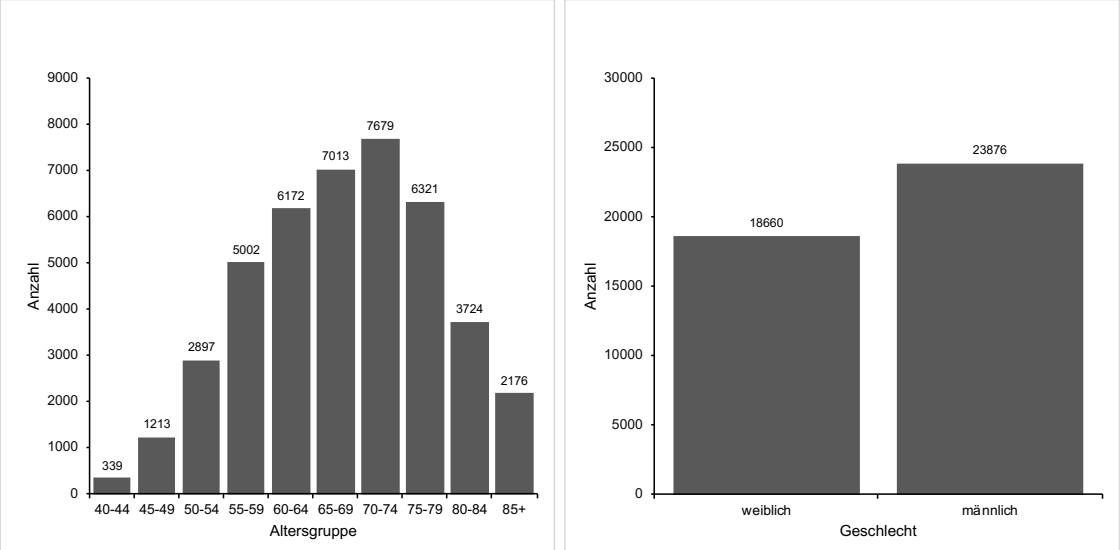

Abbildung 7: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium II je Altersgruppe bzw. Geschlecht in der PAVK-Kohorte

Fontaine-Stadium III

Tabelle 36 im Anhang zeigt die Anzahl der weiblichen bzw. männlichen Versicherten im Fontaine-Stadium III je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte. Die größte Altersgruppe war für Frauen die der über 85-Jährigen, für Männer die der 70- bis 74-Jährigen. Für beide Geschlechter war die kleinste Altersgruppe die der 40- bis 44-Jährigen. Männer im Fontaine-Stadium III waren im Durchschnitt 68,5 Jahre alt, Frauen im Durchschnitt 74,9 Jahre. Abbildung 8 zeigt die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe für beide Geschlechter zusammen und die Anzahl aller männlichen bzw. weiblichen Versicherten im Fontaine-Stadium III. Es waren mehr Frauen (n=6801) als Männer (n=6154) im Fontaine-Stadium III. Die größte Altersgruppe für beide Geschlechter zusammen war die der 70- bis 74-Jährigen.

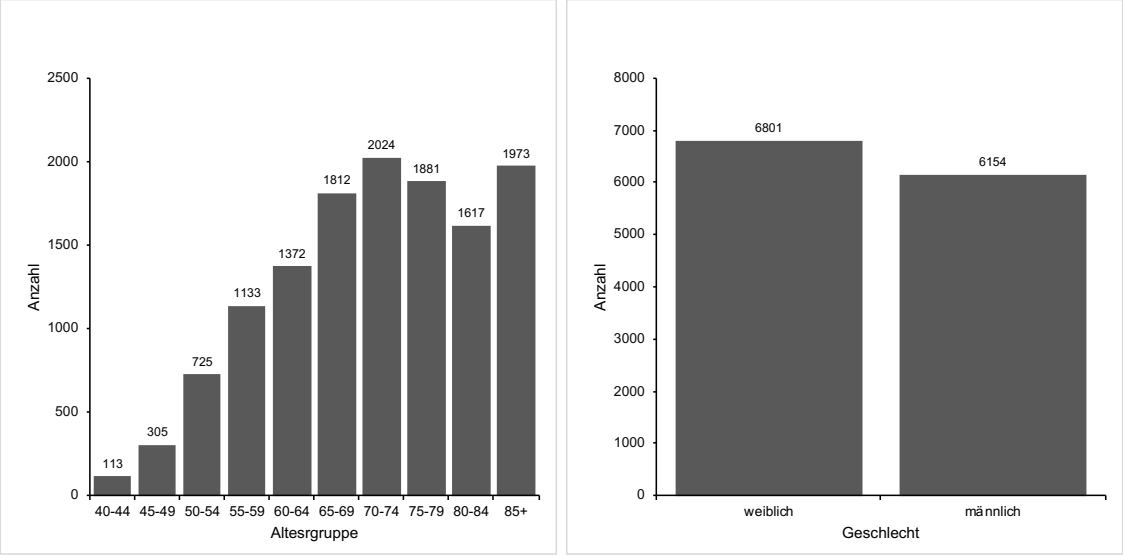

Abbildung 8: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium III je Altersgruppe bzw. Geschlecht in der PAVK-Kohorte

Fontaine-Stadium IV

Tabelle 37 im Anhang zeigt die Anzahl der weiblichen bzw. männlichen Versicherten im Fontaine-Stadium IV je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte. Die größte Altersgruppe war für Frauen die der über 85-Jährigen, für Männer die der 75- bis 79-Jährigen. Für beide Geschlechter war die kleinste Altersgruppe die der 40- bis 44-Jährigen. Männer im Fontaine-Stadium IV waren im Durchschnitt 72,2 Jahre alt, Frauen im Durchschnitt 79,2 Jahre. Abbildung 9 zeigt die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe für beide Geschlechter zusammen und die Anzahl aller männlichen bzw. weiblichen Versicherten im Fontaine-Stadium IV. Es waren mehr Männer (n=21118) als Frauen (n=19919) im Fontaine-Stadium IV. Die größte Altersgruppe für beide Geschlechter zusammen war die der über 85-Jährigen.

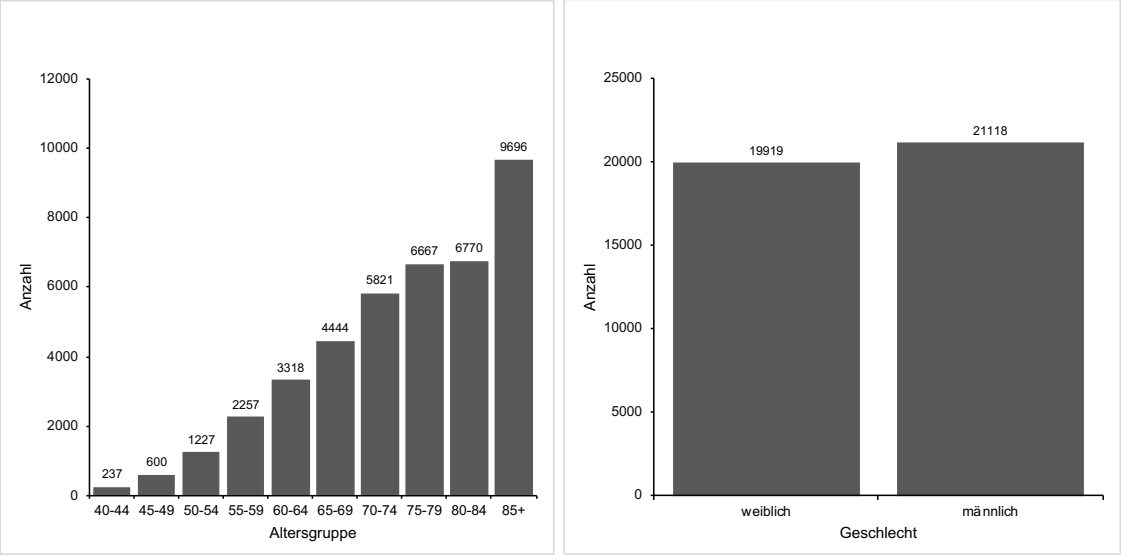

Abbildung 9: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium IV je Altersgruppe bzw. Geschlecht in der PAVK-Kohorte

3.4 Anzahl der Versicherten mit aufgetretenem Krebsfall in der PAVK-Kohorte

Abbildung 10 zeigt die Anzahl der Versicherten mit aufgetretenem Krebsfall in der PAVK-Kohorte nach Geschlecht und Krebsentität getrennt. Unter Männern waren Krebs der Lunge, der Prostata und der Harnblase die häufigsten Krebsentitäten. Unter Frauen waren Krebs der Lunge, der Brust und des Kolorektums die häufigsten Krebsentitäten.

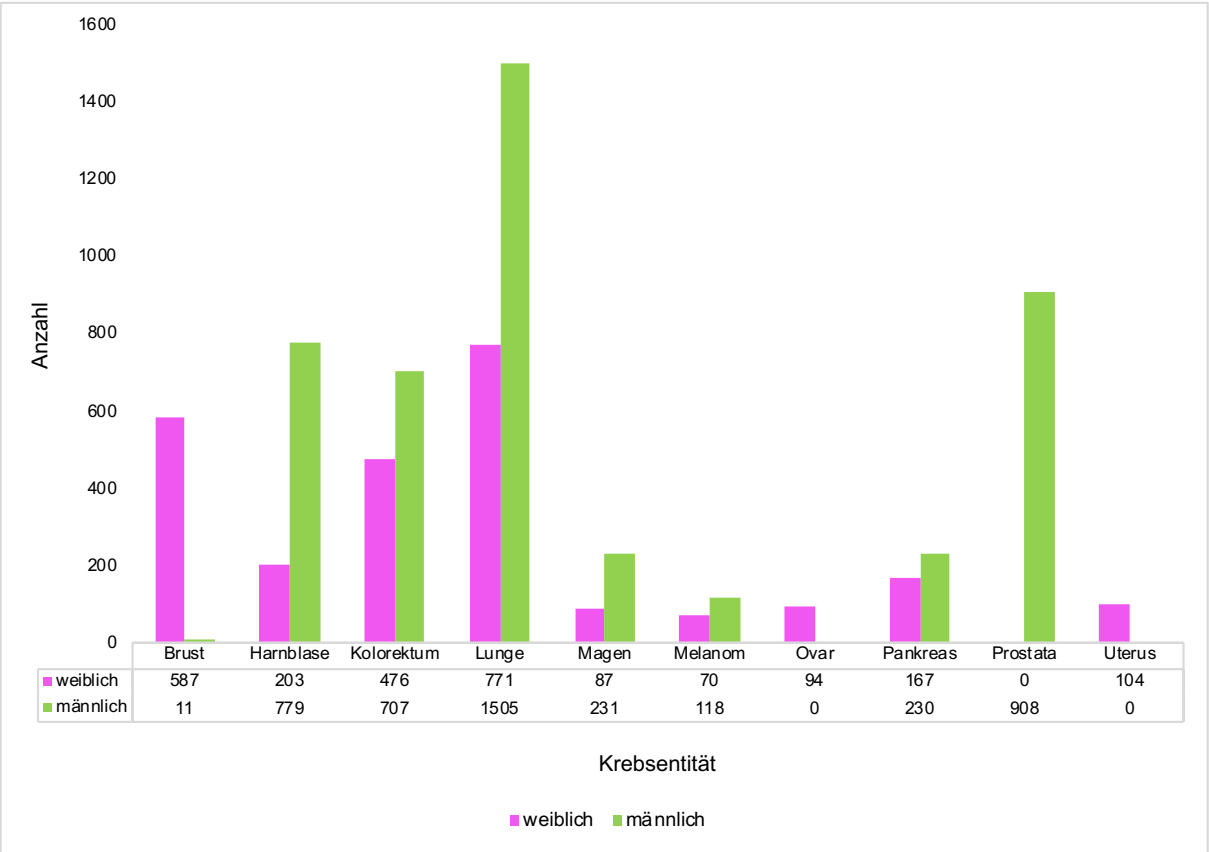

Abbildung 10: Anzahl der Versicherten nach Geschlecht je diagnostizierter Krebsentität in der PAVK-Kohorte

Im Anhang findet sich die Anzahl der aufgetretenen Krebsentitäten zusätzlich nach Altersgruppen getrennt und für jedes Fontaine-Stadium einzeln betrachtet (Tabelle 38,
Tabelle 39, Tabelle 40 und Tabelle 41).

3.5 Beobachtungszeiträume in der PAVK-Kohorte

Tabelle 8 zeigt die Beobachtungszeiträume der PAVK-Kohorte in Personenjahren nach Krebsentität, Geschlecht und Altersgruppe getrennt. Die größten Beobachtungszeiträume in Personenjahren lagen bei Männern unter den 75- bis 79-Jährigen vor und bei Frauen unter den 80- bis 84-Jährigen vor. Die kleinsten Beobachtungszeiträume in Personenjahren lagen sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter den 40- bis 44-jährigen Frauen vor.

Tabelle 8: Beobachtungszeitraum in Personenjahren (gerundet) nach Altersgruppe, Geschlecht und Krebsentität

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
w	40-44	1517	1524	1524	1521	1524	1524	1524	1524	1524	1524
m	40-44	4323	4359	4358	4350	4357	4366	4366	4366	4366	4363
w	45-49	7912	7947	7949	7907	7954	7953	7951	7958	7958	7942
m	45-49	13380	13483	13442	13390	13501	13509	13500	13504	13509	13488
w	50-54	18354	18483	18450	18334	18557	18556	18553	18543	18563	18548
m	50-54	25751	26011	25918	25896	26090	26091	26108	26076	26115	26045
w	55-59	32010	32233	32092	32128	32315	32327	32315	32321	32354	32305
m	55-59	28512	28666	28607	28662	28736	28727	28741	28743	28753	28733
w	60-64	24274	24427	24344	24449	24462	24451	24472	24484	24492	24426
m	60-64	22100	22154	22055	22166	22178	22150	22177	22180	22192	22162
w	65-69	2535	2535	2535	2534	2535	2530	2535	2535	2529	2535
m	65-69	7740	7719	7732	7721	7736	7740	7740	7737	7732	7740
w	70-74	17979	17902	17949	17878	17959	17963	17979	17969	17944	17979
m	70-74	29963	29770	29794	29716	29940	29942	29963	29943	29782	29963
w	75-79	34944	34682	34684	34607	34914	34935	34959	34945	34592	34959
m	75-79	38632	38159	38226	38154	38574	38598	38632	38605	38069	38632
w	80-84	38738	38251	38395	38331	38650	38657	38747	38704	38106	38747
m	80-84	27417	27014	27024	27250	27354	27354	27417	27405	27055	27417
w	85+	15014	14806	14917	14957	14988	14989	15016	15012	14804	15016
m	85+	7512	7442	7477	7510	7507	7509	7517	7516	7404	7517

Tabelle 9 zeigen getrennt nach Geschlecht die Beobachtungszeiträume der PAVK-Kohorte für alle Altersgruppen kumuliert in Personenjahren sowie die durchschnittlichen Beobachtungszeiträume pro Versicherten:

Tabelle 9: Beobachtungszeitraum in Personenjahren der einzelnen Krebsentitäten nach Geschlecht insgesamt (Σ) und pro Versicherten (∅)

	Krebsentität									
	Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
weiblich										
Σ	178135	179285	178740	178805	179674	179654	179707	179699	179827	179535
∅	3,93	3,95	3,94	3,94	3,96	3,96	3,96	3,96	3,96	3,96
männlich										
Σ	220473	218281	218734	218657	220156	220218	220505	220370	218016	220505
∅	4,31	4,268	4,28	4,27	4,30	4,31	4,31	4,31	4,26	4,31

Die Beobachtungszeiträume in Personenjahren nach Altersgruppe, Geschlecht und Krebsentität für jedes Fontaine-Stadium gesondert betrachtet finden sich im Anhang (Tabelle 42, Tabelle 43 und Tabelle 44).

3.6 Inzidenz der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte

Tabelle 10 zeigt die Inzidenz (pro 100000 Versicherte pro Jahr) der einzelnen Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Geschlecht und Altersgruppe getrennt. Die höchste Krebsinzidenz lag bei Männern für Lungenkrebs bei den 75- bis 79-Jährigen vor. Die höchste Krebsinzidenz lag bei Frauen für Lungenkrebs bei den 60- bis 64-Jährigen vor.

Tabelle 10: Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100.000 Versicherte pro Jahr) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Geschlecht und Altersgruppe

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Harnblase	Brust	Kolorektum	Lunge	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Magen	Uterus
w	40-44	0,0	197,7	0,0	65,7	0,0	65,6	0,0	0,0	0,0	0,0
m	40-44	0,0	0,0	0,0	78,9	39,5	0,0	0,0	39,5	0,0	0,0
w	45-49	45,9	231,3	45,9	206,9	0,0	22,9	22,9	0,0	23,0	45,8
m	45-49	77,7	0,0	25,9	246,1	0,0	0,0	25,8	38,8	38,8	0,0
w	50-54	50,3	151,7	62,9	430,0	12,6	37,7	25,1	0,0	37,7	50,4
m	50-54	122,9	0,0	72,4	453,1	16,7	0,0	50,1	78,0	72,4	0,0
w	55-59	66,8	254,1	148,8	515,3	0,0	51,9	74,1	0,0	51,8	59,3
m	55-59	194,8	0,0	214,8	615,8	30,1	0,0	103,5	174,6	46,8	0,0
w	60-64	108,2	359,6	216,8	763,6	21,6	32,3	80,9	0,0	21,6	37,7
m	60-64	273,9	8,6	279,7	719,5	25,8	0,0	83,0	318,0	88,8	0,0
w	65-69	130,7	365,0	266,2	683,5	30,7	53,6	118,9	0,0	57,5	84,5
m	65-69	382,6	2,6	387,2	901,6	31,1	0,0	108,8	436,1	111,5	0,0
w	70-74	130,3	368,6	302,3	510,5	21,7	77,4	95,9	0,0	65,0	43,3
m	70-74	449,7	7,7	380,3	884,4	98,3	0,0	160,2	559,0	160,4	0,0
w	75-79	125,6	340,2	286,6	334,9	48,7	41,8	90,5	0,0	55,7	45,2
m	75-79	514,6	0,0	551,4	645,9	95,1	0,0	98,5	565,5	120,6	0,0
w	80-84	122,8	383,1	312,2	220,9	81,8	53,1	89,9	0,0	36,8	90,1
m	80-84	675,4	13,3	382,1	615,1	93,4	0,0	113,2	884,9	140,1	0,0
w	85+	117,4	271,5	385,4	121,8	72,2	54,1	130,7	0,0	49,6	54,1
m	85+	550,9	26,6	414,6	266,3	79,9	0,0	146,4	877,9	146,5	0,0

3.7 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte

Abbildung 11 bzw. Tabelle 45 im Anhang zeigt die SIRs der einzelnen Krebsentitäten für beide Geschlechter beim Vergleich der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 7). Die SIR war für Krebs der Harnblase, der Lunge, des Kolorektums und des Pankreas bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Die SIR für Krebs des Magens war nur bei

Männern signifikant erhöht. Die SIR für Krebs der Prostata war für Männer signifikant erniedrigt. Für die anderen Krebsarten ergab sich keine signifikante Veränderung der SIR. Die höchsten SIRs bei Männern ergaben sich (in absteigender Reihenfolge) bei Krebs der Harnblase, der Lunge und des Pankreas. Bei Frauen ergaben sich die höchsten SIRs (in absteigender Reihenfolge) beim Krebs der Lunge, der Harnblase und des Pankreas.

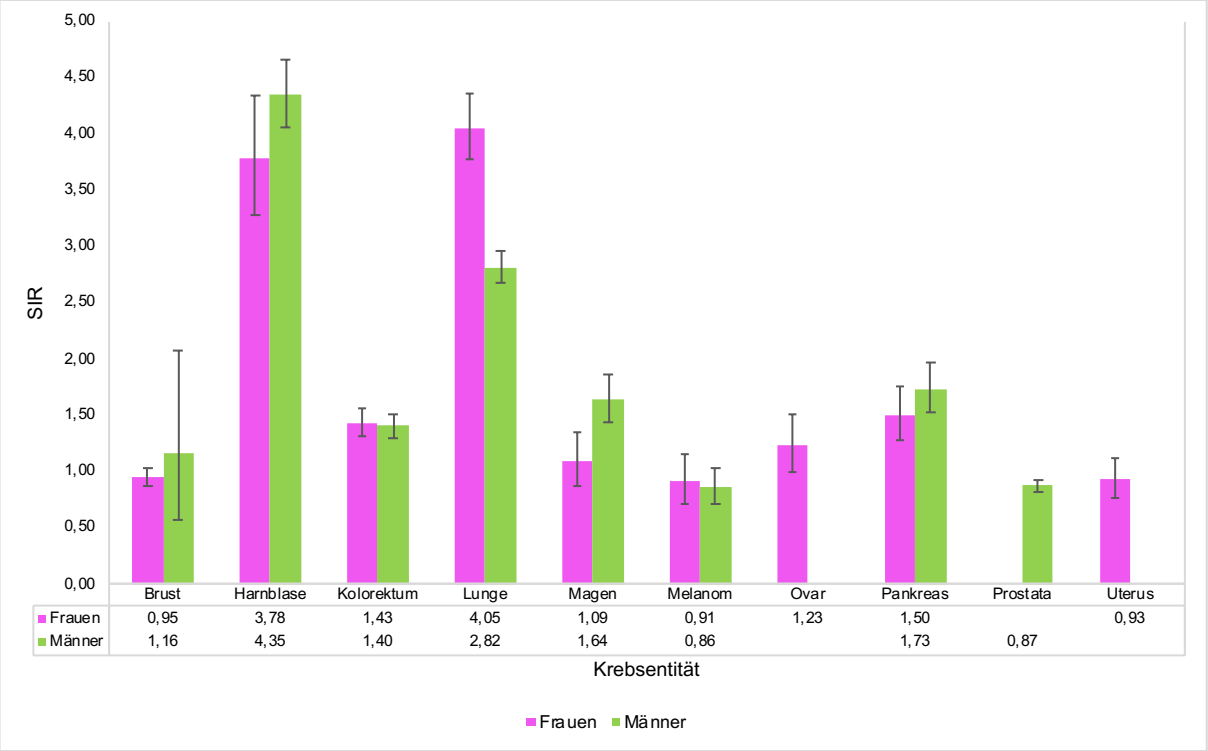

Abbildung 11: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter beim Vergleich der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichsgruppe

3.8 Standardisiertes Inzidenzverhältnis (SIR) der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium

Fontaine-Stadium II

Tabelle 46 im Anhang bzw. Abbildung 12 im Anhang zeigt die SIRs der einzelnen Krebsentitäten nach Geschlecht beim Vergleich der Versicherten im Fontaine-Stadium II der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichsgruppe. Die SIR war für Krebs der Harnblase, der Lunge, des Kolorektums und des Pankreas bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Die SIR für Krebs des Magens war nur bei Männern signifikant erhöht. Die SIR für maligne Melanome war für Männer signifikant erniedrigt. Für die anderen Krebsarten ergab sich keine

signifikante Veränderung der SIR. Die höchsten SIRs bei Männern ergaben sich (in absteigender Reihenfolge) bei Krebs der Harnblase, der Lunge und des Pankreas. Bei Frauen ergaben sich die höchsten SIRs (in absteigender Reihenfolge) beim Krebs der Lunge, der Harnblase und des Pankreas.

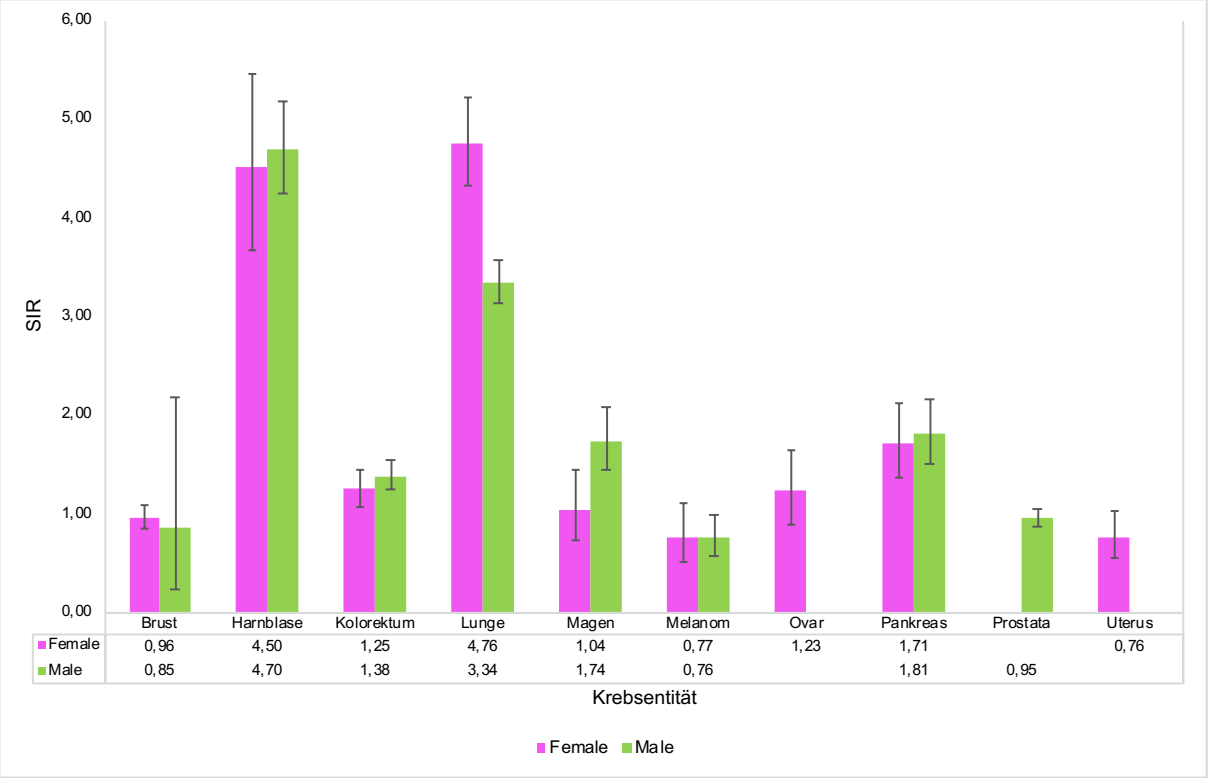

Abbildung 12: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter bei Versicherten im Fontaine-Stadium II

Fontaine-Stadium III

Abbildung 13 bzw. Tabelle 47 im Anhang zeigt die SIRs der einzelnen Krebsentitäten nach Geschlecht beim Vergleich der Versicherten im Fontaine-Stadium III der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichskohorte. Die SIR war für Krebs der Harnblase, Krebs der Lunge, Krebs des Kolorektums und Krebs des Pankreas bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Die SIR für Krebs des Magens war nur bei Männern signifikant erhöht. Für die anderen Krebsarten ergab sich keine signifikante Veränderung der SIR. Die höchsten SIRs bei Männern ergaben sich (in absteigender Reihenfolge) bei Krebs der Harnblase, der Lunge und des Magens. Bei Frauen ergaben sich die höchsten SIRs (in absteigender Reihenfolge) beim Krebs der Lunge, der Harnblase und des Pankreas.

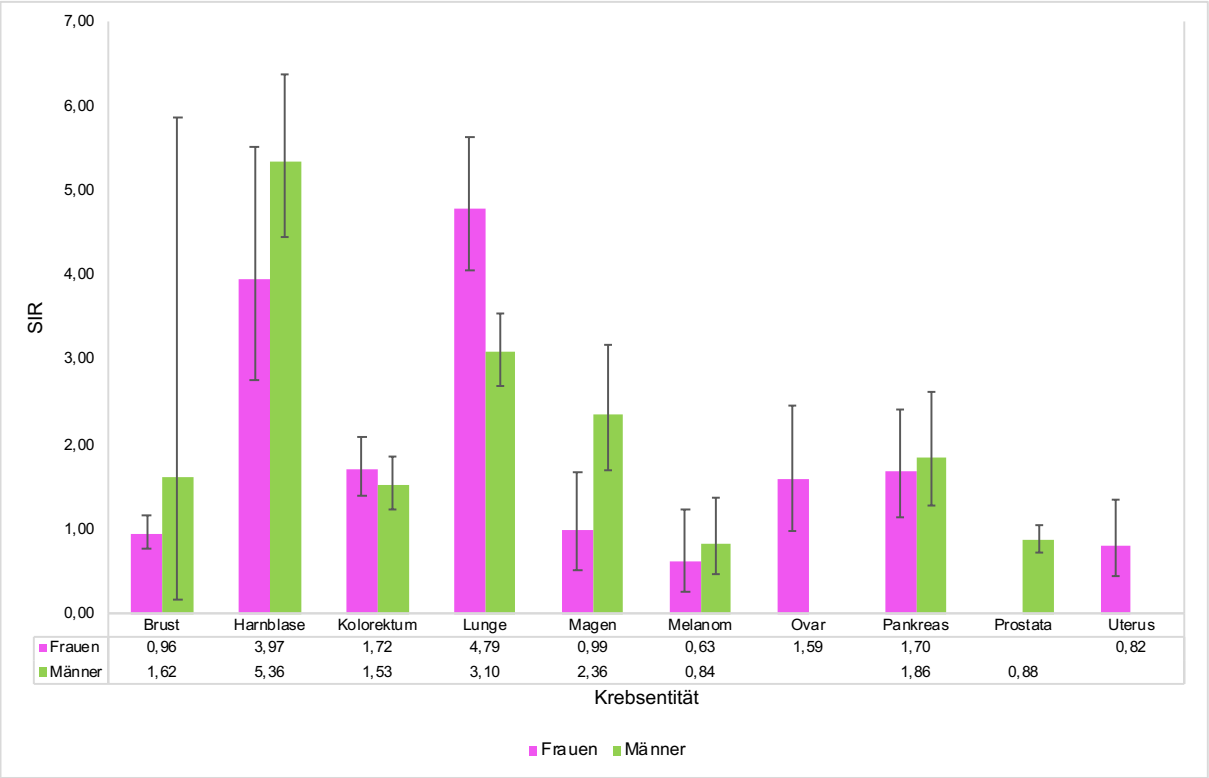

Abbildung 13: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter bei Versicherten im Fontaine-Stadium III

Fontaine-Stadium IV

Abbildung 14 bzw. Tabelle 48 im Anhang zeigt die SIRs der einzelnen Krebsentitäten nach Geschlecht beim Vergleich der Versicherten im Fontaine-Stadium IV der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichskohorte. Die SIR war für Krebs der Harnblase, Krebs der Lunge und Krebs des Kolorektums bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Die SIR für Krebs des Pankreas war nur bei Männern signifikant erhöht. Die SIR für Krebs der Prostata war bei Männern signifikant erniedrigt. Für die anderen Krebsarten ergab sich keine signifikante Veränderung der SIR. Die höchsten SIRs bei Männern ergaben sich (in absteigender Reihenfolge) bei Krebs der Harnblase, der Lunge und des Magens. Bei Frauen ergaben sich die höchsten signifikant veränderten SIRs (in absteigender Reihenfolge) beim Krebs der Harnblase, der Lunge und des Kolorektums.

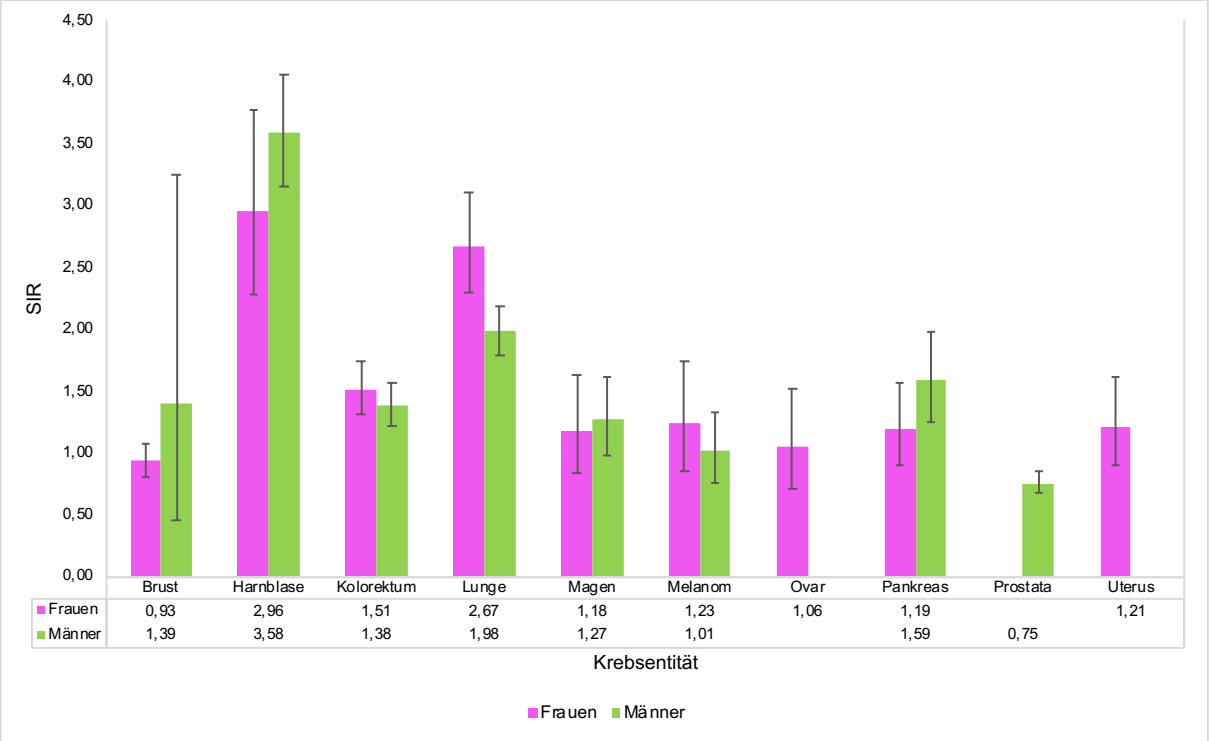

Abbildung 14: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall für beide Geschlechter bei Versicherten im Fontaine-Stadium IV

3.9 Quotient aus Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte und Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe

Tabelle 11 zeigt den Quotienten aus Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte und der Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe nach Geschlecht, Altersgruppe und Malignomentität getrennt. Bei Frauen und bei Männern zeigte sich der höchste Quotient bei 45- bis 49-Jährigen für Krebs der Harnblase.

Tabelle 11: Quotient aus Krebsinzidenz der PAVK-Kohorte und der Krebsinzidenz der RKI-Vergleichsgruppe nach Geschlecht, Altersgruppe und Malignomentität getrennt.

Geschlecht	Altersgruppe	Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
Frauen	40-44	1,6	0,0	0,0	8,7	0,0	0,0	7,5	0,0		0,0
	45-49	1,3	17,6	2,1	10,0	4,0	0,0	1,7	4,7		3,3
	50-54	0,6	11,4	1,6	9,2	4,2	0,4	2,1	2,8		1,9
	55-59	1,0	8,7	2,5	6,9	4,2	0,0	2,2	4,1		1,4
	60-64	1,1	9,3	2,6	7,4	1,1	0,6	1,1	3,1		0,6
	65-69	0,9	7,6	2,2	5,5	2,0	0,7	1,3	2,7		1,4
	70-74	1,1	5,2	1,8	4,3	1,7	0,5	1,7	1,6		0,6
	75-79	0,9	3,5	1,3	2,9	1,0	1,1	0,8	1,2		0,6
	80-84	1,1	2,4	1,1	1,8	0,5	1,8	0,9	0,9		1,3
	85+	0,7	1,8	1,0	1,2	0,5	1,4	1,0	1,2		0,8
Männer	40-44	0,0	0,0	0,0	9,5	0,0	2,4		0,0	12,0	
	45-49	0,0	13,4	1,0	10,5	4,2	0,0		3,6	2,1	
	50-54	0,0	8,5	1,5	7,2	4,3	0,6		3,7	1,3	
	55-59	0,0	7,2	2,2	4,9	1,6	0,9		3,8	1,0	
	60-64	2,7	6,3	1,8	3,7	2,1	0,6		2,0	0,9	
	65-69	0,7	5,3	1,7	3,2	2,1	0,5		1,7	0,7	
	70-74	1,3	4,5	1,3	2,8	2,2	1,2		2,0	0,8	
	75-79	0,0	3,8	1,5	1,8	1,1	1,0		1,0	0,8	
	80-84	1,8	3,3	0,8	1,5	1,0	1,0		1,0	1,3	
	85+	2,2	2,1	0,8	0,8	0,9	0,8		1,2	1,2	

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse sowie Vergleich mit bestehender Literatur

4.1.1 Geschlechterverteilung und Altersstruktur der PAVK-Kohorte

Die PAVK-Kohorte bestand aus etwas mehr Männern als Frauen (siehe Abschnitt 3.1), obwohl in der BARMER mehr weibliche als männliche Personen versichert sind (Hoffmann and Icks, 2012). Dies spiegelt am ehesten die Tatsache wider, dass PAVK bei Männern in Hocheinkommensländern, unter anderem aufgrund einer höheren Risikofaktorexposition, eine höhere Prävalenz aufweist (Fowkes et al., 2013). Bei gleichen Anteilen von männlichen und weiblichen Versicherten unter allen Versicherten der BARMER wäre der Anteil der Männer in der PAVK-Kohorte entsprechend noch höher gewesen.

Bei Betrachtung der Altersstruktur fällt auf, dass die Anzahl der Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte zunächst ansteigt und dann abfällt (siehe Abschnitt 3.1). Der Anstieg erklärt sich einerseits durch die analoge Altersstruktur der BARMER (Hoffmann and Icks, 2012) bzw. der deutschen Allgemeinbevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2015), andererseits durch eine Zunahme der Prävalenz von PAVK mit steigendem Alter (Fowkes et al., 2013). Der Abfall der Anzahl der Versicherten in der PAVK-Kohorte in den höchsten Altersgruppen lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass zwar die Prävalenz von PAVK in diesen Altersgruppen weiterhin hoch oder sogar höher als in den jüngeren Altersgruppen ist (Fowkes et al., 2013), es aber schlicht weniger Versicherte in diesen Altersgruppen in der BARMER insgesamt gibt, die eine PAVK entwickeln könnten.

Die Betrachtung der Altersstruktur getrennt nach Geschlecht demaskiert diesen Effekt: So steigt die Anzahl der Versicherten bei Frauen bis zur höchsten Altersgruppe kontinuierlich an (siehe Abschnitt 3.1), da Frauen aufgrund einer höheren Lebenserwartung in höheren Altersgruppen noch zahlreicher vertreten sind (Statistisches Bundesamt, 2015). Insgesamt liegt das Durchschnittsalter der weiblichen Versicherten der PAVK-Kohorte deutlich über dem der männlichen

Versicherten (siehe Abschnitt 3.1), da Frauen ohnehin eine höhere Lebenserwartung aufweisen und zudem PAVK unter jüngeren Frauen seltener auftritt als unter jüngeren Männern (Fowkes et al., 2013).

4.1.2 Verteilung der Fontaine-Stadien

Ein Großteil der Versicherten der PAVK-Kohorte war im Fontaine-Stadium II oder IV, während Fontaine-Stadium III eher selten vertreten war (siehe Abschnitt 3.2). Dies entspricht bisherigen Erkenntnissen, nach denen das Fontaine-Stadium III unter Krankenhauspatienten mit PAVK selten vorkommt (Malyar et al., 2013).

4.1.3 Altersstruktur und Geschlechterverteilung der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadien

Ähnlich wie bei Betrachtung der gesamten PAVK-Kohorte sind auch bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien weibliche Versicherte in den höheren Altersgruppen aus den oben diskutierten Gründen häufiger als männliche Versicherte. Außerdem steigt mit höheren Fontaine-Stadien das Durchschnittsalter, welche sich aus einer Korrelation aus mit dem Alter zunehmender Risikofaktorakkumulation und Erkrankungsschwere ergibt.

4.1.4 Beobachtungszeiträume

Bei Betrachtung der Beobachtungszeiträume fällt zunächst auf, dass diese sich für die verschiedenen Krebsentitäten kaum unterscheiden. Die Anzahl der beobachteten Personenjahre in der PAVK-Kohorte war bei Männern größer als bei Frauen. Ursächlich ist einerseits eine höhere Anzahl an männlichen Versicherten in der PAVK-Kohorte (siehe oben), als auch eine für Männer höhere durchschnittliche Beobachtungszeit. Letzteres war zu erwarten, da unter den weiblichen Versicherten ein größerer Anteil an Personen aus höheren Altersgruppen vorlag, in welchen die durchschnittliche Beobachtungszeit pro Person deutlich kürzer ist (siehe Abschnitt 3.5), was am ehesten auf ein vorzeitiges Versterben und eine zunehmende Krebsinzidenz im Alter (siehe Abschnitt 3.6) zurückzuführen ist. Versicherungsaustritt (z.B. durch Versterben) und Erkrankung an einem Malignom waren neben dem Eintritt des letzten

Studientags ein Grund für das Beenden der Beobachtung eines Versicherten (siehe Methodik).

4.1.5 Krebs in der PAVK-Kohorte

Krebs in der PAVK-Kohorte im Überblick

Anhand der Krebsinzidenz der deutschen Normalbevölkerung (siehe Abschnitt 2.6) konnte berechnet werden, wie viele Krebsfälle in der PAVK-Kohorte erwartungsgemäß auftreten müssten. Krebs der Harnblase, der Lunge, des Pankreas, des Magens, des Kolorektums und des Ovars traten in der PAVK-Kohorte häufiger als erwartet auf, alle Entitäten bis auf Krebs des Ovars signifikant häufiger. Krebs der Mamma, Krebs des Uterus, maligne Melanome und Krebs der Prostata traten seltener als erwartet auf, wobei nur Krebs der Prostata signifikant seltener auftrat. (siehe Abschnitt 3.7)

Prinzipiell sind verschiedene Ursachen für das erhöhte Auftreten einiger Krebsentitäten innerhalb der PAVK-Kohorte denkbar. Neben einen Einfluss von PAVK selbst auf die Entstehung von Krebs, sind vor allem auch gemeinsame Risikofaktoren zu beachten. Zum Beispiel ist Rauchen für alle signifikant häufiger aufgetretenen Krebsentitäten als auch für PAVK ein beschriebener Risikofaktor (siehe Abschnitte 1.2.4 und 1.4.2), während für die nicht signifikant häufiger aufgetretenen Krebsentitäten Rauchen nicht als klassischer Risikofaktor beschrieben ist. Bei Betrachtung der Quotienten aus Krebsinzidenzen von PAVK-Kohorte und RKI-Vergleichsgruppe nach Altersgruppen zeigt sich eine Tendenz zur besonders starken relativen Erhöhung der Krebsinzidenz in jüngeren Altersgruppen. Da zunehmendes Alter ein wesentlicher Risikofaktor der PAVK ist, ist das Auftreten bei jungen Erwachsenen eher selten (Fowkes et al., 2013). Es lässt sich mutmaßen, dass bei Menschen, welche dennoch besonders früh an einer symptomatischen PAVK erkranken, folglich eine intensive Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsmanifestation spielt. Passend konnte gezeigt werden, dass der Anteil aktiver Raucher bei PAVK-Patienten unter 50 Jahren signifikant höher ist, als bei PAVK-Patienten über 50 Jahren (Maillet et al., 2017). Da die kumulative Tabakrauchexposition signifikant mit dem Risiko an einer PAVK zu erkranken assoziiert ist (Lee et al., 2011), kann weiter angenommen werden, dass

insbesondere junge PAVK-Patienten eine *für ihr Alter* hohe Anzahl an Packungsjahren erreicht haben, welche zur frühen Manifestation der PAVK führte. Da auch bei Krebserkrankungen, wie etwa dem Lungenkarzinom, dosisabhängige Effekte des Rauchens auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit bekannt sind (Warren and Cummings, 2013), wäre eine besonders starke Erhöhung der Krebsinzidenz in jungen Altersgruppen plausibel. Passend zeigte sich die oben beschriebene Tendenz zur inversen Korrelation zwischen Alter und relativer Inzidenzerhöhung vor allem bei Krebsarten mit Rauchen als Risikofaktor. Weitere ursächliche Zusammenhänge für eine Korrelation zwischen PAVK und verschiedenen Krebsentitäten werden weiter unten diskutiert.

Insgesamt stehen die Ergebnisse im Einklang mit bisherigen Erkenntnissen, nach denen vor allem Tabak-assoziierte Krebsentitäten unter Patienten mit PAVK häufiger vorkommen (siehe Tabelle 12). Prinzipiell ist zu beachten, dass Differenzen im Ausmaß der Inzidenzerhöhung zwischen dieser und bisherigen Arbeiten durch eine Reihe von Unterschieden zwischen den Studienpopulationen zustande kommen können. So betrachteten andere Arbeiten beispielsweise ausschließlich Patienten mit einem bestimmten Fontaine-Stadium oder ambulante statt stationäre PAVK-Patienten. Auch wurden teilweise bestimmte Patientengruppen ausgeschlossen, andere Altersgrenzen gesetzt oder auch Patienten mit akuten Verschlüssen mitbetrachtet. Bei genauerer Betrachtung der Formel zur Berechnung von SIRs wird ersichtlich, dass zwar eine gewisse Standardisierung der Inzidenz bei abweichenden Altersstrukturen der Studienpopulation von der Vergleichspopulation stattfindet. Gänzlich unabhängig von der Altersstruktur ist die SIR jedoch nicht: So tragen die relativen Abweichungen der Inzidenzen von Altersgruppen mit einer hohen Anzahl an beobachteten Personenjahren stärker zur Berechnung der SIRs bei, als Altersgruppen mit einer kleinen Anzahl an beobachteten Personenjahren. Da prinzipiell mit der Anzahl der beobachteten Personen*jahre* und nicht mit der Anzahl der beobachteten Personen gerechnet wird, spielen folglich auch die verschiedenen Beobachtungszeiträume der einzelnen Altersgruppen eine Rolle. In dieser Arbeit wurden höhere Altersgruppen durchschnittlich weniger lang beobachtet als jüngere Altersgruppen, sodass die meist höhere relative Inzidenzerhöhung der jüngeren Altersgruppen stärker zur Berechnung der SIR beitrug und somit final eine höhere SIR berechnet wurde, als eine Arbeit mit

identischer Studienpopulationen, aber gleich langen Beobachtungszeiträumen pro Altersgruppe, ergeben hätte.

Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse und Studiendesigns wichtiger Vergleichsarbeiten

Autor und Jahr		El Sakka 2005	Onega 2015	Pehrsson 2005	Taute 2011	Naschitz 1987	Valentine 1998
statitisches Maß		Anzahl	SIR	SIR (m/w)	Anzahl / Inzidenz r*	Anzahl / Inzidenz r*	Anzahl / Inzidenz r*
Krebsentität	Brust	n=0	SIR = 1,02*	SIR = - /0,85*	n=1 / r = 105,5	n=0	n = 0
	Hamblase	n=0	SIR = 1,76	SIR = 1,39*/3,39	n=4 / r = 422,1	n = 1 / r = 88,3	n = 2 / r = 372,9
	Kolorektum	n = 3*	SIR = 1,04*	Kolon: SIR = 0,95*/1,05* Rektum: SIR = 0,31/2,15*	Kolon: n=3 / r = 316,6 Rektum: n=0	n = 5 / r = 440,8 Rektum: n = 3 / r = 264,5 Kolon: n = 2 / r = 176,3	n = 2 / r = 372,9
	Lunge	n = 10	SIR = 2,82	SIR = 2,89/4,79	n = 7 / r = 738,7	n = 2 / r = 176,3	n = 3 / r = 559,4
	Magen	n = 3*	SIR = 1,73	SIR = 1,66/2,11*	n=0	n = 2 / r = 176,3	n = 1 / r = 186,5
	Melanom	n=0	SIR = 0,75	SIR = 0,65*/0,56*	n=0	n=0	n = 0
	Ovar	n=0	nicht angegeben	SIR = - /0,54*	n=1 / r = 105,5	n=0	N/A
	Pankreas	n=0	SIR = 1,33	SIR = 1,62*/2,44	n=0	n = 1 / r = 88,3	n = 0
	Prostata	n = 2	nicht angegeben	SIR = 1,15*/ -	n=1 / r = 105,5	n = 2 / r = 176,3	n = 3 / r = 559,4
	Uterus	n=0	nicht angegeben	SIR = - /0,44*	n=0	n=0	N/A
Anmerkung		*Kolorektum und Magen inkl. aller anderen Entitäten des gastroinstestinalen und hepatobiliären Traktes	* nicht signifikant	* nicht signifikant Die SIRs beziehen sich auf die Patientengruppe mit IC	*Die Inzidenz r (pro 100.000 Patientenjahre) wurde für diese Tabelle nachträglich errechnet. Hamblasenkrebs inkl. Nierenzellkarzinome. Lungekrebs inkl. Krebs des Oropharynx und Larynx.	*Die Inzidenz r (pro 100.000 Patientenjahre) wurde für diese Tabelle nachträglich errechnet	*Die Inzidenz r (pro 100.000 Patientenjahre) wurde für diese Tabelle nachträglich errechnet
Studienpopulation		192 Patienten mit Critical Leg Ischaemia (CLI); davon 62 mit akuter und 130 mit chronischer CLI	53.762 Krankenhauspatienten mit IC ohne Krebs aus dem Danish National Health Register	63921 Patienten mit ischämischen Syndromen aus dem schwedischen Register zu Krankenhausentlassungen, davon ca. 2000* Patienten mit IC (* nach eigener Berechnung)	109 ambulante Patienten mit milder IC (Ruhterford I) ohne vaskuläre Begleiterkrankung und ohne andere schwere nicht-vaskuläre Begleiterkrankung	300 Patienten mit IC	99 Patienten mit aortofemoraler Bypass-Operation als Vergleichskollektiv für Patienten mit Operation an abdominellen Aortenaneurysmen
Durchschnittsalter		74 Jahre (alle CLI-Patienten)	68 Jahre	Alle Patienten < 80 Jahre	60,8 Jahre	71,8 Jahre (!)	62 Jahre
Beobachtungszeit pro Person		bis zu 18 Monate	5 Jahre	unbekannt, 9,3 Jahre bei Patienten mit beliebigen ischämischen Syndrom	104,3 Monate	3,8 Jahre	65 Monate
Patientenjahre		unbekannt	269430	ubekannt, 596318 Personenjahre für Patienten mit beliebigen ischämischen Syndrom	947,6 Personenjahre	1134,4 Personenjahre	536,3 Personenjahre
Anteil Frauen		50%	42,90%	unbekannt, 34,8% unter Patienten mit beliebigen ischämischen Syndrom	19,3%	<50%	0% (nur Männer)

Krebs der Brust in der PAVK-Kohorte

Unter Frauen war Brustkrebs in der PAVK-Kohorte nur noch die zweithäufigste Entität, da Lungenkrebs deutlich häufiger auftrat (s.u.). Unter Männern kam Brustkrebs erwartungsgemäß sehr selten vor. Für Brustkrebs bei Frauen zeigte sich insgesamt keine signifikant erhöhte SIR, weder in der PAVK-Kohorte insgesamt (SIR = 0,95), noch bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien (siehe Abschnitte 3.7 und 3.8). Die Inzidenz in den Altersgruppen ab 50 Jahren war im Mittel sogar eher erniedrigt und schwankte zwischen dem 0,6- und 1,1-fachen der Inzidenz der RKI-Vergleichsgruppe. Einzig unter den jüngsten Altersgruppen (40 bis 44 Jahre und 45 bis 49 Jahre) zeigte sich eine Erhöhung der Inzidenz auf das 1,6- bzw. 1,3-fache, wobei die geringe absolute Anzahl an Brustkrebserkrankungen in diesen Altersgruppen beachtet werden muss (n=3 bzw. n=10). Da die höheren Altersgruppen aufgrund der Altersstruktur der PAVK-Kohorte insgesamt stärker zur Berechnung des SIRs beitragen, war dieser auch insgesamt, allerdings nicht signifikant, unter 1. Dies passt zu bisherigen Erkenntnissen, nach denen der SIR von Brustkrebs unter Krankenhauspatienten mit IC nicht signifikant verändert war (Onega et al., 2015, Pehrsson et al., 2005). In Studien, welche keine SIR berechneten, zeigten sich auch eher eine niedrige Inzidenz von Brustkrebs unter Patienten mit PAVK (Taute et al., 2011, Naschitz et al., 1987), oder es trat gar kein Brustkrebs auf (El Sakka et al., 2005). Eine in dieser Arbeit angedeutete mögliche Erhöhung der Brustkrebsinzidenz speziell unter jungen Frauen mit PAVK scheint in anderen Studien bisher nicht untersucht zu sein. Wichtige Risikofaktoren des Brustkrebses, wie hormonelle und reproduktive Risikofaktoren oder Adipositas (siehe Abschnitt 1.4.2) sind keine klassischen Risikofaktoren der PAVK. Einzig Diabetes mellitus ist ein etablierter Risikofaktor des Brustkrebses als auch der PAVK (Gansel, 2018). Letzterer Zusammenhang scheint jedoch keine generelle Korrelation zwischen Brustkrebsinzidenz und PAVK zu verursachen. Adipositas als Risikofaktor des Brustkrebses stand in multivariaten Analysen sogar teilweise im inversen Zusammenhang zu PAVK (Fowkes et al., 2013), sodass eine im Schnitt leicht verringerte Brustkrebsinzidenz plausibel erscheint. Eventuell spielen bei besonders jungen Frauen andere Risikofaktoren des Brustkrebses eine Rolle. So konnte vereinzelt belegt werden, dass Rauchen vor der ersten Schwangerschaft zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führt (Gansel, 2018), sodass die hier

beobachtete Erhöhung der Inzidenz bei jungen Frauen eine mögliche Erklärung findet.

Brustkrebs ist bei Männern generell deutlich seltener als bei Frauen (siehe Abschnitt 1.4.2). So kam es insgesamt nur zu elf beobachteten Brustkrebsfällen unter den männlichen Versicherten der PAVK-Kohorte. Zwar war die SIR erhöht (SIR = 1,16), aufgrund der geringen Anzahl an Krebsfällen und deutlichen Schwankungen der Inzidenz der verschiedenen Altersgruppen jedoch nicht signifikant. Auch zeigte sich bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien keine signifikant veränderte SIR. Keine andere Studie scheint bisher das Auftreten von Brustkrebs unter männlichen PAVK-Patienten untersucht zu haben.

Krebs der Harnblase in der PAVK-Kohorte

Krebs der Harnblase kam in der PAVK-Kohorte auffällig häufig vor. So war dieser bei Männern noch vor Krebs des Kolorektums die dritthäufigste Entität und bei Frauen die vierthäufigste (siehe Abschnitt 3.4). Passend dazu war auch bei Onega et al. (2015) Harnblasenkrebs unter aller Patienten mit IC häufiger als Krebs des Kolorektums und bei Taute et al. (2011) bei Patienten mit milder IC Krebs der Harnblase (inkl. Nierenzellkarzinome) häufiger als Krebs des Kolorektums. In anderen vergleichbaren Studien war die absolute Häufigkeit von Krebs der Harnblase im Vergleich zu den anderen Krebsarten weniger hoch (siehe Tabelle 12).

Der hohen absoluten Anzahl an Harnblasenkrebsereignissen in der PAVK-Kohorte entsprechend war auch die SIR deutlich und signifikant erhöht (SIR = 3,78 bzw. 4,35 für Frauen bzw. Männer). Dies passt zu bisherigen Erkenntnissen, nach welchen für Krankenhauspatienten mit IC eine erhöhte SIR von Harnblasenkrebs nachgewiesen werden konnte (Onega et al., 2015, Pehrsson et al., 2005). Allerdings waren die SIRs in Vergleichsarbeiten eher niedriger: So fanden Onega et al. (2015) z.B. lediglich eine SIR 1,76 und Pehrsson et al. (2005) eine SIR von 1,39 für Männer, welche nicht signifikant erhöht war, sowie eine etwas niedrigere SIR von 3,39 für Frauen.

Andere Studien erfassten lediglich die absolute oder relative Anzahl von Harnblasenkrebs unter Patienten mit PAVK. Allerdings konnte die Inzidenz

nachträglich geschätzt werden (Tabelle 12). Demnach kam es auch in den Studien von Taute et al. (2011) und Valentine et al. (1998), auffällig häufig zu Harnkrebs und die nachträglich ermittelte Inzidenz lag noch über der hier in der PAVK-Kohorte beobachteten Inzidenz.

Die relative Erhöhung der Inzidenz im Vergleich zur Vergleichsgruppe des RKIs in der PAVK-Kohorte verhält sich dabei mit kleinen Ausnahmen invers zu den älter werdenden Altersgruppen – ähnlich wie bei einigen anderen Krebsentitäten, allerdings hier mit besonderer Deutlichkeit (siehe Abschnitt 3.9). So war unter den 45- bis 49-Jährigen die Inzidenz 13,4- bzw. 17,6-mal so hoch (Männer bzw. Frauen) und unter den über 85-Jährigen nur noch 1,8- bis 2,1-mal (Frauen bzw. Männer). Hierbei muss beachtet werden, dass die ersteren Verhältnisse der 45- bis 49-Jährigen auf eine sehr kleine absolute Anzahl an erkrankten Versicherten beruht (6 bzw. 2 erkrankten Männer bzw. Frauen). Allerdings blieb die Inzidenz unter den Vergleichsgruppen mit höheren Erkrankungszahlen im zwei- bis dreistelligen Bereich vergleichsweise immer noch vielfach höher als in der Vergleichsgruppe. Es lässt sich, wie oben bereits beschrieben, mutmaßen, dass die besonders starke Erhöhung der Inzidenz in jungen Jahren auf eine besonders starke Risikofaktorexposition zurückzuführen ist, welche auch zur frühen Erkrankung an PAVK führte. Wesentlicher gemeinsamer Risikofaktor ist hier der Nikotinabusus (siehe Abschnitt 1.4.2). Andere wichtige Risikofaktoren des Harnblasenkrebses, wie die häufig beruflich bedingte Exposition spezieller Chemikalien (siehe Abschnitt 1.4.2), sind zumindest kein klassischer Risikofaktor der PAVK. Für das Auftreten einer PAVK in höheren Altersgruppen ist nicht zwangsläufig eine besonders exzessive Belastung an Risikofaktoren notwendig, da das zunehmende Alter selbst einen Risikofaktor darstellt (siehe Abschnitt 1.2.4), sodass die hier weniger stark erhöhten Inzidenzen plausibel erscheinen. In den Altersgruppen zwischen 45 und 74 Jahren ist die relative Erhöhung der Inzidenz unter Frauen stärker ausgeprägt als unter Männern, während es sich in höheren Altersgruppen umgekehrt verhält: In diesen sinkt die Inzidenz unter Frauen mit zunehmenden Alter, während sie unter Männern und in der RKI-Kohorte bei beiden Geschlechtern weiter ansteigt (siehe Tabelle 7). Durch die von höheren Altersgruppen dominierte Altersstruktur der weiblichen Versicherten der PAVK-Kohorte trägt die Inzidenz in diesen Altersgruppen besonders zur Berechnung der SIRs bei, sodass das SIR bei Frauen insgesamt niedriger als für

Männer ausfällt. Insgesamt scheint ein deutlicher, geschlechtsabhängiger Einfluss von PAVK bzw. den Risikofaktoren auf die Entwicklung von Harnblasenkrebs vorzuliegen, welcher besonders in jüngeren Altersgruppen ausgeprägt ist und bei diesen Frauen stärker als Männer betrifft.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Pehrsson et al. (2005), nach denen die SIR der Männer im Gegensatz zu den Frauen fast dreimal kleiner ausfiel und nicht signifikant war. Berücksichtigt man, dass Pehrsson et al. (2005) nur Patienten unter 80 Jahre betrachtete, kann argumentiert werden, dass auch in der hier betrachteten PAVK-Kohorte unter den jüngeren Patienten die Frauen eine stärkere Erhöhung der Inzidenz als die Männer aufweisen (siehe oben). Allerdings kann dies allein nicht die fehlende signifikante Erhöhung der SIRs unter Männern bei Pehrsson et al. (2005 erklären. Eine niedrigere SIR bei Männern wäre auch durch eine ohnehin hohe Inzidenz von Harnblasenkrebs unter schwedischen Männern erklärbar, welche durch Plateau-Effekte nicht weiter zu steigern wäre. Allerdings ist die Inzidenz von Harnblasenkrebs unter schwedischen Männern sogar eher niedriger als unter deutschen Männern (Bray et al., 2018). Wesentlicher weiterer Unterschied zwischen den Studien von Pehrsson et al. (2005) bzw. Onega et al. (2015) und dieser Arbeit ist, dass diese Arbeit zusätzlich PAVK-Patienten im Fontaine-Stadium III bzw. IV betrachtete. Allerdings zeigt diese Arbeit eine stark erhöhte SIR für jedes einzelne Fontaine-Stadium, welche stets für Männer höher war als für Frauen (siehe Abschnitt 3.8).

Krebs des Kolorektums in der PAVK-Kohorte

Krebs des Kolorektums war im Gegensatz zur Normalbevölkerung (siehe Abschnitt 1.4.1) in der PAVK-Kohorte bei Männern nur noch die vierthäufigste und bei Frauen nur noch die dritthäufigste Krebsart (siehe Abschnitt 3.4). Dies liegt jedoch *nicht* an einem verminderten Auftreten von kolorektalen Karzinomen selbst, sondern an einem übermäßig häufigen Auftreten anderer Krebsarten wie Harnblasenkrebs bei Männern und Lungenkrebs bei Frauen (s.o. bzw. s.u.). Für Krebs des Kolorektums zeigte sich sogar für beide Geschlechter eine signifikante Erhöhung der SIR (SIR = 1,43 bzw. 1,40 für Frauen bzw. Männer). Dies steht im Kontrast zur Arbeit von Onega et al. (2015), welche keine signifikante Erhöhung der SIR von kolorektalen Karzinomen unter Krankenhauspatienten mit IC nachweisen konnte. Auch Pehrsson et al. (2005) fanden weder für Männer noch

für Frauen eine signifikante Erhöhung der SIR von Kolonkarzinomen. Interessanterweise konnten sie jedoch für Rektumkarzinome eine signifikant reduzierte SIR von 0,31 für Männer und eine (nicht signifikant) erhöhte SIR von 2,15 für Frauen nachweisen. Die von dieser Arbeit abweichenden SIRs sind nicht durch die Tatsache erklärbar, dass hier auch die Fontaine-Stadien III und IV betrachtet wurden, da auch bei isolierter Betrachtung von Fontaine-Stadium II die SIRs ähnlich erhöht sind (siehe Abschnitt 3.8). Es wird deutlich, dass in weiteren Arbeiten stets zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen unterschieden werden sollte. Insbesondere bei Rektumkarzinomen scheinen geschlechtsspezifische Einflüsse eine erhebliche Rolle zu spielen.
Passend zu der in unserer Studie gefunden hohen Inzidenz von Krebs des Kolorektums zeigten auch noch weitere Studien, welche keine SIR berechneten, ein auffällig häufiges Auftreten von kolorektalen Karzinomen, welche einer nach eigenen Berechnungen gesteigerten Inzidenz entsprechen (Tabelle 12). Zudem konnten Yamamoto et al. (2007) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kolorektalen Neoplasien bei präoperativen PAVK-Patienten und Patienten mit abdominellen Aortenaneurysmen zeigen.

Ursächlich für die in dieser Arbeit gefundene erhöhte Inzidenz kann der Nikotinkonsum als gemeinsamer Risikofaktor (Gansel, 2018) eine Rolle spielen. Insbesondere Rektumkarzinome treten häufiger unter Rauchern auf (siehe Abschnitt 1.4.2). Generell ist die Erhöhung der Inzidenz aber weniger ausgeprägt als bei bösartigen Neubildungen der Lunge oder der Harnblase (siehe oben bzw. unten). Bei diesen Entitäten ist Rauchen als Risikofaktor besonders gut etabliert und besonders wichtig (siehe Abschnitt 1.4.2). Die relative Erhöhung der Inzidenz nimmt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 3.9). Dies lässt sich ähnlich wie Krebs der Harnblase durch eine vermutlich besonders intensive Risikofaktorbelastung der jüngeren Versicherten der PAVK-Kohorte erklären (s.o.).

Krebs der Lunge in der PAVK-Kohorte

Krebs der Lunge war unter beiden Geschlechtern die häufigste Krebsentität in der PAVK-Kohorte (siehe Abschnitt 3.4). Dies passt zu bisherigen Erkenntnissen für Krankenhauspatienten mit IC (Pehrsson et al., 2005, Onega et al., 2015),

kritischer Extremitätenischämie (CLI) (El Sakka et al., 2005) und ambulanten Patienten mit einer milden IC (Taute et al., 2011). Die SIR von Lungenkrebs war innerhalb der PAVK-Kohorte deutlich und signifikant erhöht, für Frauen stärker als für Männer (SIR = 4,05 bzw. 2,82). Dieser Zusammenhang ließ sich auch bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien finden. Passend dazu stellten auch Onega et al. (2015) eine signifikant stark erhöhte SIR von 2,82 für Krebs der Lunge fest. Auch Pehrsson et al. (2005) fanden für Frauen eine höhere SIR als für Männern (SIR = 4,79 bzw. 2,89), wobei die errechneten SIRs sogar noch über den hier berechneten Werten lagen. Ebenso kam es in den Arbeiten von Valentine et al. (1998), Taute et al. (2011) und Beauchamp et al. (1983) zu auffällig vielen Lungenkrebsdiagnosen unter PAVK-Patienten, die hier nachträglich geschätzte Inzidenz ist entsprechend auffällig hoch (siehe Tabelle 12). Einzig die von Naschitz et al. (1987) betrachteten Patienten mit IC entwickelten vergleichsweise selten Lungenkrebs (n=2).

Wichtigste Ursache der hier gefundenen Korrelation dürfte Rauchen als gemeinsamer wesentlicher Risikofaktor (Gansel, 2018) darstellen. Auch niedrige HDL- und hohe TAG-Werte könnten neben einer Erhöhung des Risikos für PAVK auch eine Erhöhung des Lungenkarzinomrisikos (Gansel, 2018) bewirken. Der stärkere Zusammenhang bei Frauen könnte am möglicherweise erhöhten Lungenkrebsrisiko bei Frauen mit Diabetes mellitus begründet sein (Gansel, 2018). Bei beiden Geschlechtern zeigte sich die relative Erhöhung der Inzidenz vor allem in jüngeren Altersgruppen und nahm mit zunehmendem Alter der Patienten ab: So konnte für junge PAVKler unter 50 Jahren eine bis zu zehnfach erhöhte Inzidenz festgestellt werden (siehe Abschnitt 3.9). Bei über 85-jährigen Frauen war die Inzidenz nur noch um ca. 17% erhöht und bei über 85-jährigen Männern war die Inzidenz in der PAVK-Kohorte sogar geringer als in der RKI-Vergleichsgruppe. Dieses Phänomen entsteht vermutlich ähnlich wie bei Krebs der Harnblase oder des Kolorektums zum einen durch die mutmaßlich hohe Risikofaktorbelastung der jungen PAVKler und der geringen Risikofaktorbelastung der älteren PAVKler (s.o.).

Krebs des Magens in der PAVK-Kohorte

Die SIR von Magenkarzinomen war in der PAVK-Kohorte für Männer (SIR = 1,64) signifikant erhöht (SIR = 1,64) und für Frauen nur leicht und dabei nicht signifikant

erhöht (SIR = 1,09). Passend dazu fanden Onega et al. (2015) für Krankenhauspatienten mit IC eine signifikante erhöhte SIR für beide Geschlechter zusammen und Onega et al. (2015) für Männer, nicht aber für Frauen, eine signifikante Erhöhung der SIR. Auch in anderen Studien fiel eine auffällige hohe Anzahl an Magenkarzinomen unter Patienten mit IC (Naschitz et al., 1987) oder aorto-femoralen Bypass (Valentine et al., 1998) auf.

Die hier gefundene Korrelation zwischen PAVK und Magenkarzinomen passt zu der Tatsache, dass Rauchen – neben einer Infektion mit Helicobacter pylori – zu den wichtigsten Risikofaktoren von Magenkarzinomen gehört (siehe Abschnitt 1.4.2). Darauf weist auch die bei beiden Geschlechtern zu beobachtende inverse Korrelation zwischen zunehmenden Alter und relativer Zunahme der Inzidenz hin (siehe Abschnitt 3.9), wie sie auch bei anderen Tabak-assoziierten Malignomen gefunden werden konnte (siehe oben). Bei Frauen kommt es jedoch ab 80 Jahren überraschenderweise sogar zu deutlich weniger Magenkarzinomen als erwartet, sodass die SIR für Frauen insgesamt deutlich niedriger ausfällt als bei Männern und nicht mehr signifikant ist. Bei Betrachtung nur jüngerer Frauen mit PAVK ist folglich eine signifikante Erhöhung der Magenkrebsinzidenz zu erwarten. Wie die niedrigere Inzidenz von Magenkarzinomen unter besonders alten Frauen mit PAVK zustande kommt, kann hier nicht abschließend geklärt werden.

Malignes Melanom in der PAVK-Kohorte

Die absolute Anzahl aufgetretener maligner Melanome in der PAVK-Kohorte war – ähnlich wie in der Normalbevölkerung (siehe Tabelle 7) und anderen Arbeiten, die PAVK-Patienten beobachteten (siehe Tabelle 12) vergleichsweise klein (n=188). Die SIR von malignen Melanomen war bei Frauen und bei Männern innerhalb der PAVK-Kohorte erniedrigt, jedoch nicht signifikant (SIR = 0,91 bzw. 0,86 für Frauen bzw. Männer). Bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien zeigte sich ebenfalls keine signifikant veränderte SIR, einzig für Männer im Fontaine-Stadium II war diese signifikant verkleinert. Eine tendenziell niedrigere SIR zeigte sich auch in den Untersuchungen von Pehrsson et al. (2005) und Onega et al. (2015), wobei die SIR bei letzeren ebenfalls signifikant verringert war unter Krankenhauspatienten mit IC. In anderen Beobachtungen von PAVK-Patienten traten gar keine malignen Melanome auf (siehe Tabelle 12).
Die fehlende Erhöhung der Inzidenz ist dabei nicht verwunderlich, da

Risikofaktoren des malignen Melanoms wie Hauttyp und UV-Belastung (siehe Abschnitt 1.4.2) nicht zu den typischen Risikofaktoren der PAVK gehören. Bei genauerer Betrachtung der altersabhängigen Inzidenz der PAVK-Kohorte im Vergleich zur RKI-Vergleichsgruppe (siehe Abschnitt 3.9) fällt auf, dass maligne Melanome insbesondere unter den jüngeren Patienten vergleichsweise sehr selten sind. Erklärbar ist dies z.B. durch die gute Möglichkeit einer ambulanten Exzision von malignen Melanomen, sodass viele betroffene Patienten mutmaßlich gar keine stationäre Behandlung benötigen und somit bei unserer Analyse als solche nicht erfasst werden und die SIR folglich unterschätzt wird.

Krebs des Ovars in der PAVK-Kohorte

Die SIR von Krebs des Ovars war innerhalb der PAVK-Kohorte nicht signifikant erhöht (SIR = 1,23). Auch bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien zeigte sich keine signifikant veränderter SIR. (siehe Abschnitt 3.8). In bisherigen Arbeiten zum Auftreten von Krebs unter Patienten mit PAVK findet sich nur eine geringe Datenlage zum Auftreten von Krebs der Ovarien (siehe Tabelle 12): Onega et al. (2015) geben die SIR nicht expliziert an, in den Studien von El Sakka et al. (2005), Naschitz et al. (1987) und Valentine et al. (1998) kam es zu keinem Krebsfall. Pehrsson et al. (2005) fanden eine nicht signifikant verkleinerte SIR von 0,54 bei Krankenhauspatientinnen mit IC und in der Studie von Taute et al. (2011) kam es zu einem Krebsfall unter ambulanten Patienten mit milder IC, was schätzungsweise einer eher erhöhten Inzidenz entspricht, was allerdings aufgrund nur eines Falles wenig aussagekräftig erscheint.

Es ist zu beachten, dass die SIR in dieser Arbeit nur sehr knapp nicht signifikant war. Eine tatsächliche Erhöhung der SIR wäre durch teilweise geteilte Risikofaktoren mit PAVK zu erklären: So konnte zum Beispiel ein moderat erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome durch Diabetes mellitus nachgewiesen werden (Lee et al., 2013). Ob Rauchen das Risiko für Ovarialkarzinome erhöht, hängt von der histologischen Entität ab. Für den muzinösen Subtyp konnte ein signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, für andere Subtypen kein erhöhtes, oder sogar ein signifikant verringertes Risiko (Santucci et al., 2019, Jordan et al., 2006). Bei genauerer Betrachtung der altersspezifischen Inzidenz in der PAVK-Kohorte im Vergleich zur RKI-Vergleichsgruppe (siehe Abschnitt 3.9) fällt auf, dass vor allem jüngere Altersgruppen der PAVK-Kohorte zwischen

40 und 74 Jahren ein erhöhtes Risiko aufweisen. Passend treten Ovarialkarzinome vom muzinösen Subtyp bekanntlich eher bei jüngeren Patientengruppen auf (Hanatani et al., 2019). Junge Versicherte in der PAVK-Kohorte waren zudem vermutlich einer besonders hohen inhalativen Nikotinbelastung ausgesetzt, da sie besonders früh PAVK entwickelten. Entsprechend hatten eher ältere Patienten eine eher gleiche bis niedrigere Inzidenz von Krebs des Ovars.

Krebs des Pankreas in der PAVK-Kohorte

Die SIR von Krebs des Pankreas war innerhalb der PAVK-Kohorte signifikant erhöht (SIR = 1,73 bzw. 1,50 für Männer bzw. Frauen). Eine Erhöhung der SIR zeigte sich auch bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien, wobei im Fontaine-Stadium IV die SIR nur für Männer signifikant erhöht war. Passend fanden auch Onega et al. (2015) eine signifikante, aber weniger stark ausgeprägte Erhöhung der SIR von 1,33 für Krankenhauspatienten mit IC. Auch Pehrsson et al. (2005) fanden für Krankenhauspatienten mit IC eine erhöhte SIR für Krebs des Pankreas, wobei diese bei Frauen und nicht bei Männern stärker erhöht war und auch nur bei ersteren signifikant war (SIR = 1,62 bzw. 2,44 für Männer bzw. Frauen). In anderen Arbeiten, die das Krebsauftreten bei PAVK-Patienten beobachteten (siehe Tabelle 12), trat –bis auf eine Ausnahme (Naschitz et al., 1987) – kein Krebs des Pankreas auf. Vermutlich war die Anzahl der betrachteten Patienten in diesen Studien zu gering, da selbst unter der Normalbevölkerung Krebs des Pankreas eine vergleichsweise geringe Inzidenz hat (siehe Tab. X).

Eine tatsächliche Korrelation zwischen PAVK und Krebs des Pankreas wäre zum Beispiel durch das Rauchen als gemeinsamen, wesentlichen Risikofaktor (siehe Abschnitt 1.4.2) erklärbar. Ähnlich wie bei Krebs der Lunge und der Harnblase zeigt sich die Erhöhung der Inzidenz vor allem unter jüngeren Altersgruppen, vermutlich aufgrund der mutmaßlich höheren Risikofaktorbelastung (siehe oben). Geschlechtsspezifische Einflüsse auf die Korrelation zwischen Krebsinzidenz und PAVK scheinen auch hier eine Rolle zu spielen.

Krebs der Prostata in der PAVK-Kohorte:

Während Prostatakarzinome in der Normalbevölkerung mit Abstand die häufigste Krebsneuerkrankung unter Männern darstellt (siehe Tabelle 7), waren diese unter Männern in der PAVK-Kohorte – ähnlich wie in bisherigen Untersuchungen (Pehrsson et al., 2005) – nur die zweithäufigste Krebserkrankung nach Lungenkrebs. Dies lag zum einen daran, dass Krebs der Lunge deutlich häufiger diagnostiziert wurde (s.o.). Zum anderen kam es aber auch zu weniger Krebs der Prostata als erwartet: So war die SIR von Prostatakarzinomen signifikant verringert (SIR = 0,87). Bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien (siehe Abschnitt 3.8) zeigte sich ebenfalls eine Verkleinerung der SIR, wobei diese nur bei Männern im Fontaine-Stadium IV signifikant war. Eine solche Verringerung der SIR von Prostatakarzinomen unter Patienten mit PAVK wurde in bisherigen Studien nicht beschrieben: Onega et al. (2015) berichten nicht explizit über die SIR von Prostatakarzinomen unter Patienten mit IC und Onega et al. (2015) berichten über eine nicht signifikante Erhöhung der SIR. Das Auftreten in den anderen Arbeiten, die die Krebsinzidenz bei PAVK-Patienten beobachteten (siehe Tabelle 12), ist relativ variabel und die an dieser Stelle nachträglich berechnete Inzidenz schwankt relativ stark. Hier müssen die stark unterschiedlichen Geschlechterverhältnisse der verschiedenen Studienpopulationen und die vergleichsweise kleine Anzahl an beobachteten Personenjahren beachtet werden.

Die hier erstmalig beschriebene Verringerung der SIR von Prostatakarzinomen unter Krankenhauspatienten mit PAVK passt zu Literaturrecherchen einer Vorarbeit, in der festgestellt werden konnte, dass nach bisherigen Erkenntnissen die PAVK-Risikofaktoren Diabetes mellitus und Rauchen das Risiko für Prostatakarzinome eher senken als erhöhen (Gansel, 2018). Nur für einzelne, aggressive Prostatakarzinomentitäten ist das Risiko durch Rauchen erhöht (Gansel, 2018). Bei Betrachtung der Inzidenzverhältnisse der einzelnen Altersgruppen fällt auf, dass besonders junge als auch besonders alte Patienten aus der PAVK-Kohorte eher eine erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen haben, sodass weiterhin vermutlich altersspezifische Faktoren einen Einfluss auf die Inzidenz haben.

Krebs des Uterus in der PAVK-Kohorte

Die SIR von Krebs des Gebärmutterkörpers war innerhalb der PAVK-Kohorte leicht und nicht signifikant verringert (SIR = 0,93). Auch bei Betrachtung der einzelnen Fontaine-Stadien zeigte sich keine signifikant veränderte SIR. Auch Pehrsson et al. (2005) fanden unter Krankenhauspatienten mit IC eine nicht signifikante, aber deutliche Verringerung der SIR (SIR = 0,44). Onega et al. (2015) berichten nicht explizit über die SIR von Krebs des Gebärmutterkörpers und bei anderen Vergleichsarbeiten wurde ein Auftreten von Ovarialkarzinomen nicht explizit erwähnt (siehe Tabelle 12), sodass davon auszugehen ist, dass es zu keinen Krebserkrankungen des Uterus kam.

Eine moderate Korrelation zwischen PAVK und Krebs des Gebärmutterkörpers wäre nicht verwunderlich gewesen, da die PAVK-Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus auch als Risikofaktoren für Endometriumkarzinome beschrieben wurde (siehe Abschnitt 1.4.2). Allerdings ist Rauchen im Gegensatz zu vielen anderen Krebsentitäten kein klassischer Risikofaktor von Endometriumkarzinomen. Außerdem üben endogene und exogene Hormonexpositionen einen wesentlichen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Endometriumkarzinomen aus, sodass insgesamt eine fehlende Korrelation auch nicht abwegig erscheint. Zudem wird Adipositas einerseits als Risikofaktor für Endometriumkarzinome beschrieben und ist andererseits mit einem verringerten Risiko für PAVK in Hocheinkommensländern assoziiert (Fowkes et al., 2013).

4.1.6 Einfluss des Fontaine-Stadiums auf die SIR für Krebserkrankungen

Bei Betrachtung der SIR nach Fontaine-Stadium (siehe Abschnitt 3.8) fällt auf, dass sich die SIR bei den meisten Krebsentitäten zwischen Fontaine-Stadium II und III wenig verändert. Im Fontaine-Stadium IV zeigt sich jedoch bei den meisten Krebsentitäten eine weniger erhöhte SIR. Dieses Phänomen lässt sich zum Beispiel am Krebs der Harnblase, der Lunge, des Magens oder des Pankreas beobachten. Bei Krebsentitäten, bei denen die SIR ohnehin nicht signifikant erhöht war (Krebs der Prostata, des Uterus, des Ovars, der Brust und maligne Melanome) zeigt sich diese Veränderung nicht.

Für das Wachstum und die Metastasierung von Krebs spielt Angiogenese eine wichtige Rolle (Folkman, 2002). Das Fontaine-Stadium IV ist charakterisiert durch trophische Störungen (siehe Abschnitt 1.2.3), die man unter anderem auf mangelnde arterielle Kollateralbildung zurückführen kann. Diese wiederum kann durch eine gestörte Angiogenese entstehen. Dementsprechend könnte eine mögliche Ursache für die weniger erhöhte SIR einiger Krebsentitäten bei Stadium IV eine eingeschränkte Angiogenese sein. Passend ist zum Beispiel eine anti-angiogene Isoform des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) – VEGF-165b – bei Patienten mit PAVK erhöht (Kikuchi et al., 2014). Für rekombinantes humanes VEGF-165b konnte im Mausmodell bereits eine antitumoröse Wirkung bei Kolonkarzinomen nachgewiesen werden (Rennel et al., 2008).

4.2 Theoretische Überlegungen zu möglichen Schnittstellen zwischen PAVK und Krebs

Die teilweise beobachtete Korrelation zwischen PAVK und Krebs könnte neben gemeinsamen Risikofaktoren (siehe oben) auch durch weitere Mechanismen ausgelöst werden.

Chronische Inflammation

Beide Erkrankungsbilder stehen im Zusammenhang mit chronischer Inflammation, die ein gemeinsames Auftreten vermitteln könnte. Beispielsweise stehen proinflammatorische Zytokine, wie Tumornekrosefaktor-α (TNF-α), im Zusammenhang mit der Entstehung, Metastasierung und Prognose verschiedener Krebsentitäten, darunter Ovarialkarzinome (Malik et al., 1990, Naylor et al., 1993), Mammakarzinome (Leek et al., 1998), Lymphome (Warzocha et al., 1997) und Melanome (Moore et al., 1999). Gleichzeitig ist TNF-α, beziehungsweise dessen Rezeptor, mit dem Auftreten von PAVK und einer verminderten Gehleistung assoziiert (Ye et al., 2013, Pande et al., 2015).
Der durch proinflammatorische Zytokine aktivierbare Transkriptionsfaktor NF-κB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) kann durch anti-apoptotische Wirkungen dem Progress von Krebs fördern (Pikarsky et al., 2004), steht aber auch im generellen Zusammenhang mit dem Auftreten von

Atherosklerose (Brand et al., 1996) und korreliert invers mit der Gehleistung von PAVK-Patienten (Gardner et al., 2015).
Ebenso sind Zelladhäsionsmoleküle, wie ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1), einerseits mit der Entwicklung von PAVK (Pradhan et al., 2002) und andererseits mit der Metastasierung, Prognose und dem Vorliegen verschiedener Krebsentitäten, darunter Krebs der Brust (Rosette et al., 2005), der Haut (Johnson et al., 1989) und des Magens (Jung et al., 2012), assoziiert.

Bis dato sind keine Studien bekannt, welche einen klaren, direkten Zusammenhang zwischen PAVK und Krebs durch chronische Inflammation zeigen. Weitere Forschung zur Rolle der chronischen Inflammation als Schnittschnelle zwischen atherosklerotischen Erkrankungen, wie der PAVK, und Krebs ist nötig, um den Zusammenhang weiter zu klarifizieren und um zu klären, ob chronische Inflammation nur für einzelne Krebsentitäten oder für maligne Prozesse generell das Risiko erhöht. Wäre letzteres der Fall, ist der Einfluss vermutlich jedoch verhältnismäßig gering, da in dieser Arbeit nur für Tabak-assoziierte Malignome eine deutliche Korrelation gezeigt werden konnte.

Medikamentöse Therapien im Rahmen der PAVK und Krebs

Verschiedene Medikamente, welche zur Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren bei der PAVK häufig verschrieben werden (siehe Abschnitt 1.2.6), können einen Einfluss auf die Entwicklung von Krebs ausüben. Zum Beispiel wurde für das Antidiabetikum Metformin mehrfach ein leicht protektiver Einfluss auf die Entwicklung verschiedenster Krebsentitäten gezeigt (Gandini et al., 2014). Gleiches gilt für Statine (Demierre et al., 2005). Für gängige Antihypertensiva (darunter Kalziumkanalblocker, Betablocker und ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptorblocker) wird zum Teil ein verstärkender, zum Teil ein hemmender Einfluss diskutiert (Milan et al., 2014). Offen bleibt, mit welcher Latenz Krebserkrankungen nach Beginn der Medikation eintreten würden und ob der in dieser Untersuchung gewählte Beobachtungszeitraum ausreicht, um medikations-getriggerte Malignome zu erfassen. Ohnehin wurde die Medikation der Versicherten der PAVK-Kohorte in dieser Studie nicht miterfasst (siehe Abschnitt 2), sodass eine differenzierte Auswertung über das Ausmaß des etwaigen Einflusses schwierig fällt.

Krebstherapien und die Entwicklung einer PAVK

Vereinzelte Krebstherapien sind mit der Entwicklung einer PAVK assoziiert. So stehen zum Beispiel die Tyrosinkinase-Inhibitor Nilotinib und Ponatinib, welche für die Therapie von chronischer myeloischer Leukämie eingesetzt werden, unter dem Verdacht PAVK auszulösen (Mirault et al., 2015, Tournaire et al., 2016). Gleiches gilt für Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) zur Androgen-Entzugstherapie bei nicht-metastasierten Prostatakarzinomen (Hu et al., 2012). Weiterhin kann die Entwicklung von PAVK auch in Folge einer Strahlentherapie begünstigt sein, zum Beispiel bei gynäkologischen Krebsentitäten (Jurado et al., 2008, Lawson, 1985, Levenback et al., 1996, Moutardier et al., 2002). Außerdem könnten manche Medikamente in der Krebstherapie auch indirekt das Risiko einer PAVK erhöhen, indem sie die Entwicklung von PAVK-Risikofaktoren fördern. Beispielsweise können Chemotherapeutika und VEGF-Inhibitoren eine unerwünschte arterielle Hypertonie auslösen (Milan et al., 2014).

Für diese Studie wurden PAVK-Patienten, die im Beobachtungszeitraum bereits vor der PAVK-Diagnose eine Krebserkrankung diagnostiziert bekommen hatten, von der weiteren Beobachtung ausgeschlossen. Daher spielt ein möglicher Zusammenhang zwischen Krebstherapien und dem Auftreten von PAVK für diese Untersuchung keine oder nur eine untergeordnete Rolle.

Akute Extremitätenverschlüsse im Rahmen von Krebserkrankungen

Akute Extremitätenverschlüsse stellen eine Komplikation der PAVK dar (Debus and Gross-Fengels, 2012a). Im Rahmen von Krebserkrankungen können Thrombembolien auftreten, welche neben dem venösen System seltener auch das arterielle betreffen können und somit auch zu akuten Extremitätenischämien führen können (Schattner et al., 2002, Khorana et al., 2006). Passend dazu ist die Prävalenz von Krebs unter Patienten mit akuter Extremitätenischämie vergleichsweise hoch (El Sakka et al., 2005, Nicolajsen et al., 2015). Weiterhin können in der Krebstherapie verwendete Zytostatika, wie Cisplatin, zu akuten arteriellen Thrombosen führen (Cool et al., 2002, Czaykowski et al., 1998). Jedoch gilt ähnlich wie schon beim Zusammenhang zwischen Krebstherapien und dem Auftreten von PAVK diskutiert, dass in dieser Studie soweit ersichtlich

nur Patienten beobachtet wurden, welche die Krebserkrankung erst nach der PAVK entwickelten.

Genetische Assoziationen

Thorgeirsson et al. (2008) zeigten für eine Variation des Genclusters des nikotinischen Acetylcholinrezeptors, dass diese die Wahrscheinlichkeit für eine Nikotinabhängigkeit erhöht und bei Rauchern mit einer erhöhten Anzahl täglicher Zigaretten assoziiert ist. Außerdem erkrankten Menschen mit dieser Genvariation signifikant häufiger an einer PAVK und an Lungenkrebs (Odd Ratio=1,19 und 1,31). Möglicherweise hatten also genetische Variationen einen Einfluss auf die hier beobachtete Korrelation zwischen Lungenkrebs und PAVK.

Für Frauen konnte in dieser Arbeit eine auffällig höhere SIR als für Männer für das Auftreten von Lungenkrebs gezeigt werden. Ursächlich könnten möglicherweise geschlechtsspezifische genetische Variationen sein, welche die Anfälligkeit für oxidativen Stress durch Ischämie-Reperfusions-Episoden bei PAVK-Patienten beeinflussen. Dies diskutierten bereits Dreyer et al. (2003), welche für Frauen mit Atherosklerose ein circa dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms fanden, aber kein signifikant erhöhtes Risiko für Männer zeigen konnten.

Inwieweit genetische Assoziationen auch bei anderen Krebsentitäten Einfluss üben könnten, bleibt offen. Das Ausmaß des Einflusses kann hier jedoch aufgrund fehlender Informationen über das Genom der einzelnen Versicherten ohnehin nicht weiter untersucht werden.

Sozioökonomische Einflussfaktoren

Es müssen auch sozioökonomische Einflussfaktoren beachtet werden. Menschen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status haben nicht nur ein schlechteres Outcome nach offen-chirurgischer Behandlung einer PAVK, sondern werden auch häufiger überhaupt aufgrund einer PAVK hospitalisiert (Vart et al., 2017, Ultee et al., 2015). Letzteres sei unter anderem auf einen schlechteren Zugang zum Gesundheitssystem und einem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren zurückzuführen – Allerdings sind ein niedriges Einkommen oder Bildungsniveau auch nach Adjustierung auf diese Aspekte weiterhin Risikofaktor für eine Hospitalisierung (Vart et al., 2017). Entsprechend

könnte die Entwicklung gemeinsamer Risikofaktoren der PAVK und Malignomen durch sozioökonomische Einflüsse gefördert werden. Es muss beachtet werden, dass der bereits oben erwähnte schlechtere Zugang zum Gesundheitssystem auch die Diagnose einer initial symptomarmen Krebserkrankung so lange verzögern könnte, bis es zu einer Hospitalisierung aufgrund der PAVK kommt. In diesem Falle wäre die Krebserkrankung nur scheinbar nach der PAVK aufgetreten.

PAVK als eigenständiger Risikofaktor für Krebserkrankungen

Theoretisch könnte das Erkrankungsbild der PAVK selbst – und nicht gemeinsame Risikofaktoren – die Entwicklung von verschiedenen Krebserkrankungen fördern. Allerdings kann auf Basis dieser und bisheriger Studien keine Aussage über diese Hypothese getroffen werden. Fraglich wäre, mit welcher Latenz in diesem Fall die Krebserkrankungen auftreten würden und ob diese im Beobachtungszeitraum dieser Untersuchung überhaupt miterfasst wären. Beispielsweise treten durch Rauchen ausgelöste Lungenkarzinome erst mit einer Latenz von ca. 20 Jahren auf (Lipfert and Wyzga, 2019).

4.3 Diskussion der Methodik

4.3.1 Verwendung von Routinedaten

Die Ergebnisse dieser Untersuchung basieren auf der Auswertung der Routinedaten von zwischen 2008 und 2017 hospitalisierten Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung BARMER.

Kodierqualität

Die ausgewerteten Routinedaten werden nicht primär für die hier behandelte Forschungsfrage, sondern zu Abrechnungszwecken von den Krankenhäusern erhoben. Der Inhalt der Routinedaten hat also einen wirtschaftlichen Einfluss auf die Krankenhäuser, sodass die Objektivität während der Erhebung grundsätzlich infrage zu stellen ist. So ist es denkbar, dass besonders gut honorierte Diagnosen tendenziell häufiger kodiert werden, als diese tatsächlich beim Patienten vorliegen („Überkodierung“) – und schlecht honorierte Diagnosen tendenziell

seltener („Unterkodierung“). Abgesehen davon können inkorrekte Kodierungen bei fehlerhaften Systemeingaben oder Fehldiagnosen hinzukommen oder bei fehlender beziehungsweise wenig sensitiver Diagnostik ganze Diagnosen fälschlicherweise gar nicht kodiert werden. Letztlich hängt die Kodierungsqualität von dem Kodierungsverhalten der einzelnen Ärzte beziehungsweise Krankenhäuser und auch von der verwendeten Kodierungs-Software ab. Auch Änderungen im Abrechnungssystem oder Änderungen in Kodierungsregeln können das Kodierungsverhalten beeinflussen (Langner et al., 2011). Beispielsweise wurden die Richtlinien zur Kodierung von PAVK im Jahr 2015 revidiert, was zwar in der Methodik zur Erfassung von PAVK in dieser Arbeit berücksichtig wurde (siehe Kapitel 2), allerdings ist eine anfängliche, akzidentelle Fehlkodierung kurz nach Umstellung der Richtlinien seitens der kodierenden Krankenhäuser denkbar.

In einer Zufallsstichprobe aller Krankenhausfälle eines Krankenhauses der Regelversorgung lag in 34% der Fälle eine Überkodierung und in 9% der Fälle eine Unterkodierung in den Routinedaten vor (Klaus et al., 2005). Für die hier stattgefundene Auswertung ist die jedoch speziell die Kodierqualität von Krebs- und PAVK-Diagnosen relevant. Für Krebsdiagnosen ist die Qualität hierzulande zwar im ambulanten Bereich eher limitiert (Czwikla et al., 2016). Für Abrechnungsdaten aus dem stationären Bereich – welche auch hier ausschließlich verwendet wurden – konnte allerdings zumindest international ein positiv prädiktiver Wert von über 90% für kodierte Krebsdiagnosen festgestellt werden (Middleton et al., 2000). Insgesamt kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine eingeschränkte Datenqualität nicht ausgeschlossen werden.

Differenzierung von Prävalenz und Inzidenz in Routinedaten

Ob eine Diagnose erstmalig oder schon wiederholt beim Patienten auftrat, war in den vorliegenden Routinedaten nicht vermerkt. Daher ist nicht unmittelbar ersichtlich, ob es sich bei den vorliegenden Diagnosen um prävalente oder inzidente Krebs- bzw. PAVK-Erkrankung handelte. Allerdings wurden Patienten, welche im Beobachtungszeitraum bereits vor der Diagnose einer PAVK die Diagnose einer Krebserkrankung erhielten, ausgeschlossen (siehe Kapitel 2). Somit ist es aufgrund der niedrigen Überlebensraten von z.B. Pankreas- oder Lungenkarzinomen (siehe Abschnitt 1.4.2) relativ unwahrscheinlich, dass es

sich bei den in dieser Arbeit erfassten Krebsdiagnosen nicht um inzidente, sondern um prävalente Krebsfälle handelte. Entsprechend ist jedoch bei Krebsarten mit höheren Überlebensarten oder Möglichkeiten vollständig ambulanten Diagnostik und Therapie die Wahrscheinlichkeit höher, dass die Krebserkrankung bereits von der PAVK bestand.

Weitere Limitation der Methodik aufgrund der Natur der Routinedaten

Die vorliegenden Routinedaten enthalten nur eine begrenzte Menge an Informationen. Daten zu Körpergröße, Gewicht oder Lebensgewohnheiten sind beispielsweise nicht dokumentiert. Rauchen und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren können zwar grundsätzlich kodiert werden, die Verlässlichkeit ist aber eingeschränkt: Reber et al. (2015) zeigten, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas und Rauchen) in Routinedaten insgesamt zwar selten überkodiert, aber häufig unterkodiert werden und dadurch zwar eine hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität erreicht wird. Beispielsweise lag die Sensitivität der Abrechnungsdiagnose F17 für Nikotinabusus nur bei 6,3%. Eine Adjustierung der Ergebnisse auf den Rauchstatus der Patienten ist hier daher – wie auch bei der einzigen anderen vergleichbaren Untersuchung mit ähnlicher Anzahl an PAVK-Patienten (siehe Tabelle 12) – nicht erfolgt (Onega et al., 2015). Multivariate Analysen mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren hätten einer erheblichen Verzerrung unterlegen.

Eine Prüfung der Diagnosen durch klinische Diagnostik am Patienten konnte nicht durchgeführt werden. Dies gilt sowohl für die PAVK-Kohorte als auch für die RKI-Vergleichsgruppe. Es ist vorstellbar, dass die Diagnose einer PAVK zu einer erhöhten Detektionsrate von Krebs führt, da diese Patienten häufiger im Arztkontakt stehen als die Normalbevölkerung der RKI-Vergleichsgruppe. So könnte die SIR überschätzt werden. Andererseits wäre auch eine verringerte Detektionsrate von Krebs mit einer unterschätzten SIR plausibel, da PAVK-Patienten häufiger aus einem sozialen Umfeld mit schlechterem Zugang zum Gesundheitssystem kommen (siehe oben), was mit einem selteneren Arztkontakt einhergehen könnte. Ebenso könnte man mutmaßen, dass klassische Symptome einer malignen Erkrankung, wie Leistungsschwäche und Abgeschlagenheit

(siehe Abschnitt 1.4.2), unter PAVK-Patienten weniger auffällig sind, da die Mobilität ohnehin aufgrund einer IC limitiert ist. Letztlich hätte nur eine klinische Diagnostik in beiden Vergleichsgruppen das Risiko für eine solche Über- oder Unterschätzung verhindern können.

Vorteile der Verwendung von Routinedaten

Abgesehen von den Einschränkungen in der Kodierqualität können Routinedaten durch andere Merkmale überzeugen. So war vergleichsweise einfach ein langer Beobachtungsraum (2008 bis 2017) realisierbar. Außerdem ist durch die Speicherung der Routinedaten zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts im Gegensatz zu anderen retrospektiven Studiendesigns die Wahrscheinlichkeit für Recall-Bias nicht vorhanden. Da die Daten während der Klinikroutine ohne Anwesenheit eines klassischen Studienbeobachters gewonnen wurden, ist keine Beeinflussung der Patienten durch den Studienleiter denkbar. Es handelt sich also um sogenannte Non-reactive Data ohne Observer-Expectancy-Effekt oder Hawthorne-Effekt.

Die Möglichkeit für einen Selektionsbias ist gering, da automatisiert jeder Patient eingeschlossen wurde, welcher die Kriterien der PAVK-Kohorte erfüllte. So wurden auch ansonsten schwer erreichbare Bevölkerungsgruppen, wie hochaltrige oder multimorbide Patienten, sowie Patienten mit Sprachbarriere oder mangelnder Bereitschaft zur Studienteilnahme mit eingebunden. Es lag keine eingeschränkte Betrachtung einzelner Regionen, Krankenhäuser oder sozialer Gruppen vor. Die verwendeten Routinedaten stellen damit sogenannte „Real-World-Data“ dar, sind also ein realitätsgetreuer Ausschnitt aus der deutschlandweiten medizinischen Situation Krankenversicherter.

Klassische Studienabbrecher sind bei der Analyse von Routinedaten nicht möglich, sodass eine vergleichsweise kontinuierliche Datenerhebung möglich war. Einzig nach einem Austritt aus der Krankenkasse oder Tod eines Versicherten war eine weitere Beobachtung nicht mehr möglich.

4.3.2 Repräsentationskraft der Studienpopulation

Diese Untersuchung wertete nur Daten von stationären PAVK-Patienten der BARMER im Fontaine-Stadium II oder höher aus. So ist also erstens zu

beachten, dass die hier ermittelten SIRs nicht auf nicht-stationär behandelte PAVK-Patienten oder PAVK-Patienten, welche sich im Fontaine-Stadium I befanden, übertragbar sind. Es ist anzunehmen, dass es sich etwa bei den ausschließlich ambulant behandelten PAVK-Patienten vor allem um niedrigsymptomatische Erkrankte handelt, die keine Krankenhausbehandlung benötigen.

Zweitens muss hinterfragt werden, inwiefern PAVK-Patienten der BARMER stationär behandelte PAVK-Patienten im Allgemeinen repräsentieren können. So könnten sich diese von PAVK-Patienten anderer Krankenversicherungen oder PAVK-Patienten ohne Krankenversicherung unterscheiden. Hoffmann and Icks (2012) zeigten, dass es nicht nur Unterschiede in der Versicherten- und Morbiditätsstruktur zwischen gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen gibt, sondern auch zwischen den einzelnen gesetzlichen Krankenversicherungen. So hatte beispielsweise die BARMER einen deutlich höheren Anteil an Frauen (61,1%) und einen etwas höheren Anteil an Nicht-Rauchern und über 60-Jährigen als der Durchschnitt. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, KHK und Herzinsuffizienz waren ebenfalls etwas häufiger vorhanden. Allerdings wurde in dieser Arbeit – im Gegensatz zur einzigen anderen Arbeit mit ähnlich vielen PAVK-Patienten (Onega et al., 2015) (siehe Tabelle 12) – die SIR für beide Geschlechter getrennt berechnet, sodass beispielsweise abweichende Geschlechterverhältnisse die Ergebnisse hier nicht verzerren können. Durch den vergleichsweise hohen Anteil an über 60-Jährigen wird die Inzidenz dieser Altersgruppen bei Berechnung der SIR stärker gewichtet. Da bei den meisten Krebserkrankungen eine Erhöhung der Inzidenz vor allem in jüngeren Altersgruppen zu beobachten war (siehe Abschnitt 3.9) wird in dieser Arbeit die SIR folglich aufgrund der Altersstruktur am ehesten leicht unterschätzt. Ob und inwiefern die leicht veränderte Morbiditätsstruktur einen Einfluss auf die hier dargestellten Häufigkeiten hatte, lässt sich hier nicht abschließend klären und sollte Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

Abgesehen von der leicht veränderten Versicherten- und Morbiditätsstruktur ist die Repräsentationsfähigkeit der Studienpopulation jedoch vergleichsweise hoch: So war beispielsweise mit 96528 PAVK-Patienten die Anzahl der betrachteten Patienten mindestens vierzigmal höher als bei jeder anderen

vergleichbaren Untersuchung (siehe Tabelle 12) – mit Ausnahme der Untersuchung von Onega et al. (2015), welche mit 53.762 Patienten mit IC immerhin etwas über halb so viele PAVK-Patienten einschloss, wie diese Arbeit.

4.3.3 Auswahl und Definition der Malignome

Aufgrund der hohen Anzahl existierender Krebsentitäten wurde zunächst eine kleine Auswahl von zehn zu untersuchenden Krebsentitäten getroffen (siehe Kap. 2). Auswahlkriterium sollte dabei die gesellschaftliche Relevanz innerhalb Deutschlands sein. Dazu wurde allein die aktuelle Inzidenz und Mortalität der einzelnen Entitäten (siehe Abschnitt 1.4.1) betrachtet. Gegenüber anderen denkbaren Kriterien für die gesellschaftliche Relevanz – wie Prävalenz, Prognose (Letalität oder Verlust an QUALYs (Quality adjusted life years)) oder wirtschaftliche Kosten – schienen diese einfacher zugänglich, greifbarer oder repräsentativer. Alternativ hätten die Krebsentitäten auch nach Stärke der erwarteten Korrelation zu PAVK ausgewählt werden können, etwa anhand gemeinsamer Risikofaktoren, wie Rauchen. Beispielsweise untersuchten einige Arbeiten gezielt den Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und PAVK (siehe Tabelle 27) oder unterschieden in ihren Untersuchungen Tabak-assoziierte Krebsentitäten von nicht-Tabak-assoziierten Entitäten (Onega et al., 2015, Pehrsson et al., 2005). Ansatz dieser Untersuchung sollte jedoch gerade sein, auch Krebsentitäten zu untersuchen, bei denen nicht zwangsläufig eine Korrelation naheliegt und eine solche umso interessanter wäre.

In den untersuchten Routinedaten sind die Diagnosen mittels ICD-Codes kodiert. Daher musste festgelegt werden, anhand welcher ICD-10-Codes die ausgewählten Krebserkrankungen definiert werden sollen. Die Zuordnung war dabei nicht arbiträr, sondern orientierte sich an den verwendeten Zuordnungen der „*International Agency for Research on Cancer*“ (verfügbar unter: http://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods#cancer-dictionnary) und Berichten des Robert-Koch-Instituts (Robert-Koch-Institut, 2015).
Die Diagnose eines nicht-melanotischen Hautkrebs (ICD C44) wurde in der Auswertung nicht als Krebs gezählt, da es sich bei diesen meist um Basalzellkarzinome handelt (Rudolph et al., 2015), deren Prognose aufgrund fehlender Metastasierung im Vergleich zu anderen Krebsentitäten deutlich

besser ist, daher nicht zu den klassischen Krebsentitäten zu zählen sind, sondern viel mehr als „semi-maligne“ zu beschreiben sind (Riede et al., 2017a).
Sekundäre bösartige Neubildungen (ICD C78-79), welche durch die Metastasierung von Primärtumoren entstehen, wurden ebenfalls nicht beachtet, um Patienten nicht fälschlicherweise mehrere Krebsdiagnosen zuzuordnen, falls sie nur einen metastasierten Primärtumor hatten. Auch für die Diskussion pathophysiologischer Zusammenhänge zwischen PAVK und einzelnen Krebsentitäten ist es sinnvoll, Sekundärmalignome aus den Ergebnissen zu exkludieren. Beispielsweise existieren für primäre Lungenkarzinome vollkommen andere Risikofaktoren als für Lungenmetastasen, die z. B. auf Boden eines Melanoms oder Kolonkarzinoms entstehen können (siehe Abschnitt 1.4.2).

4.3.4 Definition von PAVK und Auswahl der betrachteten Subgruppen

Es wurden nur PAVK-Patienten beachtet, welche eine PAVK als Hauptdiagnose erhielten oder bei denen neben einem diabetischen Fußsyndrom als Hauptdiagnose zusätzlich eine Nebendiagnose einer PAVK vorlag (siehe Tabelle 4). Außerdem wurden Versicherte mit asymptomatischer PAVK (Fontaine-Stadium I) ignoriert. Diesem Vorgehen liegen verschiedene Überlegungen zugrunde. Zum einen sollte verhindert werden, dass Überkodierungen (siehe oben) die Auswertungen verzerren: Es ist vorstellbar, dass, falls eine PAVK fälschlicherweise versehentlich oder nur aus Abrechnungsgründen kodiert wird, diese am ehesten als zusätzliche Nebendiagnose deklariert wird. Dass eine tatsächlich nicht vorliegende PAVK-Diagnose fälschlicherweise als Hauptanlassgrund eines Krankenhausaufenthalts – also als Hauptdiagnose – deklariert wird, scheint weniger wahrscheinlich. Die Diagnose einer asymptomatischen PAVK (Fontaine-Stadium I) wird zudem vermutlich weniger intensiv auf ihre Richtigkeit geprüft, als die Diagnose einer symptomatischen PAVK, welche umfangreichere Therapie und Diagnostik erfordern würde (siehe Abschnitt 1.2.6). Ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer asymptomatischen PAVK ist wegen des geringen Behandlungsaufwands ohnehin unwahrscheinlich.

4.4 Ausblick

Die SIR von Tabak-assoziierten Krebsentitäten wie Krebs der Lunge, der Harnblase, des Pankreas, des Magens und des Kolorektums war signifikant und teilweise vielfach unter Krankenhauspatienten mit einer symptomatischen PAVK erhöht (siehe Abschnitt 3.7). Das Ausmaß der Risikoerhöhung ist dabei abhängig von Geschlecht, Fontaine-Stadium und Alter der Patienten. Das erhöhte Risiko für Krebserkrankungen unter Patienten mit PAVK sollte stärker in das Bewusstsein der ärztlichen Behandler geraten. Ein mögliches Screening von PAVK-Patienten für Lungenkrebs wurde bereits diskutiert (Beauchamp et al., 1983, Lederlin et al., 2015). Ob ein Screening für eine Krebsentität sinnvoll ist, also ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hat, hängt jedoch von vielen Faktoren ab, darunter körperliche Risiken des Screenings (z.B. durch Strahlung), sowie negativ- bzw. positiv-prädiktiver Wert, mögliche positive oder negative Therapiekonsequenzen und ökonomischer Aufwand des Screenings. Zudem muss die mögliche psychologische Belastung durch ein Screening (Byrne et al., 2008) beachtet werden. Neben klassischen radiologischen Screening-Verfahren kommen auch laborchemische Screenings auf zirkulierende Tumorzellen in Betracht (Leroy et al., 2017). Speziell für Patienten mit PAVK könnte auch eine Kombination aus radiologischen Verfahren und der Detektion von zirkulierenden Tumorzellen zur Früherkennung Tabak-assoziierter Krebsentitäten sinnvoll sein (Yannoutsos et al., 2019).

Diese Untersuchung betrachtete das Krebsrisiko zehn ausgewählter Malignomentitäten unter Krankenhauspatienten mit einer symptomatischen PAVK. Weitere Untersuchungen, welche das geschlechtsspezifische Krebsrisiko für ambulante und asymptomatische PAVK-Patienten ermitteln wären ebenso interessant wie Untersuchungen, welche weitere Tabak-assoziierte Krebsentitäten untersuchen.

5. Zusammenfassung / Summary

Background: Peripheral arterial disease (PAD) is one of the most important manifestations of atherosclerosis with increasing impact over the past years. Its risk factors, e.g. smoking, are strongly associated with numerous cancer entities. Up to now, few studies have examined the relationship between these two disease entities.

Methods: This study was based on routine administrative data of the German statutory health insurance „BARMER“ of patients who had an inpatient hospital stay between the years 2008 and 2017. Insurance members who got diagnosed with a symptomatic PAD (Fontaine stage II or higher) were followed for incident cancer during the observational period. Cancer incidence was calculated for cancers of the bladder, the breast, the colorectum, the lung, the ovaries, the pancreas, the prostate, the stomach, the uterine and for melanoma. Standardized incidence ratios (SIRs) were calculated by comparing the findings with the cancer incidence in the general population. Confidence intervals were computed using Byar’s approximation. The calculations were as well done for both sex and Fontaine stages II, III and IV separately.

Results: 96528 insurance members (51148 men and 45380 women) with symptomatic PAD were observed for incident cancer. Incidence of cancer of the bladder, the lung, the colorectal and the pancreas was significantly higher than in the general population (SIR>1). The highest SIRs were calculated for cancer of the bladder (SIR 4.22, 95% CI: 3.96-4.49) and cancer of the lung (SIR 3.14, 95% CI 3.01-3.27). SIRs varied after separating for sex and Fontaine stage.

Conclusion: This study demonstrates the high incidence of various cancer entities in patients with PAD. This especially concerns tobacco-related malignancies. Clinicians should be aware since early diagnosis of cancer is often crucial for its prognosis. The need for systematic cancer screening strategies for patients with PAD should be evaluated in further studies.

6. Anhang

Geschlechterverhältnis, Erkrankungsalter und Überlebensraten von Krebserkrankungen

Das Geschlechterverhältnis der Neuerkrankungen errechnet sich aus dem Verhältnis der altersstandardisierten Erkrankungsrate, wie sich im „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des RKI (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016) angegeben ist.

Tabelle 13: Altersstandardisierte Erkrankungsrate und Geschlechterverhältnis von ausgewählten Malignomen in Deutschland 2014

Krebsentität	Altersstandardisierte Erkrankungsraten pro 100.000 Einwohner		Geschlechterverhältnis (m:w)
	männlich	weiblich	
Lunge (C33, C34)	57,3	29,0	2,0:1
Brust (C50)	1,1	114,6	1:104,2
Kolorektum (C18-C20)	52,8	33,6	1,6:1
Prostata (C61)	92,7	N/A	Nur Männer
Magen (C16)	15,3	7,7	2,0:1 (m:w)
Pankreas (C25)	13,9	10,4	1,3:1 (m:w)
Malignes Melanom der Haut (C43)	19,5	18,6	1,0:1 (m:w)
Ovar (C56)	N/A	11,0	Nur Frauen
Uterus (C54, C55)	N/A	15,9	Nur Frauen
Harnblase (C67)	18,2	4,9	3,7:1 (m:w)

Krebsentität	Altersstandardisierte Erkrankungsraten pro 100.000 Einwohner		Geschlechterverhältnis (m:w)
Krebs gesamt (C00-C96 ohne C44)	421,0	344,4	1,2:1 (m:w)
Quelle: Datenbankabfrage beim *Zentrum für Krebsregisterdaten* (zu finden unter: https://www.krebsdaten.de; Zugriff am 08.10.2018)			

Tabelle 14: Mittleres Erkrankungsalter und relative Überlebensraten ausgewählter Krebserkrankungen

Krebsentität	ICD-10-Code	Mittleres Erkrankungsalter		Relatives 5-Jahres-Überleben		Relatives 10-Jahres-Überleben	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Alle	C00-C97 (ohne C44)	68,3	67,2	59%	65%	55%	60%
Brust	C50	69,9	64,3	74%	86%	69%	80%
Corpus uteri	C54-55	-	69	-	79%	-	76%
Eierstöcke	C56	-	69	-	40%	-	31%
Harnblase*	C67	71,9	73,4	59%	50%	54%	46%
Darmkrebs inkl. Analkarzinom	C18-C21	70,3	72,9	63%	66%	56%	61%
Lunge	C33-C34	69,3	68,3	16%	20%	12%	16%
Magen	C16	70,5	73,3	31%	35%	28%	31%
Malignes Melanom	C43	64,2	59,6	91%	95%	89%	94%
Pankreas	C25	70,4	74,1	10%	13%	8%	11%
Prostata	C61	70,9	-	90%	-	89%	-
Angaben der relativen Überlebensraten altersstandardisiert, Zeitraum 2013/2014 *Mittleres Erkrankungsalter inkl. nicht-invasive Karzinome (D09.9/D41.4) Quellen: Überlebensraten: Datenbankabfrage beim *Zentrum für Krebsregisterdaten* (zu finden unter: https://www.krebsdaten.de; Zugriff am 08.10.2018) Mittleres Erkrankungsalter für das Jahr 2013: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016)							

Therapie von Krebserkrankungen

Tabelle 15: Therapie von Krebserkrankungen

Krebsentität	Therapie	Quelle(n)
Lunge	Laut ESMO: NSCLC: Chirurgisch im Stadium I oder II, Radiatio als Alternative; adjuvante Chemotherapie ab Stadium II/III, SCLC: immer Chemotherapie + je nach Stadium Radiatio/Resektion Stadium IV / M1: generell palliativ	Fruh et al. (2013), Novello et al. (2016), Postmus et al. (2017)
Brust	Mastektomie, bei T1: Brusterhaltende Therapie (Exzision) mit Radiatio; (neo)adjuvante Therapie: Endokrine Therapien bei HR+, Anti-HER2 (Trastuzumab) bei HER2+; Chemotherapie bei z.B. HER2+ Tumoren, triple-negativen Tumoren oder anderen Hochrisikopatienten; Radiatio nach Mastektomie bei fortgeschrittenem Stadium;	Senkus et al. (2015)
Kolorektum	Rektum: in sehr frühen Stadien kann eine transanale endoskopische Mikrochirurgie ausreichend sein. Ansonsten ist die totale mesorektale Exzision die Therapie der Wahl. In fortgeschrittenen Stadien wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Kolon: In Stadium I und 2 (ohne Lymphknotenbefall) ist die alleinige chirurgische Resektion mit Anastomose die Therapie der Wahl. In Stadium III (mit Lymphknotenbefall) ist eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie indiziert (z.B. mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin). Bei Metastasen (ausgenommen bestimmte Fälle von Oligometastasierung) wird bei malignen Tumoren des Kolorektums generell ein palliativer Ansatz bevorzugt	Glynne-Jones et al. (2017), Van Cutsem et al. (2016), Labianca et al. (2013)
Prostata	Bei lokal begrenzter Krankheit sind Überwachung, Brachytherapie, radikale Prostatektomie oder radikale Radiotherapie die Therapien der Wahl. Bei höherem Risiko oder lokal fortgeschrittener Krankheit ist eine Kombination aus neoadjuvanter ADT, radikaler Radiotherapie und adjuvanter ADT oder eine radikale Prostatektomie mit Beckenlymphadenektomie empfohlen. Bei metastasierter Krankheit stehen bei palliativen Therapiekonzept verschiedene Polychemotherapieverfahren und zur Auswahl, die durch ADT ergänzt werden können.	Parker et al. (2015)
Magen	Adenokarzinome: Therapie der Wahl ist eine operative Resektion (radikale Gastrektomie im Stadium IB-III) mit prä- und postoperativer Chemotherapie. Im T1aN0-Stadium kann auch eine alleinige endoskopische Resektion erwogen werden. Bei inoperablen oder metastasierten Karzinomen steht ein palliativer Therapieansatz mit verschiedenen Chemotherapeutika im	Smyth et al. (2016)

Krebsentität	Therapie	Quelle(n)
	Vordergrund, der gegenenfalls durch Trastuzumab bei HER+-Status ergänzt werden kann.	
Pankreas	Pankreaskarzinome ohne Kontakt zu wichtigen Arterien oder Venen können reseziert werden. In Grenzfällen kann durch neoadjuvante Chemotherapie (ggf. zusätzlich Radiatio) eine Reseziertbarkeit erreicht werden. Nach jeder Resektion sollte eine adjuvante Chemotherapie folgen. Bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen ist ein palliatives Konzept indiziert, bei dem bei ausreichender körperlicher Verfassung des Patienten verschiedene Chemotherapeutika zur Verfügung stehen.	Ducreux et al. (2015)
Melanom	Melanome sollten mit Sicherheitsabstand (richtet sich nach Tumordicke) reseziert werden. Bei Melanomen mit Lymphknotenbefall (Stadium III) sollte eine adjuvante Interferon-α-Therapie erwägt werden. Bei metastasierten Melanomen (Stadium IV) sollten neuartige Therapieansätze gewählt werden, wie zum Beispiel Immuntherapien (CTLA-4-Inhibitoren und PD1-Inhibitoren) und Kinase-Inhibitoren (MEK-Inhibitoren bei Melanomen mit BRAF-Mutation)	Dummer et al. (2015)
Ovar	Therapie der Wahl des Ovarialkarzinoms ist die chirurgische Resektion. Sobald der Tumor nicht mehr auf die Ovarien begrenzt ist (FIGO Stadium II-IV) ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Bei größeren extrapelvinen peritonealen Metastasen oder Fernmetastasen (FIGO Stadium IIIc bzw. IV) ist ein alternatives Konzept aus neodadjuvanter Chemotherapie mit folgender chirurgischer Resektion nicht unterlegen. ...exklusive nicht-epitheliale Ovarialmalignome	Ledermann et al. (2013)
Uterus	Endometriumkarzinome: Bei auf den Uterus begrenzte Karzinome (Stadium I und II) sollte eine Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie erfolgen, welche im Stadium I eventuell und im Stadium II obligat mit einer pelvo-para-aortalen Lymphadenektomie komplettiert werden sollte. In weiter fortgeschrittenen Stadien (III oder IV-A) kann eine ausgedehntere chirurgische Ausräumung bis zur totalen pelvinen Exenteration erfolgen. Bei Fernmetastasen (Stadium IV-B) ist systemischer Ansatz mit palliativer Chirurgie zu erwägen. In allen Fällen (außer bei prognostisch günstigen Stadium-I-Karzinomen) sollte eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie erfolgen.	Colombo et al. (2013)
Harnblase	Bei malignen muskelinsvasiven Blasentumoren sollte eine neoadjuvante Chemotherapie mit folgender radikaler Zystektomie (inkl. Lymphadenektomie). Bei Inoperabilität oder Ablehnung der Operation kann alternativ eine transurethrale Blasentumorresektion mit folgender Radiochemotherapie erfolgen. Bei metastasierten	Bellmunt et al. (2014)

Krebsentität	Therapie	Quelle(n)
	Blasenkarzinomen kommen als palliative Ansätze verschiedene Chemotherapien in Frage.	

Risikofaktoren von Krebserkrankungen

Tabelle 16: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Lunge

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Rauchen	(Parkin et al., 2005)	85% bzw. 47% aller Lungenkrebsfälle weltweit durch Rauchen (Männer bzw. Frauen)
Radon	Sun et al. (2007)	
Feinstaubexposition	Yang et al. (2016)	
Asbest	(van der Bij et al., 2013)	
Vorherige Lungenkrankheiten	(Brenner et al., 2011)	Unter anderem COPD, chronische Bronchitis und Lungenemphysem

Tabelle 17: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Brust

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Orale Kontrazeptiva	(Li et al., 2017)	Für triple-negativen Brustkrebs
Reproduktive Faktoren: Nulliparität, späte erste Geburt oder Frauen, die ihr Kind nicht durch Stillen ernähren	(Lambertini et al., 2016)	Gilt v.a. für luminale Subtypen
Postmenopausale Hormonersatztherapie aus Kombinationspräparaten	(Chlebowski et al., 2016)	Risiko abhängig von Art des Progesterons (Yang et al., 2017)
Adipositas	(Xia et al., 2014)	Für postmenopausale Frauen
Positive Familienanamnese	(Tamimi et al., 2016)	PAR: 6,2%
BRCA1- bzw. BRCA2-Genmutation	(Kuchenbaecker et al., 2017)	Erkrankungsrisiko bis zum 80. Lebensjahr 72% bzw. 69%

Tabelle 18: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Kolorektums

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Adipositas	Renehan et al. (2008)	Insbesondere für Männer und Kolon
Alkohol	Jayasekara et al. (2016)	
Konsum von rotem Fleisch	Carr et al. (2016)	Insbesondere Rinderfleisch, v.a. für Kolon; protektiver Effekt durch Ballaststoffe Aune et al. (2011)
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Colitis ulcerosa: Eaden et al. (2001) Morbus Crohn: Laukoetter et al. (2011)	Colitis ulcerosa erhöht Risiko stärker als M. Crohn; M. Crohn erhöht Risiko v.a. bei Kolonbefall (Jess et al., 2005); gleichzeitige primär sklerosierende Cholangitis erhöht das Risiko nochmal vielfach (Zheng and Jiang, 2016)
Erbliche Syndrome: z.B. Lynch-Syndrom (nicht-polypöses Kolonkarzinom-Syndrom)	Stoffel et al. (2009)	Erkrankungsrisiko bis zum 70. Lebensjahr bei Lynch-Syndrom 66% bzw. 43% (Männer bzw. Frauen)
Rauchen	Liang et al. (2009)	Für das Rektum mehr als für das Kolon

Tabelle 19: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Prostata

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Alter	Bell et al. (2015) Gann et al. (2010)	Odd Ratio = 1,7 pro Dekade laut Bell et al. (2015)
Familiäres Risiko	Hemminki (2012)	bei mehr betroffenen Verwandten 1. Grades höher
Geographische Region oder Ethnie	Rebbeck and Haas (2014)	Risiko: Afrika > Europa > Asien; Signifikanz wird diskutiert (Siemiatycki et al., 2004)

Tabelle 20: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen der Blase

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Rauchen	Freedman et al. (2011)	PAR = 50% bzw. 52% (Männer bzw. Frauen)
Karzinogenexposition am Arbeitsplatz, z.B. bei Arbeit mit Chemikalien, Farbstoffen oder Gummi	Rushton et al. (2010)	PAR = 7,1% unter Männern in Großbritannien; Karzinogene: Aromatische Amine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder chlorierte Kohlenwasserstoffe
Pioglitazon	Kermode-Scott (2012)	Veraltetes Antidiabetikum

Tabelle 21: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Pankreas

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Rauchen	Maisonneuve and Lowenfels (2015)	RR = 1,7; PAF = 11-32%
Schwerer Alkoholmissbrauch	s.o.	RR = 1,2; PAF: <9%
Positive Familienanamnese	s.o.	RR 1,8; PAF= 3-7%

Tabelle 22: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Ovars

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Reproduktives Verhalten und hormonelle Risikofaktoren: wenige Geburten/ Nulliparität, frühe Menarche und späte Menopause, fehlende Stillzeit	Sung et al. (2016), Gong et al. (2013)	orale Kontrazeptiva sind protektiv (Havrilesky et al., 2013); frühe Menarche: immer noch nicht 100% gesichert; die verschiedenen histologischen Typen haben unterschiedliche Ätiologien
Gen-Mutationen, BRCA1/2	Antoniou et al. (2003)	

Tabelle 23: wichtige Risikofaktoren des Endometriumkarzinoms

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Übergewicht	Zhang et al. (2014)	
Arterielle Hypertonie	Aune et al. (2017)	
Diabetes	Liao et al. (2014)	
Langfristige, vermehrte exo- oder endogene Östrogenexposition	Frühe Menarche: Gong et al. (2015) PCOS: Barry et al. (2014), Harris and Terry (2016) Nulliparität: Ali (2014)	Weitere Studien zum Evidenzausbau gefordert! PCOS: Polyzystisches Ovarialsyndrom
Lynch-Syndrom	(Aarnio et al., 1999)	60% kumulatives Risiko bis zur Vollendung des 70. Lebensjahres bei Familien mit Lynch-Syndrom

Tabelle 24: wichtige Risikofaktoren des malignen Melanoms der Haut

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
UV-Licht	Boniol et al. (2012) Whiteman et al. (2001)	Sonnenexposition (besonders im Kindesalter) und Sonnenbanknutzung
Gesamt zahl melanozytärer Nävi auf der Haut	Gandini et al. (2005a)	29% aller Melanome entstehen aus einem bestehenden Nävus (Pampena et al., 2017)
Heller Hauttyp	Gandini et al. (2005b)	Insbesondere Hauttyp I/II; auch: helle Augen- und Haarfarbe, hohe dichte an Sommersprossen
Positive Familienanamnese	s.o.	Gen-Varianten

Tabelle 25: wichtige Risikofaktoren von malignen Tumorerkrankungen des Magens

Risikofaktor	Quelle(n)	Kommentar
Infektion mit Helicobacter pylori	Helicobacter and Cancer Collaborative Group (2001)	Gilt nicht für Karzinome der Kardia; 65-80% der Non-Kardia-Karzinome sind auf die H. pylori-Infektion zurückzuführen
Rauchen	Ladeiras-Lopes et al. (2008)	
Gastrektomie	Lagergren et al. (2012)	Auch Magenstumpfkarzinom genannt
Atrophische Gastritis	Whiting et al. (2002)	

Krebs und Malignome – Übersicht über wichtige Arbeiten

Tabelle 26: Studien zur Untersuchung zum Auftreten von beliebigen Malignomen bei PAVK

Autor und Jahr	Patientenkollektiv	Outcome	Ergebnis
El Sakka et al. (2005)	192 Patienten mit CLI: - 62 akute (a) - 130 chronisch (b)	Prävalenz	22 von 192 (11,5%) mit Malignom: (a): 10 von 62 (16,1%) (b): 12 von 130 (9,2%) Entitäten (von 192) Lunge: 10 (5,2%) Prostata: 2 (1,0%) GI/hepatobiliär: 3 (1,6%) andere: 7 (3,6%)
Onega et al. (2015)	53.762 Patienten mit IC (hospitalisiert)	SIR (1), Überleben von	(1): Gesamt: SIR=1,46 SIR erhöht für tobacco-related

		Krebspatienten (2)	(2,30) und Hodgkin-Lymphome (2,05) non-tobacco-related: 1,03 (2): erniedrigt bei IC
Pehrsson et al. (2005)	63.921 Patienten mit AMI, AP oder IC (davon nach eigenen Berechnungen ca. 2000 mit IC)	SIR	SIR für Malignomentitäten bei IC (m/w): - alle: 1,48/1,43 - Tabak-assoziiert: 2,22/3,34 - nicht Tabak-assoziiert: 1,04*/0,91* - Magen: 1,66/2,11* - Kolon: 0,95*/1,05* - Rektum: 0,31/2,15* - Pankreas: 1,62*/2,44 - Lunge: 2,89/4,79 - Prostata: 1,15*/ (N/A) - Harnblase: 1,39*/3,39 - Melanom: 0,65*/0,56* - Ovar: (N/A) /0,54* - Corpus uteri: (N/A) /0,44* * statistisch nicht signifikant
Taute et al. (2011)	109 Patienten mit IC	(1) Inzidenz bei 104,3 Monaten follow-up (median) = 947,6 Patientenjahre (2) Todesursache bei IC	(1) hoch: 20 von 109 (2,11/100 p.y.) Pharynx/Larynx/Bronchial: 7 (0,7/100 p.y.)* Niere/Harnblase: 4 (0,4/100 p.y.)* Kolon: 3 (0,3/100 p.y.)* Brust/Ovar/Prostata: 3 (0,3/100 p.y.)* Leber: 3 (0,3/100 p.y.)* (2) kardiovaskulär > Krebs * Eigene Berechnungen p.y.: Patientenjahre
(Naschitz et al., 1987)	300 Patienten mit IC	Prävalenz innerhalb von 3,8 Jahren follow-up	15/300 mit Krebs (5%)* davon: - GI-Trackt: 8 (2,67%)* - Pankreas: 1 (0,33%)* - Magen: 2 (0,67%)* - Rektum: 3 (1%)* - Kolon: 2 (0,67%)* - Lunge: 2 (0,67%)* - ZNS: 2 (0,67%)* - Lymphom: 1 (0.33%)* - Prostata allein: 1 (0,33%)* - Prostata und Harnblase zeitgleich: 1 (0,33%)* * Eigene Berechnung 15 Patienten erhielten die Krebsdiagnose zwischen 2 Monate und 2,5 Jahren nach Aggravation einer CI 4 weitere: Krebs vor PAVK
Valentine et al. (1998)	- 99 PAVK-Patienten mit aorto-femoralen Bypass	5-Jahres-Prävalenz	PAVK: 23 von 99 Krebs (23,2%) - 8,1%* Lunge (8/99) - 3,0%* Prostata (3/99)

	- 126 mit AAA		- 2,0%* 2 Harnblase (2/99) - 1,0%* Magen (1/99) - 2,0%* Kolorektum: (2/99) - 5,1%* Kopf/Hals: (5/99) - 2,0%* Andere: (2/99) AAA: 51 von 126 (40,4%) * Eigene Berechnung AAA war unabhängiger RF in multivariater Analyse für Krebs

Tabelle 27: Studien zur Untersuchung zum Auftreten von Lungenkrebs bei PAVK

Autor und Jahr	Patientenkollektiv	Outcome	Ergebnis
Beauchamp et al. (1983)	Gefäßchirurgische Patienten (n=676) mit a) zerebrovaskulärer (n=48) b) aortoiliakaler (n=356) c) femoropoplitealer (n=272) Erkrankung - Altersschnitt: 63 - Alles rauchende Männer - follow-up 22 Monate	(1) Prävalenz/Inzidenz (2) Screening empfohlen?	(1): hoch a): 4,2% b): 3,4% c): 2,9% Häufigkeit bei OP oder nach OP (2): empfohlen für Patienten mit schwerer Atherosklerose und OP-Indikation (halbjährliches RTX, Sputumdiagnostik und körperliche Untersuchung)
Catalano et al. (2005)	771 Patienten mit - Karotisstenose (299) - irgendein AA (287) - PAVK (185 = 24%) die Aufgrund ihrer Symptomatik eine MDCTA erhielten - Alter: 68,5 Jahre - Anteil Männer: 77,7%*	Inzidenz/Prävalenz	Hoch: 2,3% unter allen Patienten; 3-6 Monate vorher negatives RTX und/oder keine klinischen Symptome einer Lungenkrankheit; 5 von 18 Lungenkarzinomen wurden bei Patienten festgestellt, die ein MDCTA der unteren Extremitäten erhielten PAVK: 5/185 Patienten = 2,7%* * Eigene Berechnung
Gawenda et al. (1996)	2214 Gefäßchirurgische Patienten: - 1711 mit PAVK (77,3%)	Prävalenz	16 von 2214 = 0,72% *Eigene Berechnung:* 12 von 1711 mit PAVK = 0,70% 4 von 503 mit AA = 0,80%

	- Anteil Männer. 63,9%* - Alter: 62,9 Jahre - 503 mit AA (22,7%)		
Shoji et al. (2013)	638 Gefäßchirurgische Patienten: - 12 mit TAA - 346 mit AAA - 2 mit AAA + TAA - 20 mit IAA (AA des Beckens) - 258 mit PAVK - retrospektiv - follow-up: 30 months - Durchschnitsalter: 72 Jahre - 85,2% Männer	Prävalenz	17 von 638 (2,7%) - 8,3%* bei TAA (1/12) - 3,2%* bei AAA (11/346) - 0%* bei AAA+TAA (0/2) - 5%* bei IAA (1/20) - 1,6%* bei PAVK (4/258) * Eigene Berechnung Rauchen war signifikant mit Lungenkrebs assoziiert

Tabelle 28: Studien zur Untersuchung von Krebs als Todesursache bei PAVK

Autor und Jahr	Gefäßkrankheit	Outcome	Ergebnis
Kobayashi et al. (2000)	IC	Todesursache bei IC	AMI, zerebrovaskulär und Krebs gleich häufig
Onega et al. (2015)	IC	Inzidenz (1), Überleben von Krebspatienten (2)	(1): Erhöht für tobacco-related und Hodgkin-Lymphome (2): erniedrigt bei IC
Rantner et al. (2017)	IC	Todesursache bei IC	Krebs > vaskulär
Taute et al. (2011)	109 Patienten mit IC	(1) Inzidenz bei 104,3 Monaten follow-up (median) = 947,6 Patientenjahre (2) Todesursache bei IC	(1) hoch: 20 von 109 (2,11/100 p.y.) Pharynx/Larynx/Bronchial: 7 Niere/Harnblase: 4 Kolon: 3 Brust/Ovar/Prostata: 3 Leber: 3 (2) kardiovaskulär > Krebs p.y.: Patientenjahre
Fiotti et al. (2003)	(a) 223 Patienten mit IC und Therapie mit	(1) Mortalität pro 100 Patientenjahre	(1) Mortalitätsrate bei PAVK höher: 3,99 vs. 2,53

	Thrombozytenaggregationshemmern (b) 446 Kontrollpatienten	(2) häufigste Todesursache (3) Häufigkeit AMI, Schlaganfall, Beinamputation	vaskulär: 1,50 vs 0,93 Krebs: 1,74 vs 0,84 Lungenkrebs: 0,83 vs 0,43 GI-Krebs: 0,4 vs 0,19 (vor allem Magen und Kolon für den Unterschied verantwortlich) (2) PAVK: Krebs > vaskulär Kontrolle: vaskulär > Krebs (3) dreimal häufiger bei PAVK
Yoshitomi et al. (1999)	173 Patienten mit IC und 100 Patienten mit CLI	Todesursache nach Behandlung	- Generell: kardiovaskulär > Krebs - Krebsmortalität am höchsten bei Patienten, die mit prosthetic vascular grafts behandelt worden.

Tabelle 29: Studien zur Untersuchung zum Auftreten von Malignomen bei diversen Gefäßerkrankungen

Autor und Jahr	Gefäßkrankheit	Krebsart	Outcome	Ergebnis
van Kruijsdijk et al. (2013)	Patienten mit mind. eine der Folgenden: - PAVK* - KHK - AAA - zerebrovaskuläre * ca. 20% der Kohorte hatte PAVK	beliebig	(1) Inzidenz bei 5,5 years follow-up (median) (2) SIR	(1) erhöht (2) SIR = 1,13 bzw. 1,48 (m bzw. w); v.a. durch smoke-related
Dreyer and Olsen (1999)	Beliebige Atherosklerose	beliebig	SIR	SIR für Tabak-assoziierten Krebs (m/w): 1,52 / 1,45 Endometriumkarzinom: SIR = 0,7 Alle anderen nicht-Tabak-assoziierten: keine Assoziation
Neugut et al. (1998)	KHK	Brust, Prostata, Kolorektum	Odd Ratio	Odd Ratio für Prostatakrebs höher als in Kontrollen; Brust und Kolorektum: keine Assoziation
Benito-Leon et al. (2015)	Symptomatische Atherosklerose		Krebsmortalität	

Dreyer et al. (2003)	Beliebige Atherosklerose (in peripheren, zentralen, hirn- und herzversorgende Arterien)	Lunge und andere	RR nach multivariater Analyse	- Lungenkrebs RR = 3,26 für Frauen; nicht erhöht für Männer; - Andere Tabak-assoziierten für beide Geschlecht nicht assoziiert - nicht-Tabak-assoziierte ebenfalls nicht assoziiert
Erichsen et al. (2013)	AMI und Schlaganfall	Kolorektum	Inzidenz	Nur im ersten Jahr nach Ereignis erhöht: SIR = 1,85 (AMI) SIR =1,42 (Schlaganfall)
Blochle et al. (2008)	1096 Patienten mit AAA retrospektiv	Lunge	Prävalenz	6,8% Lungenkrebs in AAA (75/1096) - 16 AAA vor Lungenkrebs (43 Monate bis Diagnose) - 52 Diagnosen zeitgleich - 7 AAA nach Lungenkrebs
Truijers et al. (2009)	Case-Report: 26 Patienten mit AAA	irgendeine	Prävalenz	Inzidentell bei PET-CT zur OP-Planung: 23,1% mit Krebs (6/26) - Lunge: 5 - Endometrium: 1 nicht durch vorheriges Röntgen-Thorax oder CT-Abdomen aufgefallen!
Yamamoto et al. (2007)	492 chirurgische Patienten: -2 48 mit AAA - 244 PAVK (in Japan)	Kolorektum	Prävalenz	1,5% (Vergleichswert in Japan: 0,4%)
Budczies et al. (2014)	Arteriosklerose	irgendeine	Odd Ratio für verschiedene Atherosklerosegrade je nach Krebsentität	- Nicht-Tabak-assoziierte Krebsentitäten: inverse Assoziation zu Atherosklerose! - Tabak-assoziierte Krebsentitäten: keine Assoziation
Nicolajsen et al. (2015)	Akute Extremitätenischämie	irgendeine	Prävalenz bei bis zu 26 Jahren follow-up	Hoch: 30,4%

ICD-10-Klassifikationen

Tabelle 30: PAVK-Klassifikation nach ICD-10-GM zwischen 2015 und 2016

ICD-10-Code	Definition
I70.2-	Atherosklerose der Extremitätenarterien (auch inkl. Atherosklerotische Gangrän und Mönckeberg-Mediasklerose)
I70.20	Becken-Bein-Typ, ohne Beschwerden (Stadium I nach Fontaine)
I70.21	Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz, Gehstrecke 200 m und mehr (Stadium IIa nach Fontaine)
I70.22	Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz, Gehstrecke weniger als 200 m (Stadium IIb nach Fontaine)
I70.23	Becken-Bein-Typ, mit Ruheschmerz (Stadium III nach Fontaine)
I70.24	Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration (Stadium IV nach Fontaine mit Ulzeration); Gewebedefekt begrenz auf Haut und Unterhaut
I70.25	Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän (Stadium IV nach Fontaine mit Gangrän)
I70.26	Extremitätenarterien: Schulter-Arm-Typ, alle Stadien
I70.29	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Sonstige und nicht näher bezeichnet

Tabelle 31: PAVK-Klassifikation nach ICD-10-GM zwischen 2008 und 2014

ICD-10-Code	Definition
I70.2-	Atherosklerose der Extremitätenarterien (auch inkl. Atherosklerotische Gangrän und Mönckeberg-Mediasklerose)
I70.20	Sonstige und nicht näher bezeichnet; Gehstrecke 200 m und mehr
I70.21	Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz; Gehstrecke weniger als 200 m
I70.22	Becken-Bein-Typ, mit Ruheschmerzen
I70.23	Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration
I70.24	Becken-Bein-Typ, mit Gangrän
I70.25	Schulter-Arm-Typ, alle Stadien

Ergebnisse

Altersstruktur und Geschlechtsverteilung in der PAVK-Kohorte

Tabelle 32: Anzahl der Versicherten je Altersgruppe in der PAVK-Kohorte

Altersgruppe	Anzahl	Prozent
40-44	689	0,7
45-49	2118	2,2
50-54	4849	5,0
55-59	8392	8,7
60-64	10862	11,3
65-69	13269	13,7
70-74	15524	16,1
75-79	14869	15,4
80-84	12111	12,5
85+	13845	14,3
Alle	96528	100

Tabelle 33: Anzahl der Versicherten je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte

Weibliche Versicherte			Männliche Versicherte		
Altersgruppe	Anzahl	Prozent	Altersgruppe	Anzahl	Prozent
40-44	266	0,6	40-44	423	0,8
45-49	767	1,7	45-49	1351	2,6
50-54	1494	3,3	50-54	3355	6,6
55-59	2608	5,7	55-59	5784	11,3
60-64	3714	8,2	60-64	7148	14,0
65-69	5209	11,5	65-69	8060	15,8
70-74	6819	15,0	70-74	8705	17,0
75-79	7387	16,3	75-79	7482	14,6
80-84	7043	15,5	80-84	5068	9,9
85+	10073	22,2	85+	3772	7,4
Alle	45380	100	Alle	51148	100

Verteilung der Fontaine-Stadien

Tabelle 34: Anzahl der Versicherten je Fontaine-Stadium in der PAVK-Kohorte

Fontaine-Stadium	Anzahl	Prozent
Fontaine II	42536	44,1
Fontaine III	12955	13,4
Fontaine IV	41037	42,5
Alle	96528	100,0

Altersstruktur und Geschlechtsverteilung nach Fontaine-Stadium

Tabelle 35: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium II je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte

Weibliche Versicherte			Männliche Versicherte		
Altersgruppe	**Anzahl**	**Prozent**	**Altersgruppe**	**Anzahl**	**Prozent**
40-44	128	0,7	40-44	211	0,9
45-49	450	2,4	45-49	763	3,2
50-54	913	4,9	50-54	1984	8,3
55-59	1586	8,5	55-59	3416	14,3
60-64	2288	12,3	60-64	3884	16,3
65-69	2872	15,4	65-69	4141	17,3
70-74	3514	18,8	70-74	4165	17,4
75-79	3215	17,2	75-79	3106	13,0
80-84	2167	11,6	80-84	1557	6,5
85+	1527	8,2	85+	649	2,7
Alle	18660	100,0	Alle	23876	100,0

Tabelle 36: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium III je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte

Weibliche Versicherte			Männliche Versicherte		
Altersgruppe	**Anzahl**	**Prozent**	**Altersgruppe**	**Anzahl**	**Prozent**
40-44	48	0,7	40-44	65	1,1
45-49	128	1,9	45-49	177	2,9
50-54	243	3,6	50-54	482	7,8
55-59	388	5,7	55-59	745	12,1
60-64	509	7,5	60-64	863	14,0
65-69	827	12,2	65-69	985	16,0
70-74	1013	14,9	70-74	1011	16,4
75-79	1068	15,7	75-79	813	13,2
80-84	1050	15,4	80-84	567	9,2
85+	1527	22,5	85+	446	7,2
Alle	6801	100,0	Alle	6154	100,0

Tabelle 37: Anzahl der Versicherten im Fontaine-Stadium IV je Altersgruppe nach Geschlecht in der PAVK-Kohorte

Weibliche Versicherte			Männliche Versicherte		
Altersgruppe	**Anzahl**	**Prozent**	**Altersgruppe**	**Anzahl**	**Prozent**
40-44	90	0,5	40-44	147	0,7
45-49	189	0,9	45-49	411	1,9
50-54	338	1,7	50-54	889	4,2
55-59	634	3,2	55-59	1623	7,7
60-64	917	4,6	60-64	2401	11,4
65-69	1510	7,6	65-69	2934	13,9
70-74	2292	11,5	70-74	3529	16,7
75-79	3104	15,6	75-79	3563	16,9
80-84	3826	19,2	80-84	2944	13,9
85+	7019	35,2	85+	2677	12,7
Alle	19919	100,0	Alle	21118	100,0

Anzahl der Krebserkrankungen in der PAVK-Kohorte nach Altersgruppe und Geschlecht getrennt

Tabelle 38: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen in der PAVK-Kohorte nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Magen	Uterus
w	40-44	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0
m	40-44	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0
w	45-49	10	2	2	9	0	1	1	0	1	2
m	45-49	0	6	2	19	0	0	2	3	3	0
w	50-54	12	4	5	34	1	3	2	0	3	4
m	50-54	0	22	13	81	3	0	9	14	13	0
w	55-59	34	9	20	69	0	7	10	0	7	8
m	55-59	0	58	64	183	9	0	31	52	14	0
w	60-64	66	20	40	140	4	6	15	0	4	7
m	60-64	3	95	97	249	9	0	29	110	31	0
w	65-69	94	34	69	177	8	14	31	0	15	22
m	65-69	1	146	148	344	12	0	42	166	43	0
w	70-74	118	42	97	164	7	25	31	0	21	14
m	70-74	3	172	146	339	38	0	62	213	62	0
w	75-79	97	36	82	96	14	12	26	0	16	13
m	75-79	0	139	149	176	26	0	27	153	33	0
w	80-84	93	30	76	54	20	13	22	0	9	22
m	80-84	2	100	57	92	14	0	17	131	21	0
w	85+	60	26	85	27	16	12	29	0	11	12
m	85+	2	41	31	20	6	0	11	65	11	0

Anzahl der Krebserkrankungen je Fontaine-Stadium nach Altersgruppe und Geschlecht getrennt

Tabelle 39: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen bei Versicherten mit Fontaine-Stadium II nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Magen	Uterus
w	40-44	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
m	40-44	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
w	45-49	7	0	0	5	0	0	0	0	0	0
m	45-49	0	3	1	15	0	0	0	1	2	0
w	50-54	7	4	1	20	2	1	3	2	0	2
m	50-54	0	13	8	47	10	1	0	6	10	0
w	55-59	22	7	10	44	2	0	3	6	0	3
m	55-59	0	33	39	123	9	5	0	18	37	0
w	60-64	31	11	23	87	1	2	2	11	0	3
m	60-64	1	57	47	147	14	6	0	12	68	0
w	65-69	57	21	24	110	8	4	8	25	0	8
m	65-69	0	85	82	210	25	5	0	30	99	0
w	70-74	67	25	37	102	9	2	14	14	0	8
m	70-74	2	88	76	207	32	13	0	31	126	0
w	75-79	47	16	36	46	7	6	6	12	0	5
m	75-79	0	72	62	101	19	16	0	13	90	0
w	80-84	38	9	26	26	4	9	7	8	0	8
m	80-84	0	44	20	49	9	5	0	3	54	0
w	85+	16	10	24	7	3	5	1	6	0	5
m	85+	1	10	10	5	2	2	0	6	15	0

Tabelle 40: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen bei Versicherten mit Fontaine-Stadium III nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Magen	Uterus
w	40-44	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
m	40-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
w	45-49	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
m	45-49	0	1	1	3	2	0	0	0	0	0
w	50-54	1	0	1	8	0	0	0	0	0	1
m	50-54	0	2	1	14	2	0	0	3	3	0
w	55-59	8	0	5	17	3	0	2	3	0	0
m	55-59	0	13	9	27	2	2	0	3	6	0
w	60-64	13	4	4	31	0	0	1	0	0	0
m	60-64	0	12	16	35	5	0	0	4	21	0
w	65-69	18	7	19	35	3	3	2	1	0	3
m	65-69	0	21	16	43	8	2	0	4	20	0
w	70-74	13	7	19	29	1	2	6	7	0	2
m	70-74	1	26	13	49	10	7	0	8	29	0
w	75-79	15	6	11	16	3	1	4	7	0	3
m	75-79	0	20	31	30	7	3	0	4	13	0
w	80-84	15	6	14	6	1	1	3	4	0	3
m	80-84	1	15	7	12	3	1	0	5	18	0
w	85+	12	5	21	7	2	1	2	8	0	3
m	85+	0	13	6	2	4	0	0	1	9	0

Tabelle 41: Anzahl der aufgetretenen Krebserkrankungen bei Versicherten mit Fontaine-Stadium IV nach Entität, Geschlecht und Altersgruppe

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Magen	Uterus
w	40-44	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
m	40-44	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
w	45-49	2	2	2	4	1	0	1	0	0	2
m	45-49	0	2	0	1	1	0	0	1	1	0
w	50-54	4	0	3	6	1	0	0	0	0	1
m	50-54	0	7	4	20	1	2	0	0	1	0
w	55-59	4	2	5	8	2	0	2	1	0	5
m	55-59	0	12	16	33	3	2	0	10	9	0
w	60-64	22	5	13	22	3	2	3	4	0	4
m	60-64	2	26	34	67	12	3	0	13	21	0
w	65-69	19	6	26	32	4	1	4	5	0	11
m	65-69	1	40	50	91	10	5	0	8	47	0
w	70-74	38	10	41	33	11	3	5	10	0	4
m	70-74	0	58	57	83	20	18	0	23	58	0
w	75-79	35	14	35	34	6	7	2	7	0	5
m	75-79	0	47	56	45	7	7	0	10	50	0
w	80-84	40	15	36	22	4	10	3	10	0	11
m	80-84	1	41	30	31	9	8	0	9	59	0
w	85+	32	11	40	13	6	10	9	15	0	4
m	85+	1	18	15	13	5	4	0	4	41	0

Beobachtungszeiträume in Personenjahren der einzelnen Fontaine-Stadien

Tabelle 42: Beobachtungszeiträume in Personenjahren (gerundet) je Geschlecht, Altersgruppe und Krebsentität bei Versicherten im Fontaine-Stadium II

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
w	40-44	773	773	773	771	773	773	773	773	773	773
m	40-44	1282	1282	1282	1281	1282	1282	1282	1282	1276	1282
w	45-49	2542	2571	2571	2558	2571	2571	2571	2571	2571	2571
m	45-49	4465	4452	4462	4448	4465	4465	4465	4464	4458	4465
w	50-54	4871	4887	4894	4866	4898	4894	4891	4898	4899	4889
m	50-54	10764	10718	10740	10720	10746	10764	10764	10759	10737	10764
w	55-59	8303	8368	8351	8308	8387	8390	8385	8387	8390	8383
m	55-59	17858	17759	17744	17696	17838	17850	17858	17842	17726	17858
w	60-64	11558	11620	11598	11517	11665	11661	11662	11648	11667	11662
m	60-64	19451	19258	19327	19238	19433	19435	19453	19450	19220	19453
w	65-69	14805	14972	14950	14916	15018	15021	15030	15002	15035	15019
m	65-69	21120	20851	20890	20792	21081	21102	21120	21095	20756	21120
w	70-74	17482	17608	17580	17531	17669	17679	17658	17674	17684	17653
m	70-74	20401	20108	20200	20137	20352	20370	20403	20388	19963	20403
w	75-79	13913	13999	13964	14001	14037	14030	14038	14040	14044	14029
m	75-79	13318	13095	13128	13214	13283	13271	13318	13310	13095	13318
w	80-84	9627	9707	9664	9706	9718	9706	9717	9728	9731	9706
m	80-84	6174	6061	6142	6141	6160	6163	6174	6173	6072	6174
w	85+	5423	5445	5400	5452	5453	5447	5460	5457	5460	5438
m	85+	2122	2105	2109	2122	2120	2119	2123	2123	2094	2123

Tabelle 43: Beobachtungszeiträume in Personenjahren (gerundet) je Altersgruppe, Geschlecht und Krebsentität bei Versicherten im Fontaine-Stadium III

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
w	40-44	266	270	270	270	270	270	270	270	270	270
m	40-44	413	413	413	413	413	413	413	413	413	413
w	45-49	728	732	732	732	732	732	732	732	732	732
m	45-49	1075	1072	1070	1075	1072	1075	1075	1075	1075	1075
w	50-54	1439	1444	1444	1431	1444	1444	1444	1444	1444	1439
m	50-54	2807	2798	2806	2782	2805	2807	2807	2801	2800	2807
w	55-59	2074	2112	2093	2090	2109	2112	2109	2110	2112	2112
m	55-59	4147	4103	4125	4105	4146	4141	4147	4145	4126	4147
w	60-64	2698	2724	2722	2688	2734	2734	2733	2734	2734	2734
m	60-64	4556	4528	4515	4512	4549	4556	4556	4555	4485	4556
w	65-69	4554	4600	4570	4554	4625	4621	4629	4626	4629	4615
m	65-69	5282	5216	5237	5227	5275	5279	5282	5281	5219	5282
w	70-74	5164	5166	5131	5139	5182	5176	5175	5175	5184	5175
m	70-74	4961	4900	4936	4907	4950	4955	4968	4959	4897	4968
w	75-79	4597	4602	4601	4612	4618	4620	4622	4621	4625	4621
m	75-79	3328	3244	3256	3294	3310	3322	3328	3326	3291	3328
w	80-84	3923	3946	3943	3948	3953	3956	3954	3956	3958	3951
m	80-84	1815	1786	1809	1807	1813	1817	1817	1817	1802	1817
w	85+	3769	3774	3759	3778	3786	3778	3785	3785	3786	3785
m	85+	1021	993	1007	1020	1020	1021	1021	1020	1008	1021

Tabelle 44: Beobachtungszeiträume in Personenjahren (gerundet) je Altersgruppe, Geschlecht und Krebsentität bei Versicherten im Fontaine-Stadium IV

Geschlecht	Altersgruppe	Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
w	40-44	478	481	481	481	481	481	481	481	481	481
m	40-44	840	840	840	840	840	835	840	840	840	840
w	45-49	1053	1056	1055	1060	1054	1063	1063	1063	1063	1060
m	45-49	2200	2195	2200	2198	2200	2200	2200	2197	2199	2200
w	50-54	1602	1615	1612	1610	1613	1615	1615	1615	1615	1614
m	50-54	4409	4386	4404	4375	4408	4393	4409	4409	4407	4409
w	55-59	3004	3003	2998	2992	3004	3007	3007	3007	3007	2993
m	55-59	7958	7909	7926	7915	7955	7952	7958	7956	7930	7958
w	60-64	4099	4139	4130	4130	4158	4161	4158	4160	4162	4152
m	60-64	10937	10896	10842	10858	10933	10944	10949	10940	10887	10949
w	65-69	6392	6440	6398	6426	6447	6450	6450	6448	6451	6411
m	65-69	12230	12091	12098	12134	12217	12217	12230	12229	12094	12230
w	70-74	9365	9459	9381	9457	9463	9473	9482	9471	9486	9478
m	70-74	13376	13244	13258	13287	13348	13332	13376	13357	13246	13376
w	75-79	10002	10065	10042	10048	10082	10077	10081	10082	10085	10084
m	75-79	10771	10675	10640	10741	10762	10761	10771	10769	10669	10771
w	80-84	10723	10774	10737	10795	10792	10790	10801	10801	10804	10768
m	80-84	7025	6959	6966	7010	7014	7010	7025	7022	6931	7025
w	85+	12908	12935	12896	12935	12939	12925	12932	12938	12947	12939
m	85+	4369	4344	4361	4368	4368	4369	4373	4373	4302	4373

SIRs der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte

Tabelle 45: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich der PAVK-Kohorte mit der RKI-Vergleichsgruppe

Geschlecht		Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
Frauen	SIR	0,95	3,78	1,43	4,05	1,09	0,91	1,23	1,50		0,93
	SIR_min	0,88	3,28	1,31	3,77	0,87	0,71	0,99	1,28		0,76
	SIR_max	1,03	4,34	1,57	4,35	1,34	1,15	1,50	1,75		1,12
Männer	SIR	1,16	4,35	1,40	2,82	1,64	0,86		1,73	0,87	
	SIR_min	0,58	4,05	1,30	2,67	1,43	0,71		1,52	0,82	
	SIR_max	2,07	4,66	1,51	2,96	1,86	1,03		1,97	0,93	
Beide	SIR	0,95	4,22	1,41	3,14	1,44	0,88	1,23	1,63	0,87	0,93
	SIR_min	0,88	3,96	1,33	3,01	1,28	0,75	0,99	1,47	0,82	0,76
	SIR_max	1,03	4,49	1,50	3,27	1,61	1,01	1,50	1,80	0,93	1,12

SIRs der Krebsentitäten in der PAVK-Kohorte nach Fontaine-Stadium

Tabelle 46: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich von Versicherten mit Fontaine-Stadium II mit der RKI-Vergleichsgruppe

Geschlecht		Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
Frauen	SIR	0,96	4,50	1,25	4,76	1,04	0,77	1,23	1,71		0,76
	SIR_min	0,86	3,68	1,07	4,33	0,73	0,51	0,90	1,36		0,55
	SIR_max	1,08	5,46	1,44	5,22	1,44	1,10	1,64	2,11		1,03
Männer	SIR	0,85	4,70	1,38	3,34	1,74	0,76		1,81	0,95	
	SIR_min	0,23	4,25	1,24	3,12	1,44	0,57		1,50	0,87	
	SIR_max	2,18	5,18	1,53	3,56	2,07	0,99		2,16	1,04	
Beide	SIR	0,96	4,66	1,33	3,70	1,50	0,76	1,23	1,76	0,95	0,76
	SIR_min	0,85	4,26	1,22	3,51	1,28	0,60	0,90	1,53	0,87	0,55
	SIR_max	1,08	5,08	1,45	3,91	1,76	0,94	1,64	2,02	1,04	1,03

Tabelle 47: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich von Versicherten mit Fontaine-Stadium III mit der RKI-Vergleichsgruppe

Geschlecht		Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
Frauen	SIR	0,96	3,97	1,72	4,79	0,99	0,63	1,59	1,70		0,82
	SIR_min	0,78	2,76	1,39	4,06	0,52	0,27	0,97	1,15		0,46
	SIR_max	1,17	5,52	2,11	5,63	1,69	1,24	2,46	2,41		1,35
Männer	SIR	1,62	5,36	1,53	3,10	2,36	0,84		1,86	0,88	
	SIR_min	0,18	4,45	1,25	2,70	1,71	0,47		1,27	0,73	
	SIR_max	5,86	6,39	1,87	3,55	3,18	1,38		2,63	1,05	
Beide	SIR	0,97	4,97	1,62	3,63	1,78	0,75	1,59	1,78	0,88	0,82
	SIR_min	0,78	4,23	1,40	3,26	1,35	0,48	0,97	1,37	0,73	0,46
	SIR_max	1,18	5,81	1,86	4,02	2,32	1,13	2,46	2,27	1,05	1,35

Tabelle 48: SIRs der Krebsentitäten inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) für beide Geschlechter beim Vergleich von Versicherten mit Fontaine-Stadium IV mit der RKI-Vergleichsgruppe

Geschlecht		Krebsentität									
		Brust	Harnblase	Kolorektum	Lunge	Magen	Melanom	Ovar	Pankreas	Prostata	Uterus
Frauen	SIR	0,93	2,96	1,51	2,67	1,18	1,23	1,06	1,19		1,21
	SIR_min	0,81	2,28	1,31	2,29	0,84	0,85	0,71	0,89		0,89
	SIR_max	1,07	3,77	1,74	3,10	1,62	1,73	1,52	1,56		1,62
Männer	SIR	1,39	3,58	1,38	1,98	1,27	1,01		1,59	0,75	
	SIR_min	0,45	3,15	1,22	1,79	0,98	0,75		1,25	0,67	
	SIR_max	3,25	4,06	1,56	2,19	1,61	1,33		1,98	0,85	
Beide	SIR	0,94	3,43	1,44	2,15	1,23	1,09	1,06	1,40	0,75	1,21
	SIR_min	0,82	3,07	1,31	1,98	1,01	0,87	0,71	1,17	0,67	0,89
	SIR_max	1,08	3,84	1,57	2,34	1,49	1,35	1,52	1,66	0,85	1,62

7. Literaturverzeichnis

AARNIO, M., SANKILA, R., PUKKALA, E., SALOVAARA, R., AALTONEN, L. A., DE LA CHAPELLE, A., PELTOMAKI, P., MECKLIN, J. P. & JARVINEN, H. J. 1999. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer,* 81**,** 214-8.

ABOYANS, V., RICCO, J. B., BARTELINK, M. E. L., BJORCK, M., BRODMANN, M., COHNERT, T., COLLET, J. P., CZERNY, M., DE CARLO, M., DEBUS, S., ESPINOLA-KLEIN, C., KAHAN, T., KOWNATOR, S., MAZZOLAI, L., NAYLOR, A. R., ROFFI, M., ROTHER, J., SPRYNGER, M., TENDERA, M., TEPE, G., VENERMO, M., VLACHOPOULOS, C. & DESORMAIS, I. 2017. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*.

AIGNER, K. R., STEPHENS, F. O., ALLEN-MERSH, T., HORTOBAGYI, G., KHAYAT, D., PICKSLEY, S. M., SUGARBAKER, P., TAGUCHI, T. & THOMPSON, J. F. 2016. Was ist eine maligne Erkrankung? *In:* AIGNER, K. R. & STEPHENS, F. O. (eds.) *Onkologie Basiswissen.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

AIHARA, H., SOGA, Y., MII, S., OKAZAKI, J., YAMAOKA, T., KAMOI, D., SHINTANI, Y. & ISHIKAWA, T. 2014. Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease. *Circ J,* 78**,** 457-64.

ALI, A. T. 2014. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer,* 24**,** 384-93.

AMDUR, R. L., ASHBY, B., NEVILLE, R., TUNSTALL, A., NGUYEN, B. N. & SIDAWY, A. 2016. The effect of congestive heart failure on perioperative outcomes in patients undergoing lower extremity revascularization. *J Vasc Surg,* 63**,** 1289-95.

ANAND, R. G., VENTURA, H. O. & MEHRA, M. R. 2007. Is heart failure more prevalent in patients with peripheral arterial disease? A meta-analysis. *Congest Heart Fail,* 13**,** 319-22.

ANTONIOU, A., PHAROAH, P. D., NAROD, S., RISCH, H. A., EYFJORD, J. E., HOPPER, J. L., LOMAN, N., OLSSON, H., JOHANNSSON, O., BORG, A., PASINI, B., RADICE, P., MANOUKIAN, S., ECCLES, D. M., TANG, N., OLAH, E., ANTON-CULVER, H., WARNER, E., LUBINSKI, J., GRONWALD, J., GORSKI, B., TULINIUS, H., THORLACIUS, S., EEROLA, H., NEVANLINNA, H., SYRJAKOSKI, K., KALLIONIEMI, O. P., THOMPSON, D., EVANS, C., PETO, J., LALLOO, F., EVANS, D. G. & EASTON, D. F. 2003. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series

unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet,* 72**,** 1117-30.
AUNE, D., CHAN, D. S., LAU, R., VIEIRA, R., GREENWOOD, D. C., KAMPMAN, E. & NORAT, T. 2011. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ,* 343**,** d6617.
AUNE, D., SEN, A. & VATTEN, L. J. 2017. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep,* 7**,** 44808.
BARRY, J. A., AZIZIA, M. M. & HARDIMAN, P. J. 2014. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update,* 20**,** 748-58.
BEAUCHAMP, G., LASSONDE, J., LAURENDEAU, F. & LEVEILLE, A. 1983. Lung cancer and peripheral vascular surgery. *Can J Surg,* 26**,** 472-4.
BEKS, P. J., MACKAAY, A. J., DE NEELING, J. N., DE VRIES, H., BOUTER, L. M. & HEINE, R. J. 1995. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia,* 38**,** 86-96.
BELL, K. J., DEL MAR, C., WRIGHT, G., DICKINSON, J. & GLASZIOU, P. 2015. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer,* 137**,** 1749-57.
BELLMUNT, J., ORSOLA, A., LEOW, J. J., WIEGEL, T., DE SANTIS, M. & HORWICH, A. 2014. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 25 Suppl 3**,** iii40-8.
BENITO-LEON, J., ALEJA, J. G., MARTINEZ-SALIO, A., LOUIS, E. D., LICHTMAN, J. H. & BERMEJO-PAREJA, F. 2015. Symptomatic Atherosclerotic Disease and Decreased Risk of Cancer-Specific Mortality: A Prospective, Population-Based Study (NEDICES). *Medicine (Baltimore),* 94**,** e1287.
BLOCHLE, R., LALL, P., CHERR, G. S., HARRIS, L. M., DRYJSKI, M. L., HSU, H. K. & DOSLUOGLU, H. H. 2008. Management of patients with concomitant lung cancer and abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg,* 196**,** 697-702.
BONIOL, M., AUTIER, P., BOYLE, P. & GANDINI, S. 2012. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *Bmj,* 345**,** e4757.
BRAND, K., PAGE, S., ROGLER, G., BARTSCH, A., BRANDL, R., KNUECHEL, R., PAGE, M., KALTSCHMIDT, C., BAEUERLE, P. A. & NEUMEIER, D. 1996. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest,* 97**,** 1715-22.
BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*.
BRENNER, D. R., MCLAUGHLIN, J. R. & HUNG, R. J. 2011. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 6**,** e17479.
BRESLOW, N. E. & DAY, N. E. 1987. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ***,** 1-406.

BUDCZIES, J., VON WINTERFELD, M., KLAUSCHEN, F., KIMMRITZ, A. C., DANIEL, J. M., WARTH, A., ENDRIS, V., DENKERT, C., PFEIFFER, H., WEICHERT, W., DIETEL, M., WITTSCHIEBER, D. & STENZINGER, A. 2014. Comprehensive analysis of clinico-pathological data reveals heterogeneous relations between atherosclerosis and cancer. *J Clin Pathol,* 67**,** 482-90.

BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2019. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-November 2019* [Online]. Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_November_2019.pdf [Accessed 06.12.2019].

BYRNE, M. M., WEISSFELD, J. & ROBERTS, M. S. 2008. Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening. *Med Decis Making,* 28**,** 917-25.

CARR, P. R., WALTER, V., BRENNER, H. & HOFFMEISTER, M. 2016. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer,* 138**,** 293-302.

CATALANO, C., NAPOLI, A., NARDIS, P. G., FRAIOLI, F. & PASSARIELLO, R. 2005. Incidental finding of lung cancer in patients studied by MDCT for atherosclerotic disease. *Eur Radiol,* 15**,** 2031-3.

CHLEBOWSKI, R. T., ANDERSON, G. L., ARAGAKI, A. K. & PRENTICE, R. 2016. Breast Cancer and Menopausal Hormone Therapy by Race/Ethnicity and Body Mass Index. *J Natl Cancer Inst,* 108.

CHO, S. W., KIM, B. G., KIM, D. H., KIM, B. O., BYUN, Y. S., RHEE, K. J., LEE, B. K. & GOH, C. W. 2015. Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. *Int Heart J,* 56**,** 209-12.

COLOMBO, N., PRETI, E., LANDONI, F., CARINELLI, S., COLOMBO, A., MARINI, C. & SESSA, C. 2013. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 24 Suppl 6**,** vi33-8.

COOL, R. M., HERRINGTON, J. D. & WONG, L. 2002. Recurrent peripheral arterial thrombosis induced by cisplatin and etoposide. *Pharmacotherapy,* 22**,** 1200-4.

COWIE, M. R., WOOD, D. A., COATS, A. J., THOMPSON, S. G., POOLE-WILSON, P. A., SURESH, V. & SUTTON, G. C. 1999. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J,* 20**,** 421-8.

CRIQUI, M. H. & ABOYANS, V. 2015. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res,* 116**,** 1509-26.

CRIQUI, M. H., DENENBERG, J. O., BIRD, C. E., FRONEK, A., KLAUBER, M. R. & LANGER, R. D. 1996. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. *Vasc Med,* 1**,** 65-71.

CRIQUI, M. H., LANGER, R. D., FRONEK, A., FEIGELSON, H. S., KLAUBER, M. R., MCCANN, T. J. & BROWNER, D. 1992. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med,* 326**,** 381-6.

CZAYKOWSKI, P. M., MOORE, M. J. & TANNOCK, I. F. 1998. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol,* 160**,** 2021-4.
CZWIKLA, J., DOMHOFF, D. & GIERSIEPEN, K. 2016. [ICD coding quality for outpatient cancer diagnoses in SHI claims data]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes,* 118-119**,** 48-55.
DEBUS, E. S. & BALZER, K. 2012. Indikationsstellung und Operationsvorbereitung. *In:* DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. 2012a. Pathogenese und klinische Grundlagen. *In:* DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. 2012b. Vaskuläre Untersuchungsmethoden. *In:* DEBUS, E. S. & GROSS-FENGELS, W. (eds.) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
DEMIERRE, M. F., HIGGINS, P. D., GRUBER, S. B., HAWK, E. & LIPPMAN, S. M. 2005. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer,* 5**,** 930-42.
DIEHM, C., SCHUSTER, A., ALLENBERG, J. R., DARIUS, H., HABERL, R., LANGE, S., PITTROW, D., VON STRITZKY, B., TEPOHL, G. & TRAMPISCH, H. J. 2004. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis,* 172**,** 95-105.
DREYER, L. & OLSEN, J. H. 1999. Risk for non-smoking-related cancer in atherosclerotic patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 8**,** 915-8.
DREYER, L., PRESCOTT, E. & GYNTELBERG, F. 2003. Association between atherosclerosis and female lung cancer--a Danish cohort study. *Lung Cancer,* 42**,** 247-54.
DUCREUX, M., CUHNA, A. S., CARAMELLA, C., HOLLEBECQUE, A., BURTIN, P., GOERE, D., SEUFFERLEIN, T., HAUSTERMANS, K., VAN LAETHEM, J. L., CONROY, T. & ARNOLD, D. 2015. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 26 Suppl 5**,** v56-68.
DUMMER, R., HAUSCHILD, A., LINDENBLATT, N., PENTHEROUDAKIS, G. & KEILHOLZ, U. 2015. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 26 Suppl 5**,** v126-32.
EADEN, J. A., ABRAMS, K. R. & MAYBERRY, J. F. 2001. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut,* 48**,** 526-35.
EIGENTLER, T. & GARBE, C. 2010. Malignes Melanom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
EL SAKKA, K., GAMBHIR, R. P., HALAWA, M., CHONG, P. & RASHID, H. 2005. Association of malignant disease with critical leg ischaemia. *Br J Surg,* 92**,** 1498-501.
ERICHSEN, R., SVAERKE, C., SORENSEN, H. T., SANDLER, R. S. & BARON, J. A. 2013. Risk of colorectal cancer in patients with acute myocardial infarction and stroke: a nationwide cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 22**,** 1994-9.

FIOTTI, N., ALTAMURA, N., CAPPELLI, C., SCHILLAN, M., GUARNIERI, G. & GIANSANTE, C. 2003. Long term prognosis in patients with peripheral arterial disease treated with antiplatelet agents. *Eur J Vasc Endovasc Surg,* 26**,** 374-80.

FOLKMAN, J. 2002. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol,* 29**,** 15-8.

FOWKES, F. G., HOUSLEY, E., CAWOOD, E. H., MACINTYRE, C. C., RUCKLEY, C. V. & PRESCOTT, R. J. 1991. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol,* 20**,** 384-92.

FOWKES, F. G., RUDAN, D., RUDAN, I., ABOYANS, V., DENENBERG, J. O., MCDERMOTT, M. M., NORMAN, P. E., SAMPSON, U. K., WILLIAMS, L. J., MENSAH, G. A. & CRIQUI, M. H. 2013. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet,* 382**,** 1329-40.

FREEDMAN, N. D., SILVERMAN, D. T., HOLLENBECK, A. R., SCHATZKIN, A. & ABNET, C. C. 2011. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama,* 306**,** 737-45.

FROEHLICH, J. B., MUKHERJEE, D., AVEZUM, A., BUDAJ, A., KLINE-ROGERS, E. M., LOPEZ-SENDON, J., ALLEGRONE, J., EAGLE, K. A., MEHTA, R. H. & GOLDBERG, R. J. 2006. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J,* 151**,** 1123-8.

FRUH, M., DE RUYSSCHER, D., POPAT, S., CRINO, L., PETERS, S. & FELIP, E. 2013. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 24 Suppl 6**,** vi99-105.

GANDINI, S., PUNTONI, M., HECKMAN-STODDARD, B. M., DUNN, B. K., FORD, L., DECENSI, A. & SZABO, E. 2014. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res (Phila),* 7**,** 867-85.

GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., ABENI, D., BOYLE, P. & MELCHI, C. F. 2005a. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer,* 41**,** 28-44.

GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., ZANETTI, R., MASINI, C., BOYLE, P. & MELCHI, C. F. 2005b. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer,* 41**,** 2040-59.

GANN, P. H., FOUGHT, A., DEATON, R., CATALONA, W. J. & VONESH, E. 2010. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable longitudinal approach. *J Clin Oncol,* 28**,** 1714-20.

GANSEL, M. 2018. Gemeinsame Risikofaktoren von Krebserkrankungen und peripheren arteriellen Verschlusserkrankungen (PAVK). *In Press*.

GARDNER, A. W., PARKER, D. E., MONTGOMERY, P. S., SOSNOWSKA, D., CASANEGRA, A. I., UNGVARI, Z., CSISZAR, A. & SONNTAG, W. E. 2015. Endothelial Cell Inflammation and Antioxidant Capacity are Associated With Exercise Performance and Microcirculation in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Angiology,* 66**,** 867-74.

GAWENDA, M., ADILI, F., WALTER, M., ERASMI, H. & HEINDEL, W. 1996. The prevalence of lung cancer in vascular surgery patients. *Thorac Cardiovasc Surg,* 44**,** 304-7.

GERHARD-HERMAN, M. D., GORNIK, H. L., BARRETT, C., BARSHES, N. R., CORRIERE, M. A., DRACHMAN, D. E., FLEISHER, L. A., FOWKES, F. G., HAMBURG, N. M., KINLAY, S., LOOKSTEIN, R., MISRA, S., MUREEBE, L., OLIN, J. W., PATEL, R. A., REGENSTEINER, J. G., SCHANZER, A., SHISHEHBOR, M. H., STEWART, K. J., TREAT-JACOBSON, D. & WALSH, M. E. 2017. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation,* 135**,** e726-e779.

GLYNNE-JONES, R., WYRWICZ, L., TIRET, E., BROWN, G., RODEL, C., CERVANTES, A. & ARNOLD, D. 2017. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 28**,** iv22-iv40.

GONG, T. T., WANG, Y. L. & MA, X. X. 2015. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep,* 5**,** 14051.

GONG, T. T., WU, Q. J., VOGTMANN, E., LIN, B. & WANG, Y. L. 2013. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer,* 132**,** 2894-900.

HANATANI, M., YOSHIKAWA, N., YOSHIDA, K., TAMAUCHI, S., IKEDA, Y., NISHINO, K., NIIMI, K., SUZUKI, S., KAWAI, M., KAJIYAMA, H. & KIKKAWA, F. 2019. Impact of age on clinicopathological features and survival of epithelial ovarian neoplasms in reproductive age. *Int J Clin Oncol*.

HARRIS, H. R. & TERRY, K. L. 2016. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract,* 2**,** 14.

HAVRILESKY, L. J., MOORMAN, P. G., LOWERY, W. J., GIERISCH, J. M., COEYTAUX, R. R., URRUTIA, R. P., DINAN, M., MCBROOM, A. J., HASSELBLAD, V., SANDERS, G. D. & MYERS, E. R. 2013. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol,* 122**,** 139-47.

HEINEMANN, V., HAHN, S., BÖCK, S. & FRIESS, H. 2010. Pankreaskarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

HELICOBACTER AND CANCER COLLABORATIVE GROUP 2001. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut,* 49**,** 347-53.

HEMMINKI, K. 2012. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol,* 30**,** 143-8.

HOFFMANN, F. & ICKS, A. 2012. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors. *Gesundheitswesen,* 74**,** 291-297.

HU, J. C., WILLIAMS, S. B., O'MALLEY, A. J., SMITH, M. R., NGUYEN, P. L. & KEATING, N. L. 2012. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic

prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol,* 61**,** 1119-28.
HUMPHRIES, M. D., BRUNSON, A., HEDAYATI, N., ROMANO, P. & MELNKOW, J. 2016. Amputation Risk in Patients with Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease Using Statewide Data. *Ann Vasc Surg,* 30**,** 123-31.
HUOBER, J., GRISCHKE, E.-M. & MARMÉ, A. 2010. Ovarialkarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
HUR, D. J., KIZILGUL, M., AUNG, W. W., ROUSSILLON, K. C. & KEELEY, E. C. 2012. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol,* 110**,** 736-40.
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. 2014. *World Cancer Report 2014. Edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild* [Online]. Available: http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014 [Accessed 22.10.2017].
ISHIHARA, T., IIDA, O., TOSAKA, A., SOGA, Y., SAKAMOTO, Y., HIRANO, K., NANTO, S. & UEMATSU, M. 2013. Severity of coronary artery disease affects prognosis of patients with peripheral artery disease. *Angiology,* 64**,** 417-22.
JAYASEKARA, H., MACINNIS, R. J., ROOM, R. & ENGLISH, D. R. 2016. Long-Term Alcohol Consumption and Breast, Upper Aero-Digestive Tract and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Alcohol,* 51**,** 315-30.
JESS, T., GAMBORG, M., MATZEN, P., MUNKHOLM, P. & SORENSEN, T. I. 2005. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol,* 100**,** 2724-9.
JOHNSON, J. P., STADE, B. G., HOLZMANN, B., SCHWABLE, W. & RIETHMULLER, G. 1989. De novo expression of intercellular-adhesion molecule 1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 86**,** 641-4.
JONAT, W., BAUERSCHLAG, D., SCHEM, C., MAASS-POPPENHUSEN, K., MAASS, N., LÖNING, M., FRIEDRICH, M., LEHMANN-WILLENBROCK, E., BONATZ, G., PFISTERER, J., SCHOLLMEYER, T. & KIECHLE, M. 2007. Gut- und bösartige gynäkologische Tumoren. *In:* DIEDRICH, K., SCHULTZE-MOSGAU, A., HOLZGREVE, W., JONAT, W., SCHNEIDER, K.-T. M. & WEISS, J. M. (eds.) *Gynäkologie und Geburtshilfe.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
JONES, W. S., CLARE, R., ELLIS, S. J., MILLS, J. S., FISCHMAN, D. L., KRAUS, W. E., WHELLAN, D. J., O'CONNOR, C. M. & PATEL, M. R. 2011. Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION). *Am J Cardiol,* 108**,** 380-4.
JORDAN, S. J., WHITEMAN, D. C., PURDIE, D. M., GREEN, A. C. & WEBB, P. M. 2006. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol,* 103**,** 1122-9.
JUNG, W. C., JANG, Y. J., KIM, J. H., PARK, S. S., PARK, S. H., KIM, S. J., MOK, Y. J. & KIM, C. S. 2012. Expression of intercellular adhesion

molecule-1 and e-selectin in gastric cancer and their clinical significance. *J Gastric Cancer,* 12**,** 140-8.
JURADO, J. A., BASHIR, R. & BURKET, M. W. 2008. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv,* 72**,** 563-8.
KANNEL, W. B., MCGEE, D. & GORDON, T. 1976. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol,* 38**,** 46-51.
KAUFMANN, M. & GÄTJE, R. 2010. Endometriumkarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
KERMODE-SCOTT, B. 2012. Meta-analysis confirms raised risk of bladder cancer from pioglitazone. *Bmj,* 345**,** e4541.
KHORANA, A. A., FRANCIS, C. W., CULAKOVA, E., FISHER, R. I., KUDERER, N. M. & LYMAN, G. H. 2006. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol,* 24**,** 484-90.
KIECHLE, M., HARBECK, N. & HEINEMANN, V. 2010. Mammakarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
KIKUCHI, R., NAKAMURA, K., MACLAUCHLAN, S., NGO, D. T., SHIMIZU, I., FUSTER, J. J., KATANASAKA, Y., YOSHIDA, S., QIU, Y., YAMAGUCHI, T. P., MATSUSHITA, T., MUROHARA, T., GOKCE, N., BATES, D. O., HAMBURG, N. M. & WALSH, K. 2014. An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease. *Nat Med,* 20**,** 1464-71.
KLAUS, B., RITTER, A., GROSS HÜLSEWIESCHE, H., BEYRLE, B., EULER, H.-U., FENDER, H., HÜBNER, M. & VON MITTELSTAEDT, G. 2005. Untersuchung zur Qualität der Kodierungen von Diagnosen und Prozeduren unter DRG-Bedingungen. *Gesundheitswesen.* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.
KOBAYASHI, M., SHINDO, S., KUBOTA, K., KOJIMA, A., ISHIMOTO, T., IYORI, K. & TADA, Y. 2000. Causes of late mortality in patients with disabling intermittent claudication. *Jpn Circ J,* 64**,** 925-7.
KOSMAS, C. E., SILVERIO, D., SOURLAS, A., PERALTA, R., MONTAN, P. D., GUZMAN, E. & GARCIA, M. J. 2019. Role of lipoprotein (a) in peripheral arterial disease. *Ann Transl Med,* 7**,** S242.
KOWNATOR, S., CAMBOU, J. P., CACOUB, P., LEGER, P., LUIZY, F., HERRMANN, M. A. & PRIOLLET, P. 2009. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis,* 102**,** 625-31.
KROGER, K., STANG, A., KONDRATIEVA, J., MOEBUS, S., BECK, E., SCHMERMUND, A., MOHLENKAMP, S., DRAGANO, N., SIEGRIST, J., JOCKEL, K. H. & ERBEL, R. 2006. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol,* 21**,** 279-85.
KUCHENBAECKER, K. B., HOPPER, J. L., BARNES, D. R., PHILLIPS, K. A., MOOIJ, T. M., ROOS-BLOM, M. J., JERVIS, S., VAN LEEUWEN, F. E., MILNE, R. L., ANDRIEU, N., GOLDGAR, D. E., TERRY, M. B., ROOKUS, M. A., EASTON, D. F., ANTONIOU, A. C., BRCA, CONSORTIUM, B. C., MCGUFFOG, L., EVANS, D. G., BARROWDALE, D., FROST, D., ADLARD, J., ONG, K. R., IZATT, L., TISCHKOWITZ, M., EELES, R., DAVIDSON, R., HODGSON, S., ELLIS, S., NOGUES, C.,

LASSET, C., STOPPA-LYONNET, D., FRICKER, J. P., FAIVRE, L., BERTHET, P., HOONING, M. J., VAN DER KOLK, L. E., KETS, C. M., ADANK, M. A., JOHN, E. M., CHUNG, W. K., ANDRULIS, I. L., SOUTHEY, M., DALY, M. B., BUYS, S. S., OSORIO, A., ENGEL, C., KAST, K., SCHMUTZLER, R. K., CALDES, T., JAKUBOWSKA, A., SIMARD, J., FRIEDLANDER, M. L., MCLACHLAN, S. A., MACHACKOVA, E., FORETOVA, L., TAN, Y. Y., SINGER, C. F., OLAH, E., GERDES, A. M., ARVER, B. & OLSSON, H. 2017. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama,* 317**,** 2402-2416.

KUMAR, V., COTRAN, R. S. & ROBBINS, S. L. 2002. *Robbins Basic Pathology. 7th Edition*.

LABIANCA, R., NORDLINGER, B., BERETTA, G. D., MOSCONI, S., MANDALA, M., CERVANTES, A. & ARNOLD, D. 2013. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 24 Suppl 6**,** vi64-72.

LADEIRAS-LOPES, R., PEREIRA, A. K., NOGUEIRA, A., PINHEIRO-TORRES, T., PINTO, I., SANTOS-PEREIRA, R. & LUNET, N. 2008. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control,* 19**,** 689-701.

LAGERGREN, J., LINDAM, A. & MASON, R. M. 2012. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer,* 131**,** E1048-52.

LAMBERTINI, M., SANTORO, L., DEL MASTRO, L., NGUYEN, B., LIVRAGHI, L., UGOLINI, D., PECCATORI, F. A. & AZIM, H. A., JR. 2016. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev,* 49**,** 65-76.

LANGNER, I., MIKOLAJCZYK, R. & GARBE, E. 2011. Regional and temporal variations in coding of hospital diagnoses referring to upper gastrointestinal and oesophageal bleeding in Germany. *BMC Health Serv Res,* 11**,** 193.

LAUKOETTER, M. G., MENNIGEN, R., HANNIG, C. M., OSADA, N., RIJCKEN, E., VOWINKEL, T., KRIEGLSTEIN, C. F., SENNINGER, N., ANTHONI, C. & BRUEWER, M. 2011. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg,* 15**,** 576-83.

LAWSON, J. A. 1985. Surgical treatment of radiation induced atherosclerotic disease of the iliac and femoral arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino),* 26**,** 151-6.

LEDERLIN, M., TREDANIEL, J. & PRIOLLET, P. 2015. [Why screen for lung cancer in patients with arterial disease?]. *J Mal Vasc,* 40**,** 359-64.

LEDERMANN, J. A., RAJA, F. A., FOTOPOULOU, C., GONZALEZ-MARTIN, A., COLOMBO, N. & SESSA, C. 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 24 Suppl 6**,** vi24-32.

LEE, J. Y., JEON, I., KIM, J. W., SONG, Y. S., YOON, J. M. & PARK, S. M. 2013. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer,* 23**,** 402-12.

LEE, Y. H., SHIN, M. H., KWEON, S. S., CHOI, J. S., RHEE, J. A., AHN, H. R., YUN, W. J., RYU, S. Y., KIM, B. H., NAM, H. S., JEONG, S. K. & PARK,

K. S. 2011. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. *BMC Public Health,* 11**,** 94.
LEEK, R. D., LANDERS, R., FOX, S. B., NG, F., HARRIS, A. L. & LEWIS, C. E. 1998. Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer,* 77**,** 2246-51.
LEROY, S., BENZAQUEN, J., MAZZETTA, A., MARCHAND-ADAM, S., PADOVANI, B., ISRAEL-BIET, D., PISON, C., CHANEZ, P., CADRANEL, J., MAZIERES, J., JOUNIEAUX, V., COHEN, C., HOFMAN, V., ILIE, M., HOFMAN, P. & MARQUETTE, C. H. 2017. Circulating tumour cells as a potential screening tool for lung cancer (the AIR study): protocol of a prospective multicentre cohort study in France. *BMJ Open,* 7**,** e018884.
LEVENBACK, C., BURKE, T. W., RUBIN, S. C., CURTIN, J. P. & WHARTON, J. T. 1996. Arterial occlusion complicating treatment of gynecologic cancer: a case series. *Gynecol Oncol,* 63**,** 40-6.
LI, L., ZHONG, Y., ZHANG, H., YU, H., HUANG, Y., LI, Z., CHEN, G. & HUA, X. 2017. Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol,* 7**,** 76-80.
LIANG, P. S., CHEN, T. Y. & GIOVANNUCCI, E. 2009. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer,* 124**,** 2406-15.
LIAO, C., ZHANG, D., MUNGO, C., TOMPKINS, D. A. & ZEIDAN, A. M. 2014. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol,* 135**,** 163-71.
LIPFERT, F. W. & WYZGA, R. E. 2019. Longitudinal relationships between lung cancer mortality rates, smoking, and ambient air quality: a comprehensive review and analysis. *Crit Rev Toxicol,* 49**,** 790-818.
LUO, Y., LI, X., LI, J., WANG, X., XU, Y., QIAO, Y., HU, D. & MA, Y. 2010. Peripheral arterial disease, chronic kidney disease, and mortality: the Chinese Ankle Brachial Index Cohort Study. *Vasc Med,* 15**,** 107-12.
MAHONEY, E. M., WANG, K., COHEN, D. J., HIRSCH, A. T., ALBERTS, M. J., EAGLE, K., MOSSE, F., JACKSON, J. D., STEG, P. G. & BHATT, D. L. 2008. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes,* 1**,** 38-45.
MAILLET, A., DESORMAIS, I., RIVIERE, A. B., ABOYANS, V., LACROIX, P., MIRAULT, T., MESSAS, E., BATAILLE, V., CONSTANS, J. & BOULON, C. 2017. Peripheral Atheromatous Arterial Disease in the Young: Risk Factors, Clinical Features, and Prognosis From the COPART Cohort. *Angiology,* 68**,** 893-898.
MAISONNEUVE, P. & LOWENFELS, A. B. 2015. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol,* 44**,** 186-98.
MALGOR, R. D., ALAHDAB, F., ELRAIYAH, T. A., RIZVI, A. Z., LANE, M. A., PROKOP, L. J., PHUNG, O. J., FARAH, W., MONTORI, V. M., CONTE, M. S. & MURAD, M. H. 2015. A systematic review of treatment of

intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg,* 61**,** 54s-73s.
MALIK, S. T., NAYLOR, M. S., EAST, N., OLIFF, A. & BALKWILL, F. R. 1990. Cells secreting tumour necrosis factor show enhanced metastasis in nude mice. *Eur J Cancer,* 26**,** 1031-4.
MALYAR, N., FURSTENBERG, T., WELLMANN, J., MEYBORG, M., LUDERS, F., GEBAUER, K., BUNZEMEIER, H., ROEDER, N. & REINECKE, H. 2013. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J,* 34**,** 2706-14.
MCDERMOTT, M. M., MEHTA, S. & GREENLAND, P. 1999. Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Arch Intern Med,* 159**,** 387-92.
MELTZER, A. J., SHRIKHANDE, G., GALLAGHER, K. A., AIELLO, F. A., KAHN, S., CONNOLLY, P. & MCKINSEY, J. F. 2012. Heart failure is associated with reduced patency after endovascular intervention for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg,* 55**,** 353-62.
MIDDLETON, R. J., GAVIN, A. T., REID, J. S. & O'REILLY, D. 2000. Accuracy of hospital discharge data for cancer registration and epidemiological research in Northern Ireland. *Cancer Causes Control,* 11**,** 899-905.
MILAN, A., PUGLISI, E., FERRARI, L., BRUNO, G., LOSANO, I. & VEGLIO, F. 2014. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer,* 134**,** 2269-77.
MIRAULT, T., REA, D., AZARINE, A. & MESSAS, E. 2015. Rapid onset of peripheral artery disease in a chronic myeloid leukemia patient without prior arterial disorder: direct relationship with nilotinib exposure and clinical outcome. *Eur J Haematol,* 94**,** 363-7.
MOORE, R. J., OWENS, D. M., STAMP, G., ARNOTT, C., BURKE, F., EAST, N., HOLDSWORTH, H., TURNER, L., ROLLINS, B., PASPARAKIS, M., KOLLIAS, G. & BALKWILL, F. 1999. Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med,* 5**,** 828-31.
MOUTARDIER, V., CHRISTOPHE, M., LELONG, B., HOUVENAEGHEL, G. & DELPERO, J. R. 2002. Iliac atherosclerotic occlusive disease complicating radiation therapy for cervix cancer: a case series. *Gynecol Oncol,* 84**,** 456-9.
MUELLER, T., HINTERREITER, F., LUFT, C., POELZ, W., HALTMAYER, M. & DIEPLINGER, B. 2014. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *J Vasc Surg,* 59**,** 1291-9.
MUELLER, T., HINTERREITER, F., POELZ, W., HALTMAYER, M. & DIEPLINGER, B. 2016. Mortality rates at 10 years are higher in diabetic than in non-diabetic patients with chronic lower extremity peripheral arterial disease. *Vasc Med,* 21**,** 445-452.
NASCHITZ, J. E., SCHECHTER, L. & CHANG, J. B. 1987. Intermittent claudication associated with cancer--case studies. *Angiology,* 38**,** 696-704.
NAYLOR, M. S., STAMP, G. W., FOULKES, W. D., ECCLES, D. & BALKWILL, F. R. 1993. Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. Potential role in disease progression. *J Clin Invest,* 91**,** 2194-206.
NEUGUT, A. I., ROSENBERG, D. J., AHSAN, H., JACOBSON, J. S., WAHID, N., HAGAN, M., RAHMAN, M. I., KHAN, Z. R., CHEN, L., PABLOS-MENDEZ, A. & SHEA, S. 1998. Association between coronary heart

disease and cancers of the breast, prostate, and colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 7**,** 869-73.
NICOLAJSEN, C. W., DICKENSON, M. H., BUDTZ-LILLY, J. & ELDRUP, N. 2015. Frequency of cancer in patients operated on for acute peripheral arterial thrombosis and the impact on prognosis. *J Vasc Surg,* 62**,** 1598-606.
NOVELLO, S., BARLESI, F., CALIFANO, R., CUFER, T., EKMAN, S., LEVRA, M. G., KERR, K., POPAT, S., RECK, M., SENAN, S., SIMO, G. V., VANSTEENKISTE, J. & PETERS, S. 2016. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 27**,** v1-v27.
ONEGA, T., BARON, J. A., JOHNSEN, S. P., PEDERSEN, L., FARKAS, D. K. & SORENSEN, H. T. 2015. Cancer risk and subsequent survival after hospitalization for intermittent claudication. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 24**,** 744-8.
OWENS, C. D., HO, K. J., KIM, S., SCHANZER, A., LIN, J., MATROS, E., BELKIN, M. & CONTE, M. S. 2007. Refinement of survival prediction in patients undergoing lower extremity bypass surgery: stratification by chronic kidney disease classification. *J Vasc Surg,* 45**,** 944-52.
PAMPENA, R., KYRGIDIS, A., LALLAS, A., MOSCARELLA, E., ARGENZIANO, G. & LONGO, C. 2017. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol,* 77**,** 938-945.e4.
PANDE, R. L., BROWN, J., BUCK, S., REDLINE, W., DOYLE, J., PLUTZKY, J. & CREAGER, M. A. 2015. Association of monocyte tumor necrosis factor alpha expression and serum inflammatory biomarkers with walking impairment in peripheral artery disease. *J Vasc Surg,* 61**,** 155-61.
PARIKH, S. V., SAYA, S., DIVANJI, P., BANERJEE, S., SELZER, F., ABBOTT, J. D., NAIDU, S. S., WILENSKY, R. L., FAXON, D. P., JACOBS, A. K. & HOLPER, E. M. 2011. Risk of death and myocardial infarction in patients with peripheral arterial disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol,* 107**,** 959-64.
PARKER, C., GILLESSEN, S., HEIDENREICH, A. & HORWICH, A. 2015. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 26 Suppl 5**,** v69-77.
PARKIN, D. M., BRAY, F., FERLAY, J. & PISANI, P. 2005. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin,* 55**,** 74-108.
PEHRSSON, S. K., LINNERSJO, A. & HAMMAR, N. 2005. Cancer risk of patients with ischaemic syndromes. *J Intern Med,* 258**,** 124-32.
PIKARSKY, E., PORAT, R. M., STEIN, I., ABRAMOVITCH, R., AMIT, S., KASEM, S., GUTKOVICH-PYEST, E., URIELI-SHOVAL, S., GALUN, E. & BEN-NERIAH, Y. 2004. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature,* 431**,** 461-6.
POSTMUS, P. E., KERR, K. M., OUDKERK, M., SENAN, S., WALLER, D. A., VANSTEENKISTE, J., ESCRIU, C. & PETERS, S. 2017. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 28**,** iv1-iv21.
PRADHAN, A. D., RIFAI, N. & RIDKER, P. M. 2002. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the

development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation,* 106**,** 820-5.
RANTNER, B., KOLLERITS, B., POHLHAMMER, J., STADLER, M., LAMINA, C., PERIC, S., KLEIN-WEIGEL, P., MUHLTHALER, H., FRAEDRICH, G. & KRONENBERG, F. 2017. The fate of patients with intermittent claudication in the 21st century revisited - results from the CAVASIC Study. *Sci Rep,* 8**,** 45833.
REBBECK, T. R. & HAAS, G. P. 2014. Temporal trends and racial disparities in global prostate cancer prevalence. *Can J Urol,* 21**,** 7496-506.
REBER, K. C., ANGELOW, A., SCHMIDT, C. O., BAUMEISTER, S. & CHENOT, J.-F. 2015. *Externe Diagnosevalidierung von Routinedaten am Beispiel ausgewählter kardiovaskulärer Risikofaktoren* [Online]. Available: http://www.egms.de/static/de/meetings/dkvf2015/15dkvf093.shtml [Accessed 04.12.2017].
REIN, P., BEER, S., SAELY, C. H., VONBANK, A. & DREXEL, H. 2010. Prevalence of impaired glucose metabolism in individuals with peripheral arterial disease. *Int J Cardiol,* 144**,** 243-4.
RENEHAN, A. G., TYSON, M., EGGER, M., HELLER, R. F. & ZWAHLEN, M. 2008. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet,* 371**,** 569-78.
RENNEL, E. S., HAMDOLLAH-ZADEH, M. A., WHEATLEY, E. R., MAGNUSSEN, A., SCHULER, Y., KELLY, S. P., FINUCANE, C., ELLISON, D., CEBE-SUAREZ, S., BALLMER-HOFER, K., MATHER, S., STEWART, L., BATES, D. O. & HARPER, S. J. 2008. Recombinant human VEGF165b protein is an effective anti-cancer agent in mice. *Eur J Cancer,* 44**,** 1883-94.
RIDKER, P. M., STAMPFER, M. J. & RIFAI, N. 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama,* 285**,** 2481-5.
RIEDE, U.-N., FREUDENBERG, N. & WERNER, M. 2017a. Neubildung/Neoplasie. *In:* RIEDE, U.-N. & WERNER, M. (eds.) *Allgemeine und Spezielle Pathologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
RIEDE, U.-N., KAYSER, G., FREUDENBERG, N. & MATTHYS, H. 2017b. Lunge. *In:* RIEDE, U.-N. & WERNER, M. (eds.) *Allgemeine und Spezielle Pathologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
RIHAL, C. S., SUTTON-TYRRELL, K., GUO, P., KELLER, N. M., JANDOVA, R., SELLERS, M. A., SCHAFF, H. V. & HOLMES, D. R., JR. 1999. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation,* 100**,** 171-7.
ROBERT-KOCH-INSTITUT, GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER E.V.,. 2015. *Krebs in Deutschland 2011/12* [Online]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.html [Accessed 22.10.2017].

RÖCKEN, C. 2017. Tumoren und Tumorvorstufen des Magens. *Der Pathologe,* 38**,** 75-86.
ROSETTE, C., ROTH, R. B., OETH, P., BRAUN, A., KAMMERER, S., EKBLOM, J. & DENISSENKO, M. F. 2005. Role of ICAM1 in invasion of human breast cancer cells. *Carcinogenesis,* 26**,** 943-50.
RUDOLPH, C., SCHNOOR, M., EISEMANN, N. & KATALINIC, A. 2015. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges,* 13**,** 788-97.
RUSHTON, L., BAGGA, S., BEVAN, R., BROWN, T. P., CHERRIE, J. W., HOLMES, P., FORTUNATO, L., SLACK, R., VAN TONGEREN, M., YOUNG, C. & HUTCHINGS, S. J. 2010. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer,* 102**,** 1428-37.
SANTUCCI, C., BOSETTI, C., PEVERI, G., LIU, X., BAGNARDI, V., SPECCHIA, C., GALLUS, S. & LUGO, A. 2019. Dose-risk relationships between cigarette smoking and ovarian cancer histotypes: a comprehensive meta-analysis. *Cancer Causes Control,* 30**,** 1023-1032.
SCHATTNER, A., KLEPFISH, A., HUSZAR, M. & SHANI, A. 2002. Two patients with arterial thromboembolism among 311 patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Med Sci,* 324**,** 335-8.
SENDLER, A., TANNAPFEL, A. & LORDICK, F. 2010. Magenkarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
SENKUS, E., KYRIAKIDES, S., OHNO, S., PENAULT-LLORCA, F., POORTMANS, P., RUTGERS, E., ZACKRISSON, S. & CARDOSO, F. 2015. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 26 Suppl 5**,** v8-30.
SHOJI, F., MORODOMI, Y., KYURAGI, R., OKAMOTO, T., MATSUMOTO, T., YANO, T. & MAEHARA, Y. 2013. Clinico-pathological features and management of lung cancer patients with atherosclerotic vascular diseases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg,* 19**,** 345-50.
SIEMIATYCKI, J., RICHARDSON, L., STRAIF, K., LATREILLE, B., LAKHANI, R., CAMPBELL, S., ROUSSEAU, M. C. & BOFFETTA, P. 2004. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect,* 112**,** 1447-59.
SIGNORELLI, S. S., ANZALDI, M., LIBRA, M., NAVOLANIC, P. M., MALAPONTE, G., MANGANO, K., QUATTROCCHI, C., DI MARCO, R., FIORE, V. & NERI, S. 2016. Plasma Levels of Inflammatory Biomarkers in Peripheral Arterial Disease: Results of a Cohort Study. *Angiology,* 67**,** 870-4.
SMOLDEREN, K. G., BELL, A., LEI, Y., COHEN, E. A., STEG, P. G., BHATT, D. L. & MAHONEY, E. M. 2010. One-year costs associated with cardiovascular disease in Canada: Insights from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Can J Cardiol,* 26**,** 297-305.
SMOLDEREN, K. G., WANG, K., DE POUVOURVILLE, G., BRUGGENJURGEN, B., ROTHER, J., ZEYMER, U., PARHOFER, K. G., STEG, P. G., BHATT, D. L. & MAGNUSON, E. A. 2012. Two-year vascular hospitalisation rates and associated costs in patients at risk of atherothrombosis in France and Germany: highest burden for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg,* 43**,** 198-207.
SMYTH, E. C., VERHEIJ, M., ALLUM, W., CUNNINGHAM, D., CERVANTES, A. & ARNOLD, D. 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 27**,** v38-v49.
STATISTISCHES BUNDESAMT. 2015. *Ausgangsdaten der Bevölkerungsfortschreibung aus dem Zensus 2011* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/daten-bevoelkerungsfortschreibung-zensus-5124104119004.html [Accessed 06.12.2019].
STATISTISCHES BUNDESAMT. 2017. *Todesursachen in Deutschland 2015* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile [Accessed].
STEUBER, T., HAESE, A. & HULAND, H. 2010. Prostatakarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
STOFFEL, E., MUKHERJEE, B., RAYMOND, V. M., TAYOB, N., KASTRINOS, F., SPARR, J., WANG, F., BANDIPALLIAM, P., SYNGAL, S. & GRUBER, S. B. 2009. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology,* 137**,** 1621-7.
STOFFERS, H. E., RINKENS, P. E., KESTER, A. D., KAISER, V. & KNOTTNERUS, J. A. 1996. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol,* 25**,** 282-90.
SUN, S., SCHILLER, J. H. & GAZDAR, A. F. 2007. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer,* 7**,** 778-90.
SUNG, H. K., MA, S. H., CHOI, J. Y., HWANG, Y., AHN, C., KIM, B. G., KIM, Y. M., KIM, J. W., KANG, S., KIM, J., KIM, T. J., YOO, K. Y., KANG, D. & PARK, S. 2016. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health,* 49**,** 349-366.
TAMIMI, R. M., SPIEGELMAN, D., SMITH-WARNER, S. A., WANG, M., PAZARIS, M., WILLETT, W. C., ELIASSEN, A. H. & HUNTER, D. J. 2016. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol,* 184**,** 884-893.
TAUTE, B. M., THOMMES, S., TAUTE, R. & PODHAISKY, H. 2011. The possible risk of cancer in claudicants. *Angiology,* 62**,** 579-84.
THOMAS, M., DIENEMANN, H., HERTH, F. & DEBUS, J. 2010. Lungenkarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
THORGEIRSSON, T. E., GELLER, F., SULEM, P., RAFNAR, T., WISTE, A., MAGNUSSON, K. P., MANOLESCU, A., THORLEIFSSON, G., STEFANSSON, H., INGASON, A., STACEY, S. N., BERGTHORSSON, J. T., THORLACIUS, S., GUDMUNDSSON, J., JONSSON, T., JAKOBSDOTTIR, M., SAEMUNDSDOTTIR, J., OLAFSDOTTIR, O., GUDMUNDSSON, L. J., BJORNSDOTTIR, G., KRISTJANSSON, K., SKULADOTTIR, H., ISAKSSON, H. J., GUDBJARTSSON, T., JONES, G. T., MUELLER, T., GOTTSATER, A., FLEX, A., ABEN, K. K. H., DE VEGT, F., MULDERS, P. F. A., ISLA, D., VIDAL, M. J., ASIN, L., SAEZ,

B., MURILLO, L., BLONDAL, T., KOLBEINSSON, H., STEFANSSON, J. G., HANSDOTTIR, I., RUNARSDOTTIR, V., POLA, R., LINDBLAD, B., VAN RIJ, A. M., DIEPLINGER, B., HALTMAYER, M., MAYORDOMO, J. I., KIEMENEY, L. A., MATTHIASSON, S. E., OSKARSSON, H., TYRFINGSSON, T., GUDBJARTSSON, D. F., GULCHER, J. R., JONSSON, S., THORSTEINSDOTTIR, U., KONG, A. & STEFANSSON, K. 2008. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature,* 452**,** 638-642.

TOURNAIRE, G., DESPAS, F., HUGUET, F., MONTASTRUC, J. L. & BONDON-GUITTON, E. 2016. Peripheral arterial occlusive disease during ponatinib therapy after failure of imatinib: a case report. *J Clin Pharm Ther,* 41**,** 360-361.

TRUIJERS, M., POL, J. A., KURVERS, H., BREDIE, S., OYEN, W. J. & BLANKENSTEIJN, J. D. 2009. Incidental finding of malignancy in patients preoperatively evaluated for aneurysm wall pathology using PET/CT. *J Vasc Surg,* 49**,** 1313-5.

ULTEE, K. H., BASTOS GONCALVES, F., HOEKS, S. E., ROUWET, E. V., BOERSMA, E., STOLKER, R. J. & VERHAGEN, H. J. 2015. Low Socioeconomic Status is an Independent Risk Factor for Survival After Abdominal Aortic Aneurysm Repair and Open Surgery for Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg,* 50**,** 615-22.

VALENTINE, R. J., PEARSON, A. S., MCINTIRE, D. D., HAGINO, R. T., TURNAGE, R. H. & CLAGETT, G. P. 1998. Abdominal aortic aneurysms and malignant neoplasia: double jeopardy. *Surgery,* 123**,** 228-33.

VAN CUTSEM, E., CERVANTES, A., ADAM, R., SOBRERO, A., VAN KRIEKEN, J. H., ADERKA, D., ARANDA AGUILAR, E., BARDELLI, A., BENSON, A., BODOKY, G., CIARDIELLO, F., D'HOORE, A., DIAZ-RUBIO, E., DOUILLARD, J. Y., DUCREUX, M., FALCONE, A., GROTHEY, A., GRUENBERGER, T., HAUSTERMANS, K., HEINEMANN, V., HOFF, P., KOHNE, C. H., LABIANCA, R., LAURENT-PUIG, P., MA, B., MAUGHAN, T., MURO, K., NORMANNO, N., OSTERLUND, P., OYEN, W. J., PAPAMICHAEL, D., PENTHEROUDAKIS, G., PFEIFFER, P., PRICE, T. J., PUNT, C., RICKE, J., ROTH, A., SALAZAR, R., SCHEITHAUER, W., SCHMOLL, H. J., TABERNERO, J., TAIEB, J., TEJPAR, S., WASAN, H., YOSHINO, T., ZAANAN, A. & ARNOLD, D. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol,* 27**,** 1386-422.

VAN DER BIJ, S., KOFFIJBERG, H., LENTERS, V., PORTENGEN, L., MOONS, K. G., HEEDERIK, D. & VERMEULEN, R. C. 2013. Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship. *Cancer Causes Control,* 24**,** 1-12.

VAN KRUIJSDIJK, R. C., VAN DER GRAAF, Y., PEETERS, P. H. & VISSEREN, F. L. 2013. Cancer risk in patients with manifest vascular disease: effects of smoking, obesity, and metabolic syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 22**,** 1267-77.

VART, P., CORESH, J., KWAK, L., BALLEW, S. H., HEISS, G. & MATSUSHITA, K. 2017. Socioeconomic Status and Incidence of Hospitalization With Lower-Extremity Peripheral Artery Disease: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc,* 6.

WARREN, G. W. & CUMMINGS, K. M. 2013. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 359-64.
WARZOCHA, K., SALLES, G., BIENVENU, J., BASTION, Y., DUMONTET, C., RENARD, N., NEIDHARDT-BERARD, E. M. & COIFFIER, B. 1997. Tumor necrosis factor ligand-receptor system can predict treatment outcome in lymphoma patients. *J Clin Oncol,* 15, 499-508.
WEITZ, J., SCHALHORN, A., KADMON, M., BÜCHLER, M. & KREMPIEN, R. 2010. Kolon- und Rektumkarzinom. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
WHITEMAN, D. C., WHITEMAN, C. A. & GREEN, A. C. 2001. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control,* 12, 69-82.
WHITING, J. L., SIGURDSSON, A., ROWLANDS, D. C., HALLISSEY, M. T. & FIELDING, J. W. 2002. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut,* 50, 378-81.
WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2018. *World Health Statistics 2018. Monitoring Health for the SDGs (Sustainable Development Goals)* [Online]. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1 [Accessed 08.10.2018].
XIA, X., CHEN, W., LI, J., CHEN, X., RUI, R., LIU, C., SUN, Y., LIU, L., GONG, J. & YUAN, P. 2014. Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep,* 4, 7480.
YAMAMOTO, K., MIYATA, T. & NAGAWA, H. 2007. The high prevalence of colorectal neoplasms in preoperative patients with abdominal aortic aneurysm or peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg,* 33, 397-400.
YANG, W. S., ZHAO, H., WANG, X., DENG, Q., FAN, W. Y. & WANG, L. 2016. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. *Eur J Cancer Prev,* 25, 163-72.
YANG, Z., HU, Y., ZHANG, J., XU, L., ZENG, R. & KANG, D. 2017. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol,* 33, 87-92.
YANNOUTSOS, A., FONTAINE, M., GALLOULA, A., DAMOTTE, D., CHATELLIER, G., PATERLINI-BRECHOT, P., MEYER, G., PASTRE, J., DUCHATELLE, V., MARINI, V., SCHWERING, K. L., LAZARETH, I., GHAFFARI, P., STANSAL, A., SANSON, H., LABROUSSE, C., BEAUSSIER, H., NASR, N. B., ZINS, M., SALMERON, S., MESSAS, E., LAJONCHERE, J. P., EMMERICH, J., PRIOLLET, P. & TREDANIEL, J. 2019. Peripheral arterial disease and systematic detection of circulating tumor cells: rationale and design of the DETECTOR prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord,* 19, 212.
YE, Z., ALI, Z., KLEE, G. G., MOSLEY, T. H., JR. & KULLO, I. J. 2013. Associations of candidate biomarkers of vascular disease with the ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Am J Hypertens,* 26, 495-502.

YOSHITOMI, Y., KOJIMA, S., UMEMOTO, T., HOSOI, Y. & KURAMOCHI, M. 1999. A retrospective study of late outcome in patients with peripheral arterial occlusive disease: an association between prosthetic vascular graft and cancer death? *Angiology,* 50**,** 1007-15.

ZAUSINGER, S., MEHRKENS, J. H., MÄRZ, U., ROTHWINKLER, M., UHL, E. & TONN, J.-C. 2006. Denken Sie an die Claudicatio spinalis? *MMW - Fortschritte der Medizin,* 148**,** 29-32.

ZELLER T., CISSAREK T., GRAY W.A. & K., K. 2013. Gefäßmedizin. Therapie und Praxis. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. ABW Wissenschaftsverlag GmbH.

ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN. 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016* [Online]. Berlin. Available: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/renGkGzAqwKc2/PDF/28oaKVmif0wDk.pdf [Accessed].

ZHANG, Y., LIU, H., YANG, S., ZHANG, J., QIAN, L. & CHEN, X. 2014. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers,* 29**,** e21-9.

ZHENG, H., YANG, H., GONG, D., MAI, L., QIU, X., CHEN, L., SU, X., WEI, R. & ZENG, Z. 2019. Progress in the Mechanism and Clinical Application of Cilostazol. *Curr Top Med Chem,* 19**,** 2919-2936.

ZHENG, H. H. & JIANG, X. L. 2016. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 28**,** 383-90.

ZÖLLER, G. 2010. Harnblasenkarzinome und andere Urothelkarzinome. *In:* HIDDEMANN, W. & BARTRAM, C. R. (eds.) *Die Onkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

8. Danksagung

Ich danke zuallererst meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Eike Sebastian Debus, durch den meine gesamte Dissertation überhaupt erst ermöglicht wurde.

Ich danke meinem Doktorarbeitsbetreuer, Herrn Dr. med. Christian-Alexander Behrendt, für die exzellente Betreuung sowie für die zuverlässige und pragmatische Beratung bezüglich aller wissenschaftlichen Belange.

Außerdem danke ich Dr. med. Mark Kaschwich und Dr. med. Henrik Christian Rieß für Ihre Unterstützung und Ihre Anregungen bei der Erstellung meiner Dissertationsschrift.

Insbesondere danke ich Sandra Hischke, Dr. Frederik Peters und Thea Kreutzburg für die Unterstützung bei der Datenerhebung und -auswertung.

9. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10. Eidesstaatliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

Max Gansel