

Aus dem  
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen  
medius Klinik Kirchheim  
Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie,  
Pneumologie, Nephrologie u. Diabetologie

**Prospektive Kohortenstudie zur Patientenperspektive  
bei deutsch-sprachigen Patienten mit  
ANCA-assoziiertes Vaskulitis unter Verwendung eines  
neuen Patient-reported Outcome Fragebogens**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Maunz, Annika Sophie**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Hellmich
2. Berichterstatter: Professorin Dr. J. Kümmerle-Deschner
3. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. U. Kiltz

Tag der Disputation: 17.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>8</b>
1.1 Definition und Klassifizierung der AAV	8
1.1 Epidemiologie	11
1.2 Diagnostik und Klinik	12
1.2.1 ANCA-Diagnostik	12
1.2.2 Histologie	14
1.2.3 Klinik der AAV	14
1.3 Pathogenese der AAV	15
1.4 Therapie	17
1.5 Prognose und Verlauf	20
1.6 Klinische Scores: BVAS und VDI	20
1.7 Patient-reported outcomes (PRO)	22
1.8 Zielsetzung	24
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>27</b>
2.1 Studiendesign	27
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.3 Ethikvotum	27
2.4 Studienablauf	27
2.5 Erfassung von Krankheitsaktivität und Langzeitschäden mittels BVAS und VDI	29
2.6 Erfassung der Patientenperspektive mittels Fragebögen	30
2.6.1 AAV-PRO	30
2.6.2 BDI	31
2.6.3 SF-36	32
2.7 Statistische Methoden	34
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1 Patientencharakteristik	36
3.2 ANCA-Status	36
3.3 Organmanifestationen	37
3.4 Therapien	39
3.5 Rezidive	40
3.6 Patienten- und Arzteinschätzung	42
3.7 Ergebnisse der Fragebögen und Messinstrumente	43
3.7.1 AAV-PRO	43
3.7.2 BDI	48
3.7.3 SF-36	49
3.7.4 BVAS	53
3.7.5 VDI	54

3.8	<i>Korrelationsanalysen</i>	56
3.8.2	AAV-PRO und Alter	56
3.8.3	AAV-PRO und Zeit seit Diagnosestellung	56
3.8.3	AAV-PRO und Organmanifestationen	56
3.8.4	AAV-PRO und Therapien	58
3.8.5	AAV-PRO und Rezidive	59
3.8.6	AAV-PRO, BDI und SF-36	59
3.8.7	AAV-PRO, BVAS und VDI	63
3.9	<i>Regressionsanalysen</i>	63
3.9.1	Regressionsanalysen der AAV-PRO Domänen	63
3.9.2	Regressionsanalysen des BDI	73
3.9.3	Regressionsanalysen des SF-36	74
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>83</b>
4.1	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	84
4.1.1	AAV-PRO, Geschlecht, Alter und Organmanifestationen	84
4.1.2	AAV-PRO und Patienteneinschätzung	85
4.1.3	AAV-PRO, BVAS und VDI	86
4.1.4	AAV-PRO, SF-36 und BDI	87
4.1.5	AAV-PRO im zeitlichen Verlauf	91
4.1.6	Zusammenfassung	92
4.2	<i>Diskussion der Methodik</i>	93
4.2.1	Limitationen der Arbeit	95
4.3	<i>Ausblick: Möglichkeiten des AAV-PRO in der Zukunft</i>	95
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>100</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>108</b>
<b>8</b>	<b>Liste der Veröffentlichungen</b>	<b>109</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>110</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b>	<b>111</b>
10.1	AAV-PRO	111
10.2	<i>The ANCA-associated Vasculitis Patient-Reported Outcome (AAV-PRO) Questionnaire SCORING GUIDE</i>	115
10.3	BDI	121
10.4	SF-36	125
10.5	BVAS	131
10.6	<i>Glossary and Scoring for BVAS version 3</i>	132
10.7	VDI	134
10.8	<i>Erläuterung der erwarteten Korrelationen</i>	135

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
AGES	SF-36 „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
AZA	Azathioprin
BDI	Beck's Depression Inventory
BSR	British Society of Rheumatology
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CanVasc	Canadian Vasculitis Research Network
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CYC	Cyclophosphamid
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
EMRO	SF-36 „Emotionale Rollenfunktion“
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
GC	Glukokortikoide
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HRQOL	Health-related quality of life
IL-5	Interleukin-5
KFF	AAV-PRO „Körperliche Funktionsfähigkeit“
KÖFU	SF-36 „Körperliche Funktionsfähigkeit“
KÖRO	SF-36 „Körperliche Rollenfunktion“
MCS	Mental component summary SF-36
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
N	Anzahl
OSS	AAV-PRO „Organ-spezifische Symptome“
p	statistische Wahrscheinlichkeit
PAN	Polyarteriitis nodosa
PCS	Physical component summary SF-36
PLEX	Plasmapherese
PR3	Proteinase 3
PNS	Peripheres Nervensystem
PRO	Patient Reported Outcome
PSYC	SF-36 „Psychisches Wohlbefinden“
RTX	Rituximab
SEA	AAV-PRO „Soziale und emotionale Auswirkungen“
SF36	Short Form 36
SCHM	SF-36 „Körperliche Schmerzen“
SOFU	SF-36 „Soziale Funktionsfähigkeit“
SUZ	AAV-PRO „Sorgen um die Zukunft“
SYS	AAV-PRO „Systemische Symptome“
TNW	AAV-PRO „Therapienebenwirkungen“
t1	Baseline

t2	Follow-Up
VDI	Vasculitis Damage Index
VITA	SF-36 „Vitalität“
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Definitionen der AAV gemäß CHCC 2012 .....	10
Tab. 2 Definitionen von Aktivitätsstadien der AAV nach EULAR .....	11
Tab. 3 Erwartetes Muster der Zusammenhänge der AAV-PRO Domänen mit BDI, SF-36 Domänen, BVAS und VDI .....	25
Tab. 4 Berechnung der Rohskalenwerte der sechs AAV-PRO Domänen.....	30
Tab. 5 Inhalt und Itemanzahl der Domänen des SF-36.....	33
Tab. 6 Kreuztabelle Diagnose und ANCA-Status.....	36
Tab. 7 Verteilung der Organmanifestationen bei GPA, MPA und EGPA (t1).....	37
Tab. 8 Anzahl an Patienten, die die aufgeführten Therapien erhalten haben (t1).....	39
Tab. 9 Kreuztabelle ANCA-Status und Majorrezidive (t1) .....	41
Tab. 10 Kreuztabelle ANCA-Status und Minorrezidive (t1) .....	42
Tab. 11 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschiede der AAV-PRO Domänen aufgeteilt nach Zeitpunkt und Patientenselbsteinschätzung .....	44
Tab. 12 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschiede der AAV-PRO Domänen aufgeteilt nach Zeitpunkt und BVAS $\geq 1$ .....	45
Tab. 13 T-Tests, Korrelationen und Effektstärken bei gepaarten Stichproben der AAV-PRO Domänen im zeitlichen Verlauf (t1 und t2).....	47
Tab. 14 M, SD, Minimum und Maximum des BDI aufgeteilt nach Zeitpunkt sowie Selbsteinschätzung der Patienten .....	48
Tab. 15 T-Test, Korrelation und Effektstärke bei gepaarten Stichproben des BDI im zeitlichen Verlauf (t1 und t2).....	49
Tab. 16 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschiede der SF-36 Domänen aufgeteilt nach Zeitpunkt und Selbsteinschätzung der Patienten bzgl. der AAV-Krankheitsaktivität .....	49
Tab. 17 T-Tests und Korrelationen bei gepaarten Stichproben der SF-36 Domänen im zeitlichen Verlauf (t1 und t2).....	52
Tab. 18 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschied des BVAS aufgeteilt nach Zeitpunkt sowie Selbsteinschätzung der Patienten .....	54
Tab. 19 T-Test, Korrelation und Effektstärke bei gepaarten Stichproben des BVAS im zeitlichen Verlauf (t1 und t2).....	54
Tab. 20 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschied des VDI aufgeteilt nach Zeitpunkt sowie Selbsteinschätzung der Patienten .....	55
Tab. 21 T-Test, Korrelation und Effektstärke bei gepaarten Stichproben des VDI im zeitlichen Verlauf (t1 und t2).....	55
Tab. 22 Spearman-Korrelation AAV-PRO Domänen und Organmanifestation PNS....	58
Tab. 23 Korrelationsanalyse der AAV-PRO Domänen mit BDI und SF36 .....	60
Tab. 24 Pearson-Korrelation der Differenzwerte der AAV-PRO Domänen (t2 - t1) mit den Differenzwerten von BDI und SF36 (t2 - t1) .....	62
Tab. 25 Korrelationsanalysen der AAV-PRO Domänen mit BVAS und VDI .....	63
Tab. 26 Regressionsanalyse AAV-PRO OSS .....	64
Tab. 27 Regressionsanalyse AAV-PRO SYS.....	66
Tab. 28 Regressionsanalyse AAV-PRO TNW.....	67
Tab. 29 Regressionsanalyse AAV-PRO SEA.....	69

Tab. 30 Regressionsanalyse AAV-PRO SUZ.....	71
Tab. 31 Regressionsanalyse AAV-PRO KFF.....	72
Tab. 32 Regressionsanalyse BDI.....	74
Tab. 33 Regressionsanalyse KÖFU.....	75
Tab. 34 Regressionsanalyse KÖRO.....	76
Tab. 35 Regressionsanalyse EMRO.....	77
Tab. 36 Regressionsanalyse VITA.....	78
Tab. 37 Regressionsanalyse PSYC.....	79
Tab. 38 Regressionsanalyse SOFU.....	80
Tab. 39 Regressionsanalyse SCHM.....	81
Tab. 40 Regressionsanalyse AGES.....	82
Tab. 41 Erwartete Zusammenhänge (grau), stärkste Korrelationen (gelb) und stärkste Prädiktoren in der Regressionsanalyse (orange) für alle AAV-PRO Domänen in der Übersicht.....	88

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Anzahl verschiedener Organmanifestationen (t1).....	38
Abb. 2 Häufigkeit der Anzahl an unterschiedlichen erhaltenen Therapien (t1).....	40
Abb. 3 Verteilung der Anzahl an Rezidiven der Kohorte seit Erstdiagnose zum Zeitpunkt t1.....	40

# 1 Einleitung und Zielsetzung

Stimmen Arzt und Patient in ihrer Bewertung des Gesundheitszustandes überein? Warum geht es manchen Patienten trotz hoher Krankheitsaktivität subjektiv besser, während es bei anderen genau umgekehrt ist? Hatte Marc Aurel möglicherweise recht, als er sagte: „Das Glück deines Lebens hängt von der Beschaffenheit deiner Gedanken ab“? Dies soll unter anderem im Folgenden bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis (AAV) untersucht werden.

Als ANCA-assoziierte Vaskulitiden werden die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Morbus Wegener), die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Church-Strauss-Syndrom) zusammengefasst. Allen dreien liegt eine autoimmunologisch bedingte Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße ohne Immunkomplexablagerung zugrunde, welche häufig mit dem Vorhandensein von anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) einhergeht (Jennette et al., 2013). Als lebensbedrohliche Systemerkrankung erfordert die AAV eine längerfristige immunsuppressive Therapie und ist im Verlauf häufig von Rezidiven und bleibenden Schäden an den betroffenen Organen sowie Nebenwirkungen der Therapie gekennzeichnet (Flossmann et al., 2011) (J. Robson et al., 2015). Die Folge ist eine oft deutlich beeinträchtigte Lebensqualität der betroffenen Patienten (Basu et al., 2014).

## 1.1 Definition und Klassifizierung der AAV

Die Klassifizierung der Vaskulitiden ist keine leichte Aufgabe, da sich klinische und pathologische Erscheinungen innerhalb der Vaskulitiden überschneiden und oft nicht klar zugeordnet werden können (Jennette et al., 2013). Zudem sind Ätiologie und Pathogenese nur zum Teil verstanden. Um eine Einigung über die Namen und Definitionen der gängigsten Vaskulitiden zu erlangen, fand 1994 die erste internationale Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) statt (Jennette et al., 1994). Es wurde eine Nomenklatur entwickelt, die unterschiedliche Vaskulitiden benennt und ihnen eine entsprechende Definition zuordnet. Die Definitionen beschreiben vor allem histologische Krankheitsmerkmale, die für die



jeweilige Vaskulitis charakteristisch sind. Die 1994 entstandene Nomenklatur wurde aufgrund der ständigen Zunahme an Wissen über die verschiedenen Krankheitsentitäten auf der CHCC 2012 überarbeitet. Vaskulitiden werden seitdem anhand dieser revidierten Nomenklatur benannt (Jennette et al., 2013). Die CHCC-Nomenklatur unterscheidet die Vaskulitiden zunächst anhand der Größe der am häufigsten betroffenen Gefäße in Groß-, Mittel- sowie Kleingefäßvaskulitiden. Bei den Kleingefäß-Vaskulitiden wird weiter unterschieden zwischen Immunkomplex- und ANCA-assoziiierter Vaskulitis. Hauptunterscheidungsmerkmal ist hierbei vor allem die Dichte der Immunkomplexablagerungen in der Gefäßwand, die bei der Immunkomplexvaskulitis mäßig bis stark ausgeprägt sind, während sie bei der AAV wenig bis gar nicht auftreten. Deshalb wird die AAV auch als pauci-immun bezeichnet. Zudem wurde in der Definition von 2012 die Assoziation von AAV mit ANCA ergänzt (Jennette et al., 2013). Die Definitionen der AAV nach der CHCC 2012 sind in Tab. 1 aufgeführt. Es gilt zu beachten, dass es sich bei der Nomenklatur der CHCC nicht um Diagnose- oder Klassifikationskriterien handelt. Die histologischen Beschreibungen, die sich in den Definitionen finden, müssen deshalb nicht zwangsläufig nachgewiesen werden, um eine AAV zu diagnostizieren. Verschiedene Definitionen von Krankheits- und Aktivitätsstadien machen den Vergleich mehrerer Studien schwierig. Klassifikationskriterien spielen deshalb für die Durchführung klinischer Studien eine wichtige Rolle, da sie ähnliche Vaskulistypen voneinander abgrenzen und somit einheitliche Einschlusskriterien für Studien ermöglichen. Das American College of Rheumatology (ACR) entwickelte bereits 1990 erste Klassifikationskriterien für 7 primäre Vaskulitiden, unter anderem für GPA und EGPA (Wolfe et al., 1990). Die Klassifikationskriterien von 1990 ließen die MPA als AAV-Entität aus und schlossen zudem weder ANCA-Diagnostik noch moderne Bildgebung wie CT und MRT mit ein.

Alle diese Aspekte flossen in die neue Version der Klassifikationskriterien mit ein, die durch das ACR und die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2022 neu veröffentlicht wurden (Robson et al., 2022). Durch die EULAR wurden auch die verschiedenen Aktivitätsstadien der AAV definiert. Diese sind in Tab. 2 aufgeführt (Hellmich et al., 2007).

**Tab. 1 Definitionen der AAV gemäß CHCC 2012**

AAV	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder keinen Immunkomplexablagerungen und prädominantem Befall der kleinen Gefäße (z.B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, kleine Arterien), assoziiert mit Myeloperoxidase (MPO) ANCA oder Proteinase 3 (PR3) ANCA. Nicht alle Patienten haben ANCA. Die ANCA-Reaktivität wird durch Hinzufügen eines Präfixes angegeben, z.B. MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-negativ.
MPA	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder keinen Immunkomplexablagerungen und mit prädominantem Befall der kleinen Gefäße (z.B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, kleine Arterien). Eine nekrotisierende Arteriitis kleiner und mittelgroßer Arterien kann vorhanden sein. Eine nekrotisierende Glomerulonephritis ist sehr häufig. Eine pulmonale Kapillariitis ist häufig. Eine granulomatöse Entzündung fehlt.
GPA	Nekrotisierende granulomatöse Entzündung, üblicherweise mit Beteiligung des oberen und unteren Respirationstrakts und nekrotisierende Vaskulitis mit prädominantem Befall der kleinen Gefäße (z.B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, kleine Arterien). Eine nekrotisierende Glomerulonephritis ist häufig.
EGPA	Eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung mit Beteiligung des Respirationstrakts und nekrotisierende Vaskulitis mit prädominantem Befall der kleinen und mittelgroßen Gefäße und Assoziation mit Asthma und Eosinophilie. ANCA finden sich häufiger, wenn eine Glomerulonephritis vorliegt.

**Tab. 2 Definitionen von Aktivitätsstadien der AAV nach EULAR**

Aktivitätsstadium	Definition
Remission	Nicht aktive Erkrankung (z.B. Vaskulitis, granulomatöse Entzündung, Gewebseosinophilie) mit oder ohne Notwendigkeit einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie
Response	50% Reduktion des BVAS und Abwesenheit neuer Manifestationen
Rezidiv Schweres Rezidiv Mildes Rezidiv	Wiederkehrende Krankheitsaktivität - mit potenzieller Organ- oder Lebensbedrohung - ohne potenzielle Organ- oder Lebensbedrohung
Refraktäre Erkrankung	1) unveränderte oder zunehmende Krankheitsaktivität nach 4 Wochen Therapie mit Standardtherapeutika <i>oder</i> 2) fehlende Response, definiert als $\leq 50\%$ Reduktion des BVAS nach 6 Wochen Therapie, <i>oder</i> 3) <i>chronisch-persistierende Erkrankung</i> definiert als Vorhandensein von mindestens einem schweren oder drei leichten Punkten auf einem Krankheitsaktivitätsscore (z.B. BVAS) nach $\geq 12$ Wochen Therapie
Wenig aktives Krankheitsstadium	Persistenz milder Symptome (z.B. Arthralgien, Myalgien), welche auf eine moderate Erhöhung der Glukokortikoid Dosis ansprechen und welche keiner weiteren Therapieintensivierung bedürfen außer einer Dosisanpassung der bisherigen Medikation

### 1.1 Epidemiologie

Die AAV zählt insgesamt zu den seltenen Erkrankungen, wobei innerhalb der AAV die GPA die häufigste und die EGPA die seltenste Entität darstellt (Herlyn et al., 2014). Epidemiologische Daten aus den Jahren 2013 bis 2016 ergaben für Deutschland eine durchschnittliche jährliche Inzidenz von 34 GPA und 13 MPA Fällen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr mit steigender Tendenz.

Pro Jahr werden in Deutschland insgesamt etwa 3200 Neudiagnosen einer GPA oder MPA gestellt (Hellmich et al., 2021). Auch global betrachtet kamen Mohammad et al. (2020) zu dem Ergebnis, dass die durchschnittliche globale Inzidenz der AAV in den letzten 30 Jahren stark gestiegen ist (Mohammad, 2020). Als mögliche Gründe hierfür werden zum einen die zunehmende Kenntnis sowie ein wachsendes Bewusstsein für die AAV in der Ärzteschaft und zum anderen die erleichterte und klarere Zuordenbarkeit durch die Entwicklung der ACR-Kriterien und der CHCC-Nomenklatur angesehen. Die meisten Menschen erkranken zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr an einer AAV (Geetha & Jefferson, 2020). Epidemiologische Studien zeigten zudem geographische Unterschiede zwischen GPA und MPA, wobei die GPA in Nordeuropa und Australien häufiger vorkommt, die MPA hingegen in Südeuropa und Asien (Geetha & Jefferson, 2020).

## **1.2 Diagnostik und Klinik**

Bislang gibt es für die Vaskulitiden keine anerkannten Diagnosekriterien (Schirmer et al., 2017). Dementsprechend handelt es sich bei der AAV zum jetzigen Zeitpunkt um eine klinische Diagnose, die durch Histologie, Bildgebung und Laborwerte untermauert wird (Hellmich et al., 2004). Eine frühe Diagnosestellung ermöglicht eine rasche Therapieeinleitung und ist von enormer Relevanz, da die Wahrscheinlichkeit im ersten Erkrankungsjahr zu versterben bei unbehandelten Patienten 80% beträgt (Fauci et al., 1983).

### **1.2.1 ANCA-Diagnostik**

Den AAV gemeinsam sind laborchemisch auffallende unspezifische Entzündungsparameter wie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (Aries et al., 2006). ANCA sind der wichtigste laborchemische Marker einer AAV mit hoher Spezifität und Sensitivität. Sie sollten daher bei klinischem Verdacht in jedem Fall getestet werden (Schirmer et al., 2017). Ein ANCA-Nachweis ohne entsprechende klinische Symptomatik erlaubt jedoch keine Diagnose. ANCA sind Antikörper gegen zytoplasmatische Proteine aus primären Granula von Neutrophilen sowie

Lysosomen von Monozyten. Von der Vielzahl an Proteinen in den Granula der Neutrophilen sind nur zwei von besonderer klinischer Bedeutung: die Proteinase-3 (PR3) und die Myeloperoxidase (MPO) (Geetha & Jefferson, 2020). Bis 2017 galt gemäß der 1999 publizierten Konsensusleitlinie das Screening auf ANCA mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) bei Ethanol-fixierten Granulozyten als Goldstandard in der ANCA-Diagnostik. Anhand des beobachteten Immunfluoreszenzmusters werden detektierte ANCA in solche mit zytoplasmatischem (c-ANCA) sowie solche mit perinukleärem Muster (p-ANCA) unterteilt. Mit Hilfe eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) wird das Ergebnis des IIF bestätigt und die Spezifität der ANCA weiter bestimmt, wobei c-ANCA fast immer PR3, p-ANCA dagegen MPO-Spezifität aufweisen (Savigne et al., 1999). Auch bei anderen Erkrankungen wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen können ANCA auftreten, diese zeigen aber fast nie PR3- oder MPO-Reaktivität (Al-Hussain et al., 2017). Im generalisierten Stadium der GPA gelingt ein Nachweis von anti-PR3-ANCA bei 95% der Betroffenen. Im lokalisierten Stadium mit isoliertem Befall des Respirationstrakts beträgt die Sensitivität dagegen nur etwa 50%. Auch bei der MPA haben ANCA eine hohe Sensitivität von 80%, wobei anti-MPO-ANCA mit 60% bei der MPA deutlich häufiger sind als anti-PR3-ANCA, die nur in 20% der Fälle auftreten (Aries et al., 2006) (Csernok et al., 2002). Vergleicht man PR3- und MPO-ANCA positive Patienten, erleiden Erstere häufiger Rezidive als MPO-ANCA positive Patienten (Tedesco et al., 2019). Bei der EGPA finden sich in der Mehrzahl der Fälle keine ANCA. Sind ANCA vorhanden, handelt es sich meistens um solche mit MPO-Spezifität (Csernok et al., 2006). In den letzten Jahren haben sich die antigenspezifischen ELISA zur Detektion von MPO- und PR3-ANCA enorm weiterentwickelt und zeigten in einer multizentrischen Studie der EUVAS eine hohe, der IIF mindestens ebenbürtige diagnostische Zuverlässigkeit (Damoiseaux et al., 2017). Die neue internationale Konsensusempfehlung unterstützt deshalb die ANCA-Testung mit alleinigem antigenspezifischen Immunoassay, ohne vorangehende Durchführung einer IIF (Bossuyt et al., 2017).

### 1.2.2 Histologie

Eine histologische Sicherung der Vaskulitis mittels Biopsie ist der Goldstandard in der Diagnostik und sollte in jedem Fall angestrebt werden (Hellmich et al., 2004). Ist eine Biopsie nicht möglich oder der Befund unspezifisch, wird in der Bestätigung der Verdachtsdiagnose auf klinische Surrogatparameter zurückgegriffen. Dazu zählen eine alveoläre Hämorrhagie, Erythrozyturie und Proteinurie, Mononeuritis multiplex oder wegweisende Laborbefunde (Hellmich et al., 2004).

### 1.2.3 Klinik der AAV

Als Systemerkrankung kann die AAV prinzipiell jedes Organsystem befallen, wobei sich das typische Befallsmuster bei GPA, MPA und EGPA durchaus unterscheidet. Am häufigsten zeigen sich Manifestationen an Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Trakt, Lunge, Niere, Auge und dem peripheren Nervensystem (PNS) (Jennette et al., 2013). Neben spezifischen Symptomen durch Organbeteiligungen kommt es zu allgemeinen Symptomen chronischer Entzündung wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Müdigkeit und Erschöpfung (Hunter et al., 2020). Für die GPA sind Beschwerden im oberen Respirationstrakt wie chronische zum Teil blutig-borkige Rhinitis oder chronische Sinusitis typisch und treten in >90% der Fälle auf. Häufig handelt es sich bei den im HNO-Bereich lokalisierten Manifestationen um die ersten Symptome der Erkrankung. Eine nicht ansprechende Antibiotikatherapie kann ein erster Hinweis für das Vorliegen einer systemischen Vaskulitis sein (Nimmerjahn et al., 2018). Den Namen „Granulomatose mit Polyangiitis“ bekam die Erkrankung, da neben einer nekrotisierenden Vaskulitis auch extravaskuläre granulomatöse Entzündungen typisch sind. Häufig treten Granulome retroorbital oder in der Lunge auf (Jennette et al., 2013) (Csernok E et al., 2020). In etwa 80% der Fälle sind bei der GPA die unteren Atemwege oder die Niere mitbeteiligt, häufig kombiniert als pulmorenales Syndrom mit alveolärer Hämorrhagie und rapid progressiver Glomerulonephritis (Jennette et al., 2013) (Kerstein et al., 2017).

Auch bei der MPA manifestiert sich bei etwa 80% der Betroffenen eine Glomerulonephritis, jedoch kommt es im Gegensatz zur GPA nur bei etwa einem Viertel der Patienten zur Beteiligung des Respirationstrakts (Guillevin et al., 1999). Extravaskuläre Entzündungen wie Granulome treten bei der MPA definitionsgemäß nicht auf (Jennette et al., 2013).

Der Diagnose einer EGPA geht meist ein langjähriges Asthma bronchiale voraus und es findet sich typischerweise eine Blut- und Gewebeeosinophilie. Häufig ist beides schon präsent, bevor es zur nekrotisierenden Vaskulitis kommt (Hellmich et al., 2006). Die EGPA lässt sich phänotypologisch in die ANCA-positive und die ANCA-negative EGPA differenzieren. Bei ANCA-negativer EGPA kommt es häufiger zu einer Myokardbeteiligung durch eosinophile Infiltrate als bei ANCA-positiven Patienten. Eosinophile Infiltrate finden sich auch häufig in der Lunge. Die ANCA-positive EGPA hingegen ähnelt klinisch eher der MPA und geht häufig mit dem Auftreten einer alveolären Hämorrhagie oder einer Glomerulonephritis einher. Eine weitere häufige Manifestation der EGPA stellt die Neuropathie dar. Bei der ANCA-positiven EGPA weisen die Antikörper meist MPO-Spezifität auf und genetisch ähnelt sie der MPA. Bei beiden zeigt sich eine Assoziation mit dem humanen Leukozytenantigen HLA-DQ, wohingegen dieser Zusammenhang bei der ANCA-negativen EGPA nicht besteht (Saku et al., 2018) (Furuta et al., 2019) (Leitung et al., 2022).

### **1.3 Pathogenese der AAV**

Bei der Pathogenese scheint es sich um ein multifaktorielles Zusammenspiel aus exogenen und endogenen Faktoren zu handeln (Nimmerjahn et al., 2018). Ein Hinweis auf den Einfluss von genetischen und umweltbedingten Faktoren ist die unterschiedliche geographische Häufung von GPA und MPA (Geetha & Jefferson, 2020). Bei PR3-ANCA lässt sich eine starke Assoziation mit dem humanen Leukozytenantigen (HLA) HLA-DP beobachten, bei MPO-ANCA mit HLA-DQ (Lyons et al., 2012). Infektionen könnten durch molekulare Mimikry zur Entstehung von ANCA beitragen (Geetha & Jefferson, 2020). Eine nasale Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* kann beispielsweise bei einem signifikanten Teil der GPA-Patienten nachgewiesen werden und geht mit einem

höheren Rezidivrisiko einher (Stegeman, 1994). Dass ANCA in der Pathogenese der AAV eine wichtige Rolle spielen, wurde durch mehrere Studien bestätigt. Xiao et al. (2002) zeigten beispielsweise im experimentellen Mausmodell, dass Anti-MPO IgG eine systemisch nekrotisierende Vaskulitis auslösen können (Xiao et al., 2002). Als Zielzellen der ANCA spielen Neutrophile bei der Entstehung der für die AAV typischen nekrotisierenden Vaskulitis eine wichtige Rolle (Al-Hussain et al., 2017): Inflammatorische Zytokine, Lipopolysaccharide oder der Komplementfaktor C5a bewirken, dass Antigene wie PR3 und MPO aus dem Zytoplasma an die Zelloberfläche der Neutrophilen gelangen. Dies wird als „Priming“ bezeichnet. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist der Anteil an geprimten Neutrophilen bei AAV-Patienten deutlich erhöht. Binden nun im Serum zirkulierende ANCA an die exponierten Antigene, werden die geprimten Neutrophilen aktiviert. Es kommt zur Freisetzung lysosomaler Enzyme und reaktiver Sauerstoffradikale sowie sog. neutrophiler extrazellulärer Fallen (Neutrophil Extracellular Traps (NET)) aus den neutrophilen Granulozyten, welche schließlich durch Nekrose, Apoptose und NETose zugrunde gehen (Al-Hussain et al., 2017). Aktivierte Neutrophile setzen zudem inflammatorische Zytokine frei, die weitere Neutrophile rekrutieren. Außerdem führt die Freisetzung von NETs zur Aktivierung des alternativen Komplementsystems und damit zur vermehrten Bildung des Komplementfaktor C5a, der seinerseits neutrophilienaktivierend und -primend wirkt, sodass sich die Entzündungsreaktion weiter potenziert (Kaplan et al., 2016). Diese Kaskade führt zur nekrotisierenden Gefäßentzündung und damit zum Organ- und Gewebeschaden.

Neben der nekrotisierenden Vaskulitis und der extravaskulären Granulombildung spielt bei der EGPA zusätzlich die Infiltration von eosinophilen Granulozyten eine wichtige Rolle im Pathomechanismus der Gewebsschädigung. Die Entzündung und Gewebsschädigung wird dabei unter anderem durch das Freisetzen von gewebsschädigenden Proteinen wie dem eosinophilen kationischen Protein (ECP), dem Major Basic Protein (MBP) oder der eosinophilen Peroxidase (EPO) aus den Granula aktivierter eosinophiler Granulozyten ausgelöst (Furuta et al., 2019)(Hellmich et al., 2006).



Welche Prozesse für die Bildung von ANCAs verantwortlich sind, ist bisher nur ansatzweise geklärt und es gibt verschiedene Ansätze, dieses Phänomen zu erklären (Gapud et al., 2017). Da die Antigene PR3 und MPO normalerweise im Zellinneren liegen und damit nicht in Berührung mit dem Immunsystem kommen, könnte eine dysregulierte Apoptose oder die uneffektive Beseitigung von apoptotischen Zellfragmenten mit verlängerter Präsentation von Antigenen aus dem Zellinneren zur Bildung entsprechender Autoantikörper führen (Nimmerjahn et al., 2018). ANCA allein reichen nicht aus, um die Pathogenese der AAV zu erklären, da es auch ANCA negative Verläufe gibt. Bei der EGPA gelingt sogar bei über der Hälfte der Patienten kein ANCA-Nachweis (Sablé-Fourtassou et al., 2005). Es ist allerdings möglich, dass auch der ANCA-negativen AAV eine ähnliche Pathogenese zugrunde liegen und die entsprechenden Antikörper bisher noch nicht detektiert werden konnten (Xiao et al., 2015).

#### **1.4 Therapie**

Hellmich (2017) fasst in seiner Übersichtsarbeit zusammen, welche Therapieprinzipien die EULAR, die British Society of Rheumatology (BSR), die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und das Canadian Vasculitis Research Network (CanVasc) für die Behandlung der AAV in ihren aktuellen Leitlinien empfehlen. Dabei gilt zu beachten, dass die Empfehlungen vor allem auf Studien zur GPA und MPA basieren und dementsprechend vor allem für diese beiden Entitäten gelten. Es herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass die Therapie an die Krankheitsschwere angepasst und dabei zwischen prinzipiell zwei Therapieregimen zur Remissionsinduktion unterschieden wird. Bei Patienten mit potentiell organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen vor allem an Niere (z.B. Glomerulonephritis) oder Lunge (z.B. diffuse alveoläre Hämorrhagie) wird zur Remissionsinduktion entweder das Zytostatikum Cyclophosphamid (CYC) oder der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab (RTX) in Kombination mit hoch-dosierten Glucocorticoiden (GC) eingesetzt. CYC ist sowohl als orale Dauertherapie als auch als intravenöse Pulstherapie verfügbar, wobei letztere aufgrund der deutlich geringeren benötigten

Gesamtdosis und dem damit geringeren Risiko für CYC-induzierte Langzeitschäden von EULAR/ERA, DGRh und BSR empfohlen wird (Hellmich, 2017). Bei Patienten im reproduktionsfähigen Alter mit bestehendem Kinderwunsch wurde RTX bereits seit längerem gegenüber CYC bevorzugt. Die Leitlinie der EULAR von 2022 spricht sich nun für eine generelle Bevorzugung von RTX gegenüber CYC aus und empfiehlt CYC als erste Alternative (Hellmich et al., 2023). Bei Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestation galt bislang der Einsatz des Basistherapeutikums Methotrexat (MTX) in Kombination mit GC zur Remissionsinduktion als Mittel der Wahl (Hellmich, 2017). Auch hier spricht sich die EULAR Leitlinie von 2022 nun für RTX als Mittel der ersten Wahl bei nicht-organbedrohlichen Fällen aus und empfiehlt MTX als 2. Wahl (Hellmich et al., 2023).

An die Remissionsinduktion sollte sich eine remissionserhaltende Therapie anschließen und für 24-48 Monate fortgeführt werden (Hellmich, 2017). Neben Azathioprin (AZA) oder MTX ist seit Januar 2019 auch RTX zur remissionserhaltenden Therapie der GPA und MPA zugelassen (Aringer & Hellmich, 2019). RTX wird dabei gegenüber AZA und MTX bevorzugt, da es in der MAINRITSAN Studie gegenüber AZA eine geringere Rezidivrate aufwies und MTX von seiner Wirksamkeit in der Remissionserhaltung mit AZA vergleichbar ist (Guillevin et al., 2014) (Pagnoux et al., 2008) (Chung et al., 2021).

Kommt es zu einem Rezidiv, hängt die Therapiewahl wieder davon ab, ob ein Organ oder das Leben des Patienten potenziell bedroht sind oder nicht. Bei einem organ-/lebensbedrohlichem Rezidiv spricht man von einem Majorrezidiv. In diesem Falle erfolgt die Remissionsinduktion mit RTX oder CYC. Handelt es sich um ein Minorrezidiv ohne organbedrohende Manifestation sprechen sich die Leitlinien dafür aus, die remissionserhaltende Therapie zu erhöhen oder umzustellen sowie die GC-Dosis vorübergehend zu erhöhen (Aringer & Hellmich, 2019).

Eine medizinisch attraktive, jedoch kostenintensive Therapiealternative zur Einsparung von GC stellt Avacopan dar, ein spezifischer C5a-Inhibitor, dessen Wirksamkeit sich im Vergleich zur herkömmlichen GC-Stufentherapie in der ADVOCATE-Studie hinsichtlich der Remissionserhaltung nicht unterlegen und in Bezug auf eine Remission nach einem Jahr sogar als überlegen zeigte (Jayne et al., 2021).

Für die EGPA gibt es nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien (RCT), sodass die Empfehlungen für die Behandlung der EGPA einen niedrigeren Evidenzgrad aufweisen.

Bei aktiver organ- oder lebensbedrohlicher EGPA wird die Remissionsinduktion mit CYC und GC eingeleitet. Bei ANCA-positiver EGPA kann alternativ auch RTX kombiniert mit GC verwendet werden. Bei Patienten mit nicht organbedrohlicher Manifestation der EGPA wird eine Behandlung mit GC und Mepolizumab (MEP), einem Interleukin-5 (IL-5) Inhibitor, empfohlen (Chung et al., 2021). Bei IL-5 handelt es sich um einen wichtigen Mediator der Aktivierung von Eosinophilen (Wechsler et al., 2017). Ein weiteres Medikament, das bei IL-5 ansetzt und derzeit in klinischen Studien weiter untersucht wird, ist der IL-5 Rezeptorblocker Benralizumab (Guntur et al., 2020). Alternativ können in nicht-organbedrohlichen Fällen auch MTX, AZA oder MMF in Kombination mit GC zur Remissionsinduktion eingesetzt werden (Chung et al., 2021). Bei einem Five-Factor-Score von 0 reichen bei EGPA-Patienten ohne schwere Organbeteiligung GC allein zur Induktion einer Remission aus (Greco et al., 2015). Die GC sollten nach initial hoher Dosierung möglichst rasch ausgeschlichen werden, um das Risiko für Infektionen und weitere Nebenwirkungen einer höher dosierten GC-Therapie zu reduzieren.

Für die Remissionserhaltung wird eines der mittelpotenten Immunsuppressiva MTX, AZA oder MMF gegenüber RTX bevorzugt. Im Falle eines Majorrezidiv wird RTX in Kombination mit GC eingesetzt. Bei einem Minorrezidiv, das während einer Therapie mit MTX, AZA, MMF oder GC alleine auftritt, wird empfohlen, die Therapie um Mepolizumab (MEP) zu ergänzen (Chung et al., 2021)

## 1.5 Prognose und Verlauf

Die AAV ist nicht heilbar, doch seit der Einführung moderner immunsuppressiver Therapien ist die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich gestiegen (Hoffman et al., 1992). Flossmann et al. untersuchten die Überlebensraten von AAV-Patienten und stellen in ihrer Patientenkohorte eine Überlebensrate von 88% nach einem Jahr sowie 78% nach 5 Jahren fest (Flossmann et al., 2011). Nach 3 Monaten erreichen etwa 90% der Patienten eine Remission, d.h. ein Fehlen von relevanter Krankheitsaktivität sowie eine erfolgreiche Reduktion der GC-Dosis auf  $\leq 7,5$  mg/d (Aringer & Hellmich, 2019)(Schirmer et al., 2017). Die Haupttodesursache bei AAV-Patienten ist heute nicht mehr die aktive Vaskulitis, sondern der Großteil der Todesfälle innerhalb des ersten Jahres ist durch Infektionen unter Immunsuppression bedingt (Flossmann et al., 2011). Der weitere Krankheitsverlauf ist bei einem Großteil der Patienten von Rezidiven gekennzeichnet. Bei etwa einem Drittel kommt es innerhalb von 18 Monaten nach erfolgter Remissionsinduktion zu einem Wiederaufflammen der Krankheitsaktivität (Specks et al., 2013). Die Remissionserhaltung nach erfolgter Remissionsinduktion ist in der Therapie der AAV deshalb von großer Bedeutung. Neben der Rate an Rezidiven ist vor allem auch der durch die Krankheit verursachte bleibende Schaden an den betroffenen Organsystemen für die Prognose entscheidend. Bei rasch progredientem Verlauf kann es schon früh im Krankheitsverlauf zu schweren Organschäden, zum Beispiel einer terminalen Niereninsuffizienz, einer alveolären Hämorrhagie oder einer irreversiblen Schädigung von Nerven kommen (Exley, Carruthers, et al., 1997) (Aasarød et al., 2000).

## 1.6 Klinische Scores: BVAS und VDI

Durch die Veränderung der AAV von einer rasch tödlichen zu einer chronisch verlaufenden Erkrankung durch medikamentöse Erfolge wurden neue Messinstrumente nötig, um den Verlauf der Krankheitsaktivität zu beurteilen und das Auftreten von Langzeitschäden festzustellen. Zwei klinische Scores zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Langzeitschäden, die primär für Studien entwickelt wurden, aber gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien auch

im klinischen Alltag verwendet werden, sind der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) und Vasculitis Damage Index (VDI) (Yates et al., 2016) (Hellmich, 2017). Sie helfen zu unterscheiden, ob Beschwerden durch aktuelle Krankheitsaktivität oder durch irreversible Langzeitschäden hervorgerufen sind. Diese Unterscheidung spielt für das weitere therapeutische Vorgehen eine wichtige Rolle. Während akute Krankheitsaktivität eine Therapieintensivierung fordert und durch Immunsuppression oft reversibel ist, sprechen Schäden erwartungsgemäß nicht auf eine immunsuppressive Therapie an (Carruthers & Bacon, 2001). Der BVAS ist ein Score zur systematischen Erfassung der Krankheitsaktivität und wurde 1994 erstmalig validiert (Luqmani et al., 1994). Der BVAS wurde als Messinstrument in vielen klinischen Studien angewendet und spielt dort eine wichtige Rolle, um Krankheitsaktivität zu operationalisieren und vergleichbar zu machen, aber auch um Einschlusskriterien zu bestimmen oder Remission und Rezidiv zu definieren (Mukhtyar et al., 2009). Seit der Entwicklung des BVAS wurde der Score zweimalig modifiziert. 2009 veröffentlichte Mukhtyar (2009) die bis dato neuste Version BVAS (v.3), eine Weiterentwicklung der zweiten Version BVAS(v.2) von 1997. Die Anzahl der Items wurde beim BVAS (v.3) von 66 auf 56 Items reduziert. Der BVAS weist eine gute Korrelation mit anderen Aktivitätsscores auf und ist bei allen primär systemischen Vaskulitiden anwendbar (Carruthers & Bacon, 2001). Zeitlich bezieht sich der BVAS auf die letzten vier Wochen und es sollen nur Symptome und Befunde gewertet werden, die direkt auf die aktive Vaskulitis und nicht auf andere Ursachen wie Komorbiditäten der Patienten oder Infektionen zurückzuführen sind (Mukhtyar et al., 2009).

Der VDI ist ein Score zur Erfassung von bleibenden, durch die AAV oder deren Therapie bedingten Schäden, der sich aus 64 Items in 10 organbasierten Kategorien und einer Kategorie für Therapienebenwirkungen zusammensetzt. Als kumulativer Score für irreversible Schädigung, kann der VDI im Verlauf der Erkrankung nur zu- und nicht abnehmen. Der VDI erfasst die zunehmende Belastung der Patienten durch bleibende Folgeschäden der Erkrankung und ihrer Therapie über die Zeit und stellt somit eine wichtige Messgröße des

Therapieerfolgs dar (Exley, Bacon, et al., 1997). Eine Gewichtung der einzelnen Items wie beim BVAS fehlt beim VDI (Suppiah et al., 2011).

### **1.7 Patient-reported outcomes (PRO)**

Um die Erkrankung und ihre Auswirkungen auf die Betroffenen möglichst ganzheitlich zu erfassen, sollte neben klinischen Scores zur Beurteilung von Aktivität und Langzeitschäden aus der Perspektive des Arztes auch die Patientenperspektive berücksichtigt werden. Unter einem *patient-reported Outcome* versteht man alle Informationen über Gesundheit und Befinden, die direkt vom Patienten selbst stammen und nicht durch Ärzte oder andere Personen erhoben und interpretiert wurden (Weldring & Smith, 2013). Zur Erhebung dieser Daten, die direkt vom Patienten stammen, werden meist Selbstauskunftsfragebögen verwendet, in denen Patienten ihre Sicht auf Symptome, Nutzen und Schaden der Therapie, ihre Funktionsfähigkeit im Alltag, ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ihre psychologische Verfassung darstellen. Viele Parameter, die die Lebensqualität einschränken, können nicht objektiv gemessen werden, wie beispielsweise Schmerzen, Fatigue oder die emotionale Belastung durch die Erkrankung. Auch die Frage, welche Symptome den Alltag am stärksten beeinträchtigen, kann nur vom Patienten selbst und nicht vom behandelnden Arzt beantwortet werden. PROs liefern somit Informationen dazu, was dem Patienten selbst in Bezug auf seine Erkrankung am wichtigsten ist und könnten eine wertvolle Ergänzung in der Gesamtbeurteilung des Gesundheitszustandes darstellen (Gossec et al., 2015). Man unterscheidet bei PROs zwischen allgemeinen, krankheitsübergreifenden PROs und solchen, die spezifisch für eine Erkrankung entwickelt wurden.

#### **SF-36**

Der Short Form 36 (SF-36) ist ein auf der Grundlage der Medical Outcome Study (MOS) entwickelter, weit verbreiteter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of life, HRQOL). Als krankheitsunabhängiger PRO kann der SF-36 sowohl bei verschiedenen Krankheitsgruppen als auch bei der gesunden Bevölkerung bei Personen ab 14 Jahren eingesetzt werden. Er besteht aus 36 Fragen, die 8

Gesundheitsdimensionen zugeordnet sind: Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), Körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Emotionale Rollenfunktion (EMRO), Vitalität (VITA), Psychisches Wohlbefinden (PSYC), Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), Körperliche Schmerzen (SCHM), Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES). Zusätzlich ist ein einzelnes Item zur Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zum vergangenen Jahr enthalten, das keiner Skala zugeordnet ist. Die 8 Subscores enthalten je zwischen 2 und 10 Items und können weiter zu zwei Grunddimensionen zusammengefasst werden: die Grunddimension der körperlichen Gesundheit (physical component score, PCS) sowie die Grunddimension der psychischen Gesundheit (Mental component score, MCS) (Ware & Sherbourne, 1992)(Morfeld & Bullinger, 2008). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung schneiden AAV-Patienten in fast allen Bereichen des SF-36 deutlich schlechter ab (Basu et al., 2014). Da der SF-36 als allgemeiner Fragebogen jedoch keine krankheitsspezifischen Fragen enthält, kann er die Belastung durch eine komplexe Systemerkrankung wie die AAV nicht vollständig erfassen (Fitzpatrick et al., 1998).

#### AAV-PRO

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei AAV-Patienten umfassender und spezifischer zu erfassen, als dies durch allgemeine Messinstrumente möglich ist, sah die EULAR die Notwendigkeit, einen AAV-spezifischen PRO zu entwickeln (Merkel et al., 2011) (J. C. Robson et al., 2015). Der AAV-PRO wurde durch ein internationales Team entwickelt und anhand von 626 englischsprachigen Patienten aus den USA, Kanada und Großbritannien validiert. Aus der Validierungsstudie von Robson et al. (2018) resultierte ein 29-Item Fragebogen, dessen Fragen zu sechs Domänen zusammengefasst werden: Organspezifische Symptome (OSS), systemische Symptome (SYS), Therapienebenwirkungen (TNW), soziale und emotionale Auswirkungen (SEA), Sorgen um die Zukunft (SUZ) und körperliche Funktionsfähigkeit (KFF) (Robson et al., 2018).

## 1.8 Zielsetzung

Patient-reported outcomes sind wichtige Messinstrumente, um die Patientenperspektive in die Gesamtbeurteilung der Erkrankung miteinzubeziehen und damit eine patientenorientierte Gesundheitsversorgung zu erreichen. Herlyn (2010) zeigt auf, dass die Sicht des Patienten auf die Krankheitslast häufig von der ärztlichen Beurteilung der Krankheit durch BVAS und VDI abweicht (Herlyn et al., 2010).

Ein häufig verwendeter PRO mit Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der SF-36 (Ware & Sherbourne, 1992), welcher jedoch keine krankheitsspezifischen Fragen enthält. Um die Belastung der Patienten durch eine chronisch rezidivierende Erkrankung vollständiger und genauer zu erfassen, wurde der AAV-PRO entwickelt (J. C. Robson et al., 2018). In der Validierungsstudie von Robson (2018) wurden etablierte Instrumente zur Bewertung von Krankheitsaktivität und Folgeschäden wie BVAS und VDI jedoch nicht mitbetrachtet und auch der Zusammenhang des AAV-PRO mit Messinstrumenten zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Depressivität nicht untersucht. Welche Faktoren die Patientenperspektive bei AAV maßgeblich prägen, ist bislang noch unklar.

Primäres Ziel dieser Studie ist deshalb die Untersuchung des Zusammenhangs von Krankheitsaktivität und Folgeschäden, Depression, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Therapie, Rezidiven und verschiedenen Organmanifestationen mit den AAV-PRO Domänen Scores an einer deutschen AAV-Kohorte. Unsere Hypothese lautet dabei, dass die AAV-PRO Domänen deutlicher stärker die Depressivität, gemessen durch das Becks Depression Inventory (BDI), und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, gemessen durch den SF-36, widerspiegeln als die durch BVAS und VDI bewertete Krankheitsaktivität und Langzeitschäden.

Da einige Items der AAV-PRO Domänen strukturelle Ähnlichkeiten zu Items des SF-36 und des BDI aufweisen, vermuten wir, dass die AAV-PRO Domänen sowohl Inhalte des SF-36 als auch des BDI abbilden.



An welchen Stellen wir starke Zusammenhänge mit der jeweiligen AAV-PRO Domänen erwarten, ist im Folgenden tabellarisch dargestellt und erklärende Erläuterungen zu den erwarteten Korrelationen finden sich im Anhang.

**Tab. 3 Erwartetes Muster der Zusammenhänge der AAV-PRO Domänen mit BDI, SF-36 Domänen, BVAS und VDI**

	OSS	SYS	TNW	SEA	SUZ	KFF
BDI			X	X	X	
KÖFU						X
KÖRO	X	X		X		X
EMRO				X		
VITA		X	X	X		
PSYC			X	X	X	
SOFU			X			
SCHM	X	X				
AGES	X	X			X	
BVAS	X					X
VDI						

X markiert jeweils die Variablen, mit denen für die jeweilige AAV-PRO Domäne die stärksten, signifikanten Korrelationen erwartet werden

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; OSS, Organspezifische Symptome; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapienebenwirkungen; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

Ob die Korrelationen von SF-36 Domänen und BDI mit den AAV-PRO Domänen voneinander unabhängige Zusammenhänge widerspiegeln oder ob die Korrelationen eigentlich denselben inhaltlichen Anteil von BDI und SF-36 darstellen, soll durch Regressionsanalysen überprüft werden. Mithilfe von Regressionsanalysen soll in dieser Studie zudem untersucht werden, ob die AAV-PRO Domänen die Inhalte von BDI und SF-36 vollständig oder nur in Anteilen darstellen. Unsere Hypothese lautet, dass die AAV-PRO Domänen spezifische Inhalte sowohl des BDI als auch der SF-36 Domänen zu großen Teilen darstellen können und der AAV-PRO somit eine umfassende Darstellung

der Patientenperspektive ermöglicht. Es handelt sich bei dieser Studie um die erste Evaluation des AAV-PRO in Deutschland und der Fragebogen wurde zu diesem Zweck professionell ins Deutsche übersetzt. Diese Studie liefert erste Daten zur Anwendung des AAV-PRO in der klinischen Praxis, die über die Validierung des Fragebogens hinausgehen. Durch die zweifache Erhebung der Fragebögen im zeitlichen Verlauf soll die Stabilität der Scores untersucht und überprüft werden, wie sich die erhobenen Parameter im Vergleich zu den AAV-PRO Domänen mit der Zeit verändern und ob es sich dabei um gleichförmige Veränderungen handelt.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-interventionelle klinische Kohortenstudie, in die Patienten aus der medius Klinik Kirchheim (Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie) sowie dem Universitätsklinikum Tübingen (Klinik für Innere Medizin 2, Rheumatologie) aufgenommen wurden.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien umfassten neben der Diagnose einer AAV (gemäß der Chapel Hill Definition 2013) die Einwilligungsfähigkeit sowie die Volljährigkeit des Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit sekundären Vaskulitiden im Rahmen von Infektionskrankheiten, anderen entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen sowie Malignom-assoziierten Vaskulitiden.

### **2.3 Ethikvotum**

Die Studie wurde unter der Projektnummer 777/2020BO2 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigt.

### **2.4 Studienablauf**

Potenzielle Studienpatienten wurden über den Ambulanzkalender des Vaskulitiszentrums Kirchheim, stationäre Aufnahmen der Rheumatologie in Kirchheim, sowie über die rheumatologische Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen gesichtet. Die entsprechenden Patienten wurden dann im Rahmen ihrer regulären Ambulanzvorstellung bzw. ihres stationären Aufenthaltes schriftlich und mündlich über das Studienvorhaben aufgeklärt. Im Falle ihrer Zustimmung füllten die Patienten während ihres Aufenthalts in der Klinik selbstständig die drei Fragebögen AAV-PRO, BDI und SF-36 aus. Auf einem

Deckblatt wurden die Patienten zudem zunächst gefragt, ob sie ihre Erkrankung zum momentanen Zeitpunkt als aktiv oder als nicht aktiv einschätzten.

Für eine Follow-Up Untersuchung etwa 3 Monate nach der ersten Erfassung wurde den Patienten schon bei Einschluss in die Studie ein Brief mit denselben Fragebögen für die Erfassung des zweiten Zeitpunkts mitgegeben. Auf diesem war das Datum notiert, an dem die Fragebögen erneut ausgefüllt und zurückgeschickt werden sollten. Den Patienten wurde empfohlen, sich auf dem Smartphone oder an einem geeigneten Ort in der Wohnung eine Erinnerung zu erstellen. Gegebenenfalls wurden die Patienten telefonisch an das Zurückschicken der Fragebögen erinnert.

Der Aktivitätsscore BVAS wurde in der ambulanten Sprechstunde oder auf Station bestimmt und der VDI sowie die Anzahl stattgehabter Major- und Minorrezidive aus den vorangegangenen Arztbriefen herausgearbeitet. Ebenfalls aus den vorhandenen Arztbriefen entnommen wurden Informationen zu Alter, Geschlecht, Diagnose, Zeit seit der Erstdiagnose, ANCA-Status, jemals stattgehabte Organmanifestationen (Niere, Lunge, Haut, muskuloskelettales System (MUSK), Zentrales Nervensystem (ZNS), PNS, HNO, Auge, Myokard, Sonstige) und alle bisherigen Therapien der Patienten. Da jedem Patienten im Rahmen seines Ambulanztermines auch Blut abgenommen wird, konnten die aktuellen Blutwerte (CRP, BSG sowie quantitativer ANCA-Status) zur Baseline der Erfassung dokumentiert werden. Die überwiegende Zahl der Patienten kommen regelmäßig im Abstand von 3-6 Monaten zur ambulanten Verlaufskontrolle, sodass von diesen Patienten die Erfassung der oben genannten Parameter beim Follow-Up analog zur Erfassung der Baseline stattfinden konnte. Bei Patienten mit einem Wiedervorstellungsintervall > 6 Monate konnten zum Follow-Up keine Blutwerte und kein BVAS bestimmt werden. Wenn der Patient in diesem Zeitraum keinen Arzt aufsuchte, war bei VDI, Rezidiven und Organmanifestationen davon auszugehen, dass sich keine Änderung ergeben hatte, sodass hier gemäß dem Prinzip „Last-Observation-Carried-Forward“ die Vorwerte für den zweiten Zeitpunkt übernommen wurden.

## **2.5 Erfassung von Krankheitsaktivität und Langzeitschäden mittels BVAS und VDI**

Zur Erfassung von Krankheitsaktivität und Langzeitschäden aus ärztlicher Perspektive wurden die klinischen Instrumente BVAS und VDI verwendet.

In dieser Studie wurde der BVAS (v.3) verwendet und anhand des „Glossary and Scoring for BVAS version 3“ ausgewertet (siehe Anhang). Beim Scoring des BVAS werden die 56 aufgeführten Symptome anhand ihres Schweregrades unterschiedlich gewichtet und pro Symptom je ein bis maximal 9 Punkte vergeben. Die 56 Items sind 9 Symptomgruppen zugeordnet: 1. Allgemeine Manifestationen, 2. Haut, 3. Schleimhäute und Augen, 4. HNO-Trakt, 5. Lunge, 6. kardiovaskuläre Symptome, 7. Abdomen, 8. Niere sowie 9. Nervensystem. Dabei gibt es für jede Subgruppe einen gedeckelten Maximalscore, der für dieses Organsystem vergeben werden kann. Am Beispiel der Kategorie „Abdomen“ mit einem Maximalscore von 9 Punkten bedeutet dies, dass zwar sowohl für das Vorliegen einer Peritonitis als auch für Hämatochezie 9 Punkte vergeben werden, falls ein Patient jedoch an beidem leidet, nicht 18 Punkte, sondern der Maximalscore von 9 Punkten für diese Subgruppe vergeben wird. Beim BVAS (v.3) wurde außerdem die Unterscheidung zwischen persistenter und neuer/aggravierter Symptomatik vereinfacht. Während in der Vorläuferversion BVAS (v.2.) bei jedem Symptom unterschiedlich viele Punkte vergeben wurden, je nachdem ob es als „persistent“ oder „new/worse“ bewertet wurde, wird die Symptomatik beim BVAS (v.3) nur als persistent bewertet, falls ausnahmslos alle Symptome persistent sind (Mukhtyar et al., 2009).

Der VDI erfasst mit insgesamt 64 Items aus 10 organbasierten Kategorien und einer Kategorie für Therapienebenwirkungen irreversible Schäden durch die Erkrankung (siehe Anhang). Vorbestehende Komorbiditäten oder Symptome, die auf eine aktive Vaskulitis zurückzuführen sind, werden im VDI nicht gewertet. Als kumulativer Score kann der VDI im Krankheitsverlauf nur zunehmen. Der VDI ergibt sich durch einfache Summation, ohne Gewichtung der zutreffenden Items nach Schweregrad (Suppiah et al., 2011).

## 2.6 Erfassung der Patientenperspektive mittels Fragebögen

Neben dem SF-36 als PRO zur allgemeinen HRQoL und dem AAV-PRO als krankheitsspezifischer PRO erhielten die Patienten noch den BDI zur Erfassung der Depressivität. Im Folgenden sind die Auswertungen der drei Selbstauskunftsfragebögen genauer dargestellt.

### 2.6.1 AAV-PRO

Die Auswertung des AAV-PRO wurde entsprechend des Scoring Guides „The ANCA-associated Vasculitis Patient-Reported Outcome (AAV-PRO) Questionnaire SCORING GUIDE“ vorgenommen (siehe Anhang). Pro Item kann der Patient zwischen 5 Antwortmöglichkeiten wählen, für die zwischen 0 und 4 Punkte vergeben werden. Für die sechs Domänen werden je zwischen 4 und 6 Items zusammengerechnet. So erhält man für jede Domäne einen Rohskalenwert (siehe Tab. 4). Je höher der erreichte Score ist, desto höher ist der subjektiv wahrgenommene Schweregrad der AAV.

**Tab. 4 Berechnung der Rohskalenwerte der sechs AAV-PRO Domänen**

Domäne	Items der Domäne	Maximaler Rohskalenwert
Organspezifische Symptome (OSS)	1, 2, 3, 4, 5	20
Systemische Symptome (SYS)	6, 7, 9, 10	16
Nebenwirkungen der Behandlung (TNW)	8, 11, 16, 17, 26	20
Soziale und emotionale Auswirkungen (SEA)	18, 20, 21, 22, 27, 28	24
Sorgen um die Zukunft (SUZ)	19, 23, 24, 25, 29	20
Körperliche Funktionsfähigkeit (KFF)	12, 13, 14, 15	20

Damit ein Vergleich unter den Domänen möglich ist, werden die Rohskalenwerte auf eine Skala von 0 – 100 umgerechnet. Dafür wird für jede Domäne 100 durch den höchstmöglichen Domänenscore dividiert und anschließend mit dem Rohskalenwert der entsprechenden Domäne multipliziert. Am Beispiel der Domäne OSS gilt demnach:

OSS-Domäne 0 – 100 Score = Rohskalenwert des Patienten x 100/20.

### 2.6.2 BDI

Der BDI ist ein Selbstaufkunftsinstrument zu depressionsbezogenen Symptomen. Bei AAV-Patienten ist ein höheres Maß an Depressivität bekannt, sodass die Beurteilung der Depressivität aus Sicht der Patienten anhand des BDI in die Studie mit aufgenommen wurde (Koutantji et al., 2003). Der BDI ist für die Beurteilung des Schweregrades einer Depression oder zum Screening auf depressive Symptome geeignet, jedoch nicht zur Diagnosestellung einer Depression. Die Originalversion des BDI wurde 1961 entwickelt und 1996 zum BDI II überarbeitet, der auch im Rahmen dieser Studie verwendet wurde (Beck et al., 1961) (Kühner et al., 2006). Die Hauptunterschiede zwischen BDI und BDI II liegen in der Erweiterung des Beurteilungszeitraums auf 2 Wochen sowie in der Substitution von vier Items durch vier neue Items und der Umformulierung einiger Antwortalternativen. Der BDI II enthält 21 Items, die inhaltlich verschiedene depressive Symptome abdecken, wie beispielsweise Verlust von Freude, Versagensgefühle, Schuldgefühle und Interessensverlust. Pro Item werden zwischen 0 und 3 Punkte vergeben, sodass ein Maximalscore von 63 Punkten erreicht werden kann. Die Patienten kreuzen bei jedem Item die Antwortalternative an, die ihrem Empfinden am meisten entspricht und die Punkte der einzelnen Items werden zum Gesamtscore addiert. Die Cut-Off Werte liegen bei BDI II so, dass ab 13 Punkten eine milde, ab 20 Punkten eine mittlere und ab 29 Punkten eine schwere Depression vorliegt (Hautzinger et al., 2006).

### 2.6.3 SF-36

Der Short Form 36 ist ein weit verbreiteter und häufig genutzter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der krankheitsunabhängig sowohl bei verschiedenen Krankheitsgruppen als auch bei der gesunden Bevölkerung angewendet werden kann. Er besteht aus 36 Fragen, die 8 Gesundheitsdimensionen zugeordnet sind. Eine Frage ist keiner Domäne zugeordnet und bildet die Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum Vorjahr ab. Die 9 SF-36 Domänen mit Itemanzahl und ihren groben Inhalten sind Tab. 4 zu entnehmen. Der komplette Fragebogen befindet sich im Anhang. Bei der Auswertung des SF-36 werden die Antworten der Items in den Domänen gemäß der Handanweisung von Bullinger und Kirchberger (1998) in eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet, wobei 100 der bestmöglichen Lebensqualität entspricht.



**Tab. 5 Inhalt und Itemanzahl der Domänen des SF-36**

Domäne	Itemanzahl	Inhalt
Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)	10	Wie stark der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Gehen, Treppensteigen, Bücken etc. beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)	4	Ausmaß in dem der Gesundheitszustand die Arbeit und andere Alltagsaktivitäten beeinträchtigt
Emotionale Rollenfunktion (EMRO)	3	Ausmaß der Beeinträchtigung im Alltag durch emotionale Probleme
Vitalität (VITA)	4	Wie energiegeladen oder erschöpft sich die Person fühlt
Psychisches Wohlbefinden (PSYC)	5	Allgemeine psychische Gesundheit
Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)	2	Ausmaß in dem sich die Person bei sozialen Aktivitäten durch gesundheitliche Probleme eingeschränkt fühlt
Körperliche Schmerzen (SCHM)	2	Ausmaß an Schmerzen und deren Einfluss auf die normale Arbeit
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)	5	Die persönliche Einschätzung der eigenen Gesundheit und deren zukünftiger Entwicklung
Veränderung der Gesundheit	1	Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Bullinger M; Kirchberger I (1998) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Hogrefe-Verlag für Psychologie.

## 2.7 Statistische Methoden

Die Datentabelle wurde zunächst in Microsoft Excel geführt. Zur weiteren Auswertung wurden die Daten von Excel in das Statistik Programm IBM SPSS 28 (IBM Corp) importiert. Neben rein deskriptiver Statistik (Häufigkeitsverteilung, Minimum, Maximum, Mittelwerte ( $M$ ), Kreuztabellen) wurden verschiedene Methoden der analytischen Statistik wie Korrelationsanalysen, t-Tests und Regressionsanalysen durchgeführt. Testergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,05$  wurden als signifikant gewertet.

Die statistische Auswertung wurde unter Anleitung und Beratung eines Fachberaters des Instituts für medizinische Biometrie der Universität Tübingen durchgeführt.

### 2.7.1. Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalyse dient der Untersuchung eines ungerichteten Zusammenhangs zwischen zwei Variablen. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) liefert dabei Informationen über Stärke und Richtung des Zusammenhangs und kann zwischen  $-1$  und  $+1$  liegen. Bei einem positiven Wert gehen größere Werte der Variablen  $x$  mit größeren Werten der Variable  $y$  einher, man spricht von positiver Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an  $1$  liegt, desto stärker ist der Zusammenhang der beiden Variablen. Umgekehrt liegt eine negative Korrelation vor, wenn der Korrelationskoeffizient Werte zwischen  $-1$  und  $0$  annimmt. Bei Variablen mit metrischem Skalenniveau, die normalverteilt sind und zwischen denen ein linearer Zusammenhang vorliegt, wird die Korrelationsanalyse nach Pearson angewandt. Handelt es sich um Variablen mit ordinalem Skalenniveau, wird dagegen die Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

### 2.7.2. t-Test

Der Zwei-Stichproben t-Test ist ein statistisches Verfahren, welches testet, ob sich die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben unterscheiden. Zur Durchführung eines t-Tests sollte Varianzhomogenität bestehen sowie annähernd Normalverteilung vorliegen. Alle Variablen wurden mit Hilfe eines

Histogramms graphisch auf Normalverteilung untersucht. Bei nicht-normal verteilten Variablen kann der Mann Whitney U Test verwendet werden.

### 2.7.3. Regressionsanalysen

Die Regressionsanalyse ist ein statistisches Analyseverfahren, um gerichtete Zusammenhänge von Variablen zu untersuchen. Dabei wird getestet, wie gut sich die sog. abhängige Variable durch eine oder mehrere unabhängige Variablen, auch Prädiktoren genannt, vorhersagen lässt. Wird der Zusammenhang von zwei Variablen untersucht, spricht man von einfacher linearer Regression. Werden dagegen mehrere unabhängige Variablen in die Analyse miteinbezogen, handelt es sich um eine multiple lineare Regression. Das Skalenniveau der Variablen sollte bei beiden Formen der Regressionsanalyse metrisch sein und es wird davon ausgegangen, dass zwischen der abhängigen und der unabhängigen Variable ein linearer Zusammenhang besteht. Die Regressionsgleichung der multiplen linearen Regression lautet wie folgt:

$$y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n.$$

Die Regressionskoeffizienten  $\beta$  geben an, wie stark die abhängige Variable ansteigt oder sinkt, wenn die zugehörige unabhängige Variable um 1 ansteigt. Dabei hängt der Regressionskoeffizient einer unabhängigen Variable immer auch davon ab, welche weiteren Prädiktoren noch in die Analyse miteinbezogen werden. Gibt es unter den Prädiktoren Zusammenhänge, so werden die  $\beta$ -Gewichtungen so berechnet, dass die Varianzanteile nicht doppelt berücksichtigt werden. In der Regressionsanalyse lässt sich somit der spezifische Zusammenhang einer Variable mit einer anderen Variable untersuchen. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  gibt an, zu welchem Anteil die Varianz der abhängigen Variable durch die unabhängigen Variablen aufgeklärt werden kann.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristik

Es wurden insgesamt 156 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 141 in der medius Klinik Kirchheim und 15 im Universitätsklinikum Tübingen in Behandlung waren. Die Geschlechterverteilung war mit 79 (50,6%) Frauen und 77 (49,4%) Männern im Studienkollektiv sehr ausgewogen. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 20 und 89 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 57,43 ( $\pm$  16,42) Jahre. Von den 156 Patienten hatten 88 die Diagnose GPA (56,4%), 28 MPA (17,9%) sowie 40 EGPA (25,6%). Die Zeit seit der Diagnosestellung bei Studieneinschluss reichte von 0 bis 361 Monate und betrug im Mittel 75,84 ( $\pm$  74,74) Monate.

#### 3.2 ANCA-Status

Von den 88 GPA-Patienten waren 67 (76,1%) PR3-ANCA positiv. Ein positiver MPO-ANCA konnte bei 26 (92,9%) MPA-Patienten nachgewiesen werden. Die meisten EGPA-Patienten waren ANCA-negativ (82,5%), 15% MPO-ANCA positiv und nur ein EGPA-Patient war PR3-ANCA positiv (siehe Tab. 6).

**Tab. 6 Kreuztabelle Diagnose und ANCA-Status**

		ANCA-Status				Gesamt
		negativ	PR3	MPO	PR3+MPO	
Diagnose	GPA	12	67	8	1	88
	MPA	2	0	26	0	28
	EGPA	33	1	6	0	40
Gesamt		47	68	40	1	156

AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper; EGPA, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis; MPA, Mikroskopische Granulomatose mit Polyangiitis; MPO, Myeloperoxidase; PR3, Proteinase 3

### 3.3 Organmanifestationen

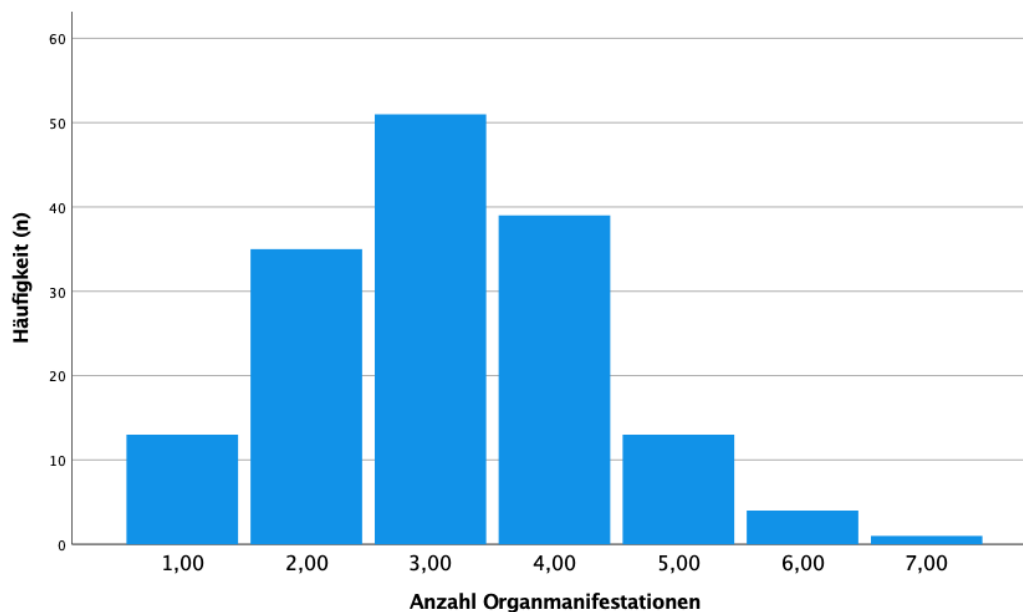
Die betroffenen Organsysteme zeigten ein für die jeweilige Diagnose typisches Verteilungsmuster. So hatten 77 Patienten (96,3%) mit der Diagnose GPA eine HNO-Beteiligung und 53 GPA-Patienten (60,2%) eine Lungenbeteiligung. Bei den Patienten mit einer MPA dagegen war eine Nierenbeteiligung mit am häufigsten und trat bei 18 Patienten auf (69,2%). Die Lunge war bei 39 von 40 EGPA-Patienten (97,5%) betroffen. Daneben waren das PNS und das Myokard mit 22 Betroffenen (55%) bzw. 18 Betroffenen (45%) häufige Manifestationen der EGPA-Patienten im Studienkollektiv. Diese Angaben beziehen sich auf die Erfassung zum ersten Untersuchungszeitpunkt (t1). Tabelle 7 zeigt eine detaillierte Darstellung der Organmanifestationen.

**Tab. 7 Verteilung der Organmanifestationen bei GPA, MPA und EGPA (t1)**

	<b>GPA (n)</b>	<b>MPA (n)</b>	<b>EGPA (n)</b>	<b>Gesamt (n)</b>
<b>n (Gesamt)</b>	88	28	40	156
<b>Organmanifestation</b>				
<b>Niere</b>	34	19	1	54
<b>Lunge</b>	53	16	39	108
<b>Haut</b>	18	8	7	33
<b>Muskuloskelettal</b>	40	14	8	62
<b>ZNS</b>	5	2	0	7
<b>PNS</b>	22	10	23	55
<b>HNO</b>	77	7	31	116
<b>Auge</b>	23	1	0	25
<b>Myokard</b>	1	0	18	19
<b>Sonstiges</b>	5	2	2	9

EGPA, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis, HNO, Hals-Nasen-Ohren; MPA, Mikroskopische Polyangiitis; PNS, Peripheres Nervensystem; ZNS, Zentrales Nervensystem

Was die Anzahl der betroffenen Organsysteme betrifft, waren bei 125 (80,1%) der Patienten zum Zeitpunkt t1 zwischen 2 und 4 Organsysteme betroffen. Eine Zahl an Organmanifestationen von 1 oder  $\geq 5$  kamen jeweils bei 13 (8,3%) der Patienten vor. Das Maximum lag bei 7 betroffenen Organsystemen, was im gesamten Studienkollektiv nur einmal der Fall war (siehe Abb. 1).



**Abb. 1 Anzahl verschiedener Organmanifestationen (t1)**

### 3.4 Therapien

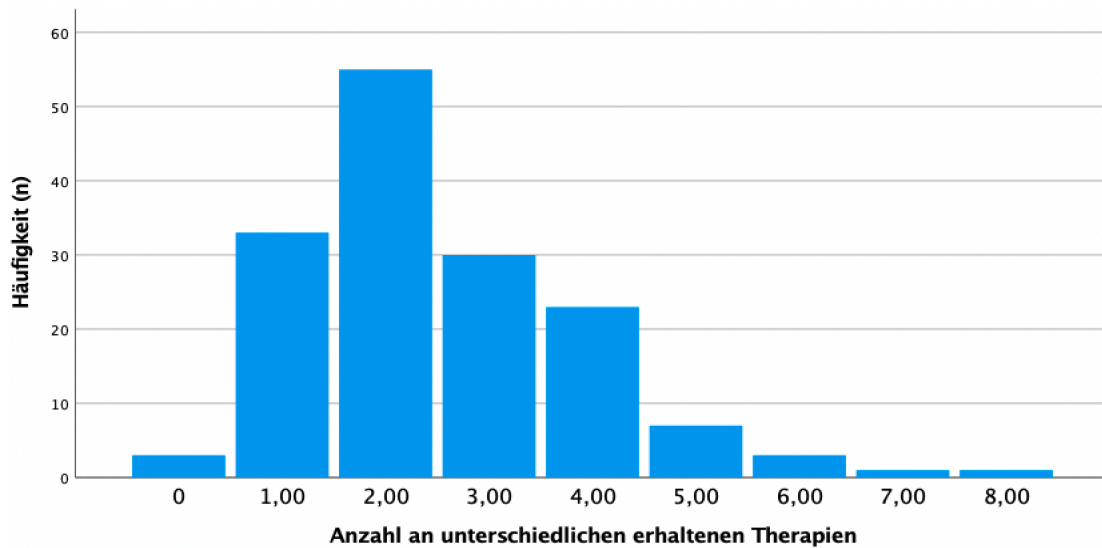
Die am häufigsten zur Therapie verwendeten Medikamente waren CYC i.v., RTX, AZA sowie MTX. Alle weiteren Medikamente zur Behandlung der AAV wurden deutlich seltener eingesetzt (siehe Tab. 8).

**Tab. 8 Anzahl an Patienten, die die aufgeführten Therapien erhalten haben (t1)**

<b>Therapien</b>	<b>Häufigkeit absolut (n)</b>	<b>Häufigkeit relativ (%)</b>
<b>CYC i.v.</b>	85	54,5
<b>CYC oral</b>	8	5,1
<b>RTX</b>	83	53,2
<b>AZA</b>	76	48,7
<b>MTX</b>	75	48,1
<b>LEF</b>	24	15,4
<b>MMF</b>	15	9,6
<b>PLEX</b>	7	4,5
<b>Sonstige</b>	17	10,9

AZA, Azathioprin; CYC, Cyclophosphamid; i.v., intravenös; LEF, Leflunomid; MMF, Mycophenolat-Mofetil; MTX, Methotrexat; PLEX, Plasmapherese; RTX, Rituximab

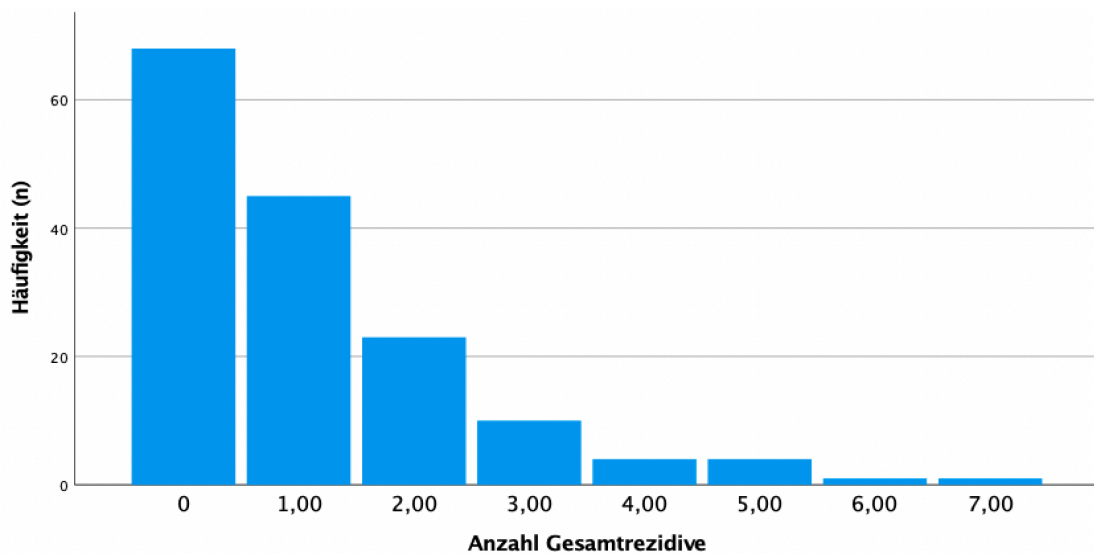
141 (90,4%) der Patienten erhielten zwischen ein und vier verschiedene Therapien, wobei der Einsatz von zwei verschiedenen Therapien das häufigste Therapiemanagement darstellte und bei 55 Patienten (35,3%) angewendet wurde. In zwei Einzelfällen wurden seriell 8 verschiedene immunsuppressive Therapien angewandt (siehe. Abb. 2).



**Abb. 2 Häufigkeit der Anzahl an unterschiedlichen erhaltenen Therapien (t1)**

### 3.5 Rezidive

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei 68 Patienten (43,6%) ein bisher rezidivfreier Verlauf. Bei weiteren 68 Patienten (43,5%) kam es zu einem oder zu zwei Rezidiven und nur in 20 Fällen (12,6%) traten drei oder mehr Rezidive auf (siehe Abb. 3). Bei zwei Patienten kam es im Vergleich zum Kollektiv mit sechs bzw. sieben Gesamtrezidiven deutlich gehäuft zu Rezidiven.



**Abb. 3 Verteilung der Anzahl an Rezidiven der Kohorte seit Erstdiagnose zum Zeitpunkt t1**



Die Rezidive lassen sich weiter in Major- und Minorrezidive unterteilen. Der Unterschied liegt in einer beim Majorrezidiv im Gegensatz zum Minorrezidiv gegebenen potenziellen Organ- oder Lebensbedrohung des Patienten. Majorrezidive waren in der untersuchten Kohorte deutlich seltener als Minorrezidive. Von 170 Gesamtrezidiven im Zeitraum vor t1 waren 35 (20,59%) ein Major- und 135 (79,41%) ein Minorrezidiv. Die Mehrzahl der Patienten verblieb ohne Majorrezidiv ( $n = 128, 75,3\%$ ). Bei 6 der Patienten (3,5%) kam es zu zwei bzw. drei Majorrezidiven. Während der Studienphase (i.e. zwischen t1 und t2) kam es im gesamten Patientenkollektiv bei einem Patienten zu einem weiteren Majorrezidiv sowie bei einem Patienten zu einem weiteren Minorrezidiv. Patienten mit positivem PR3-ANCA wiesen häufiger Rezidive auf, als Patienten mit MPO-ANCA oder negativem ANCA-Status: 21 (60%) der Majorrezidive traten bei Patienten mit positivem PR3-ANCA auf. Im t-Test für unabhängige Stichproben war der Unterschied in der Anzahl an Majorrezidiven zwischen PR3- und MPO-positiven Patienten jedoch nicht signifikant ( $p = 0,277$ ). Bei den Minorrezidiven fielen 70 (51,85%) auf Patienten mit positivem PR3-ANCA. PR3-positive Patienten zeigten im t-Test signifikant mehr Minorrezidive als MPO-positive Patienten ( $p = 0,008$ ). Die Anzahl der Major- bzw. Minorrezidive bei Patienten mit unterschiedlichem ANCA-Status sind in Tabelle 9 und 10 dargestellt.

**Tab. 9 Kreuztabelle ANCA-Status und Majorrezidive (t1)**

		Majorrezidive				Gesamt
		0	1	2	3	
ANCA- Status	negativ	43	2	2	0	47
	PR3	52	12	3	1	68
	MPO	32	8	0	0	40
	PR3 + MPO	1	0	0	0	1
	Gesamt	128	22	5	1	156

ANCA, Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper; MPO, Myeloperoxidase; PR3, Proteinase 3

**Tab. 10 Kreuztabelle ANCA-Status und Minorrezidive (t1)**

		Minorrezidive						Gesamt
		0	1	2	3	4	5	
ANCA- Status	negativ	22	13	6	4	2	0	47
	PR3	33	18	8	4	1	4	68
	MPO	23	14	3	0	0	0	40
	PR3 + MPO	1	0	0	0	0	0	1
	Gesamt	79	45	17	8	3	4	156

ANCA, Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper; MPO, Myeloperoxidase; PR3, Proteinase 3

### 3.6 Patienten- und Arzteinschätzung

Von den 156 teilnehmenden Patienten schätzten sich zur Baseline 43 als aktiv, 112 als nicht aktiv ein. Von einem Patienten fehlte die Einschätzung. Einen BVAS  $\geq 1$  hatten zum ersten Untersuchungszeitpunkt 30 der 156 Patienten. In 124 Fällen (80%) stimmt die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den BVAS überein. In 22 Fällen (14,1%) schätzt sich der Patient selbst trotz eines BVAS von 0 als in seiner Erkrankung aktiv ein. In 9 (5,8%) Fällen ist es umgekehrt, sodass der Patient seine Erkrankung trotz BVAS  $\geq 1$  als nicht aktiv einschätzt. Zum Follow-Up fehlte von 11 Patienten eine Einschätzung ihrer Krankheitsaktivität. Von den 145 Studienpatienten, von denen zum zweiten Zeitpunkt eine Einschätzung ihrer Krankheitsaktivität vorlag, schätzten sich 38 als aktiv und 107 als nicht aktiv ein. Der BVAS wurde zum zweiten Zeitpunkt bei 133 der 156 Patienten erhoben, wovon 10 Patienten einen BVAS  $\geq 1$  hatten. Eine Übereinstimmung von BVAS und Patientenperspektive lag hier in 97 (76,4%) Fällen vor. In 27 Fällen bewerteten die Patienten ihren Krankheitszustand als aktiv bei einem BVAS von 0 und auch beim Follow-Up schätzte sich drei Patienten bei einem BVAS  $\geq 1$  als nicht aktiv ein.

### 3.7 Ergebnisse der Fragebögen und Messinstrumente

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebögen AAV-PRO, BDI und SF-36 sowie der klinischen Scores BVAS und VDI im Einzelnen dargestellt. Es folgen die Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalysen.

#### 3.7.1 AAV-PRO

Bei der Betrachtung der sechs AAV-PRO Domänen zeigten sich bei den Patienten, die sich selbst als aktiv einschätzten höhere Domänen-Scores als bei jenen, die ihre Erkrankung als nicht aktiv bezeichneten. Dieser Unterschied zeigte sich im t-Test sowohl für t1 als auch für t2 für jede der AAV-PRO Domänen signifikant (alle  $p < 0,001$ ). Wurde die Patientenkohorte auf der Grundlage der objektiven Krankheitsaktivität ( $BVAS \geq 1$ ) aufgeteilt, zeigten sich die Ergebnisse der Mittelwertunterschiede im t-Test heterogen. Nicht signifikant waren zum Zeitpunkt t1 der Mittelwertunterschied in den Domänen OSS und SUZ und zum Zeitpunkt t2 in der Domäne SYS. Alle weiteren Mittelwertsunterschiede zeigten sich auch aufgeteilt nach dem BVAS als signifikant mit p-Werte zwischen  $p < 0,001$  und  $p = 0,017$ . Die jeweiligen Minima, Maxima, Mittelwerte und Mittelwertsunterschiede der AAV-PRO Domänen zu t1 und t2 sind in Tabelle 11 im Gesamten sowie in den Kategorien „aktiv“ und „nicht aktiv“ nach Patientenselbsteinschätzung sowie in Tabelle 12 aufgeteilt nach Krankheitsaktivität im BVAS dargestellt.

**Tab. 11 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschiede der AAV-PRO Domänen aufgeteilt nach Zeitpunkt und Patientenselbsteinschätzung**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Patienteneinschätzung</b>	<b>N</b>	<b>Minimum; Maximum</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>
<b>OSS</b>	t1	Aktiv	43	0; 85	42,44 (25,17)	4,871 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	112	0; 75	22,05 (17,65)	
		Gesamt	156	0; 85	27,79 (21,89)	
	t2	Aktiv	37	0; 90	47,16 (21,43)	6,222 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	106	0; 70	24,29 (18,44)	
		Gesamt	143	0; 100	30,17 (21,56)	
<b>SYS</b>	t1	Aktiv	43	0; 100	56,40 (23,29)	8,183 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	112	0; 100	24,16 (21,43)	
		Gesamt	156	0; 100	33,29 (26,26)	
	t2	Aktiv	37	6,25; 93,75	55,40 (23,11)	6,325 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	106	0; 100	27,54 (23,06)	
		Gesamt	145	0; 100	34,40 (26,06)	
<b>TNW</b>	t1	Aktiv	43	0; 85	34,30 (20,19)	5,531 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	112	0; 65	15,85 (13,59)	
		Gesamt	156	0; 85	21,15 (17,79)	
	t2	Aktiv	37	0; 90	36,35 (22,38)	4,578 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	106	0; 65	17,92 (16,80)	
		Gesamt	145	0; 90	22,55 (19,95)	
<b>SEA</b>	t1	Aktiv	43	0; 95,83	45,16 (22,25)	7,172 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	112	0; 62,50	20,42 (17,94)	
		Gesamt	156	0; 95,83	27,38 (22,74)	
	t2	Aktiv	37	16,67; 100	50,00 (21,61)	8,437 (0,001)
		Nicht aktiv	106	0; 70,83	19,26 (18,13)	

AAV-PRO Domäne	Zeitpunkt	Patienteneinschätzung	N	Minimum; Maximum	M (SD)	t  (p)
		Gesamt	145	0; 100	27,16 (23,27)	
SUZ	t1	Aktiv	42	0; 100	49,17 (23,84)	6,325 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	112	0; 70	23,53 (18,03)	
		Gesamt	155	0; 100	30,61 (22,74)	
	t2	Aktiv	37	10; 100	54,19 (23,29)	7,905 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	106	0; 85	22,31 (20,32)	
		Gesamt	145	0; 100	30,38 (25,24)	
KFF	t1	Aktiv	43	0; 93,75	40,12 (27,42)	5,903 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	112	0; 93,75	13,23 (19,13)	
		Gesamt	156	0; 93,75	20,67 (24,71)	
	t2	Aktiv	37	0; 100	45,10 (27,92)	6,562 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	106	0; 75	12,97 (17,57)	
		Gesamt	145	0; 100	21,38 (24,97)	

\* Unterschiede in der Anzahl N bei den Domänen sind auf fehlende Antworten bei einzelnen Domänen zurückzuführen, Unterschiede zwischen Gesamtanzahl und den Angaben bei „aktiv“ und „nicht aktiv“ ergeben sich durch fehlende Angabe der Selbsteinschätzung der Patienten  
AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapienebenwirkungen

**Tab. 12 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschiede der AAV-PRO Domänen aufgeteilt nach Zeitpunkt und BVAS  $\geq 1$**

AAV-PRO Domäne	Zeitpunkt	Krankheitsaktivität (aktiv: BVAS $\geq 1$ Remission: BVAS = 0)	N	Minimum; Maximum	M (SD)	t  (p)
OSS	t1	Aktiv	30	0; 80	33,33 (25,23)	1,551 (0,123)
		Remission	126	0; 85	26,47 (20,91)	
	t2	Aktiv	9	25; 90	46,93 (29,09)	2,479 (0,007)
		Remission	118	0; 75	77,62 (23,07)	

AAV-PRO Domäne	Zeitpunkt	Krankheitsaktivität (aktiv: BVAS ≥ 1 Remission: BVAS = 0)	N	Minimum; Maximum	M (SD)	t  (p)
<b>SYS</b>	t1	Aktiv	30	0; 100	45,83 (27,97)	2,984 (0,002)
		Remission	126	0; 93,75	30,31 (25,03)	
	t2	Aktiv	9	18,75; 87,50	47,92 (21,88)	1,630 (0,053)
		Remission	118	0; 100	33,16 (26,46)	
<b>TNW</b>	t1	Aktiv	30	0; 85	27,33 (18,74)	2,142 (0,017)
		Remission	126	0; 70	19,68 (17,31)	
	t2	Aktiv	9	10; 90	42,78 (25,87)	3,575 (<0,001)
		Remission	118	0; 65	19,92 (17,88)	
<b>SEA</b>	t1	Aktiv	30	0; 95,83	36,94 (22,23)	2,690 (0,008)
		Remission	126	0; 95,83	25,10 (21,54)	
	t2	Aktiv	9	33,33; 91,67	57,41 (17,65)	4,549 (<0,001)
		Remission	118	0; 91,67	24,22 (21,31)	
<b>SUZ</b>	t1	Aktiv	30	0; 100	34,83 (25,81)	1,133 (0,259)
		Remission	125	0; 85	29,60 (21,94)	
	t2	Aktiv	9	40; 100	63,89 (20,43)	4,630 (<0,001)
		Remission	118	0; 100	27,29 (23,02)	
<b>KFF</b>	t1	Aktiv	30	0; 93,75	36,20 (27,29)	4,026 (<0,001)
		Remission	126	0; 93,75	16,96 (22,64)	
	t2	Aktiv	9	6,25; 87,50	47,22 (26,72)	3,277 (<0,001)
		Remission	118	0; 100	20,02 (23,80)	

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapienebenwirkungen

Desweiteren wurde die Veränderung der Mittelwerte zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten t1 und t2 untersucht. Bei allen AAV-PRO Domänen zeigte sich dabei von t1 zu t2 eine Zunahme des Mittelwerts mit höheren Werten beim zweiten Erhebungszeitpunkt. Im t-Test für gepaarte Stichproben stellte sich dieser Unterschied jedoch nur bei der Domäne OSS als signifikant heraus ( $p = 0,024$ ). Bei allen anderen Domänen war der Mittelwertunterschied im t-Test zwischen den Zeitpunkten nicht signifikant. Für alle AAV-PRO Domänen bestand eine hohe Korrelation der erreichten Scores zwischen t1 und t2 (alle  $r > 0,704$ ,  $p < 0,001$ ). Tabelle 13 zeigt die detaillierten Ergebnisse der Veränderung der AAV-PRO Domänen im zeitlichen Verlauf.

**Tab. 13 T-Tests, Korrelationen und Effektstärken bei gepaarten Stichproben der AAV-PRO Domänen im zeitlichen Verlauf (t1 und t2)**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt (N)</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>	<b>r (p)</b>
<b>OSS</b>	t1 (145)	27,34 (22,06)	2,284 (0,024)	0,767 ( $<0,001$ )
	t2 (145)	30,17 (21,56)		
<b>SYS</b>	t1 (145)	31,90 (26,05)	1,525 (0,129)	0,713 ( $<0,001$ )
	t2 (145)	34,40 (26,06)		
<b>TNW</b>	t1 (145)	20,86 (17,66)	1,392 (0,166)	0,704 ( $<0,001$ )
	t2 (145)	22,55 (19,95)		
<b>SEA</b>	t1 (145)	26,84 (22,55)	0,242 (0,809)	0,765 ( $<0,001$ )
	t2 (145)	27,16 (23,27)		
<b>SUZ</b>	t1 (144)	30,42 (23,00)	0,232 (0,817)	0,779 ( $<0,001$ )
	t2 (144)	30,10 (25,10)		
<b>KFF</b>	t1 (145)	19,61 (24,75)	1,213 (0,227)	0,751 ( $<0,001$ )
	t2 (145)	21,38 (24,97)		

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen

### 3.7.2 BDI

Analog zu den AAV-PRO Domänen zeigten sich auch beim BDI zu beiden Zeitpunkten signifikant höhere Mittelwerte bei den Patienten, die ihre Erkrankung als aktiv einschätzten. Minima und Maxima sowie Mittelwerte und Mittelwertsunterschiede des BDI zu beiden Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 14 im Gesamten, sowie in den Kategorien „aktiv“ und „nicht aktiv“ nach Patientenselbsteinschätzung dargestellt.

**Tab. 14 M, SD, Minimum und Maximum des BDI aufgeteilt nach Zeitpunkt sowie Selbsteinschätzung der Patienten**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Selbsteinschätzung Patient (N)</b>	<b>Minimum, Maximum</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>
<b>t1</b>	Aktiv (43)	0, 47	14,14 (9,42)	4,532 ( $<0,001$ )
	Nicht aktiv (111)	0, 32	7,87 (6,93)	
	Gesamt (155)	0, 47	9,67 (8,17)	
<b>t2</b>	Aktiv (37)	3, 43	15,89 (10,30)	4,363 ( $<0,001$ )
	Nicht aktiv (106)	0, 49	8,48 (8,36)	
	Gesamt (145)	0, 49	10,33 (9,40)	

\* Unterschiede zwischen Gesamtanzahl und den Angaben bei „aktiv“ und „nicht aktiv“ ergeben sich durch fehlende Angabe der Selbsteinschätzung der Patienten  
BDI, Beck's Depression Inventory

Zwischen den beiden Zeitpunkten nahm der mittlere BDI im Studienkollektiv von 9,30 auf 10,33 zu. Im t-Test für gepaarte Stichproben war dieser Unterschied nicht signifikant und es bestand eine hohe Korrelation zwischen den BDI-Scores zu t1 und t2 (siehe Tab. 15).



**Tab. 15 T-Test, Korrelation und Effektstärke bei gepaarten Stichproben des BDI im zeitlichen Verlauf (t1 und t2)**

Zeitpunkt (N)	M (SD)	t  (p)	r (p)
t1 (145)	9,30 (8,14)	1,960 (0,052)	0,750 (<0,001)
t2 (145)	10,33 (9,40)		

BDI, Beck's Depression Inventory

### 3.7.3 SF-36

Beim SF-36 zeigten sich in allen 8 Domänen höhere Scores und damit eine höher eingeschätzte Lebensqualität bei Patienten, die ihre Erkrankung als nicht aktiv einschätzten. Der Unterschied der Mittelwerte von Patienten, die sich selbst als aktiv bzw. nicht aktiv einschätzten zeigte sich im t-Test sowohl für den Zeitpunkt t1 als auch für den Zeitpunkt t2 für jede der SF-36 Domänen signifikant (alle  $p < 0,001$ ). Die Mittelwerte mit Standardabweichung und Mittelwertsunterschieden im t-Test sowie Minima und Maxima der SF-36 Subscores im Gesamten und aufgeteilt in „aktiv“ und „nicht aktiv“ nach Patientenselbsteinschätzung zu beiden Zeitpunkten sind in Tabelle 16 aufgeführt.

**Tab. 16 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschiede der SF-36 Domänen aufgeteilt nach Zeitpunkt und Selbsteinschätzung der Patienten bzgl. der AAV-Krankheitsaktivität**

SF-36 Domäne	Zeitpunkt	Patienteneinschätzung	N	Minimum; Maximum	M (SD)	t  (p)
KÖFU	t1	Aktiv	42	0; 100	50,97 (30,87)	4,629 (<0,001)
		Nicht aktiv	110	9,09; 100	75,70 (25,36)	
		Gesamt	153	0; 100	68,84 (28,99)	
	t2	Aktiv	37	0; 95,45	46,93 (29,09)	6,474 (<0,001)
		Nicht-aktiv	104	13,64; 100	77,62 (23,07)	
		Gesamt	143	0; 100	69,71 (27,98)	

<b>SF-36 Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Patienteneinschätzung</b>	<b>N</b>	<b>Minimum; Maximum</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>	
<b>KÖRO</b>	t1	Aktiv	42	0; 100	29,29 (31,96)	5,252 (<0,001)	
		Nicht aktiv	110	0; 100	61,27 (37,50)		
		Gesamt	153	0; 100	52,16 (38,73)		
	t2	Aktiv	37	0; 80	17,30 (23,41)	7,409 (<0,001)	
		Nicht aktiv	104	0; 100	65,60 (37,07)		
		Gesamt	143	0; 100	53,16 (39,92)		
	<b>EMRO</b>	t1	Aktiv	42	0; 100	43,75 (36,13)	3,913 (<0,001)
			Nicht aktiv	110	0; 100	67,05 (31,48)	
			Gesamt	153	0; 100	60,21 (34,57)	
t2		Aktiv	37	0; 100	40,54 (36,37)	4,230 (<0,001)	
		Nicht aktiv	104	0; 100	67,07 (31,40)		
		Gesamt	143	0; 100	60,40 (34,54)		
<b>VITA</b>		t1	Aktiv	42	4; 84	38,33 (18,95)	5,546 (<0,001)
			Nicht aktiv	110	10; 100	58,76 (20,80)	
			Gesamt	153	4; 100	52,92 (22,29)	
	t2	Aktiv	37	0; 72	33,41 (18,47)	6,996 (<0,001)	
		Nicht aktiv	104	10; 100	59,20 (21,31)		
		Gesamt	143	0; 100	52,50 (23,37)		
	<b>PSYC</b>	t1	Aktiv	42	20; 100	56,87 (18,47)	5,737 (<0,001)

<b>SF-36 Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Patienteneinschätzung</b>	<b>N</b>	<b>Minimum; Maximum</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>
		Nicht aktiv	110	23,33; 100	75,42 (16,04)	
		Gesamt	153	20; 100	70,26 (18,60)	
	t2	Aktiv	37	21,67; 90	61,76 (16,20)	4,328 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	104	28,33; 100	75,66 (16,98)	
		Gesamt	143	21,67; 100	72,05 (17,69)	
<b>SOFU</b>	t1	Aktiv	42	0; 100	52,58 (22,12)	6,484 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	110	8,33; 100	77,31 (17,84)	
		Gesamt	153	0; 100	70,23 (22,17)	
	t2	Aktiv	37	0; 91,67	51,13 (25,62)	4,488 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	104	8,33; 100	72,36 (21,95)	
		Gesamt	143	0; 100	66,90 (24,58)	
<b>SCHM</b>	t1	Aktiv	42	6,67; 93,33	42,70 (23,43)	7,171 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	110	6,67; 100	72,12 (20,29)	
		Gesamt	153	6,67; 100	63,77 (24,96)	
	t2	Aktiv	37	0; 91,67	42,12 (20,66)	6,769 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	104	0; 100	69,30 (21,85)	
		Gesamt	143	0; 100	62,41 (24,63)	
<b>AGES</b>	t1	Aktiv	42	4,17; 66,67	35,32 (16,31)	6,503 ( $<0,001$ )
		Nicht aktiv	110	16,67; 100	55,65 (19,46)	

SF-36 Domäne	Zeitpunkt	Patienteneinschätzung	N	Minimum; Maximum	M (SD)	t  (p)
		Gesamt	153	4,17; 100	49,87 (20,74)	
	t2	Aktiv	37	16,67; 75	38,85 (15,90)	5,195 (<0,001)
		Nicht aktiv	104	12,50; 100	55,37 (18,47)	
		Gesamt	143	12,5; 100	50,99 (19,10)	

\* Unterschiede zwischen Gesamtanzahl und den Angaben bei „aktiv“ und „nicht aktiv“ ergeben sich durch fehlende Angabe der Selbsteinschätzung der Patienten  
 AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SF36 Short Form 36; SCHM, Körperliche Schmerzen, SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; VITA, Vitalität

Im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte und dementsprechend hohe Korrelationen zwischen den SF-36 Domänen-Scores beider Zeitpunkte (alle  $r > 0,546$ ;  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse der t-Tests und Korrelationen bei gepaarten Stichproben des SF-36 sind Tabelle 17 zu entnehmen.

**Tab. 17 T-Tests und Korrelationen bei gepaarten Stichproben der SF-36 Domänen im zeitlichen Verlauf (t1 und t2)**

SF-36 Domäne	Zeitpunkt (N)	M (SD)	t  (p)	r (p)
<b>KÖFU</b>	t1 (141)	69,83 (29,41)	0,231 (0,818)	0,800 (<0,001)
	t2 (141)	69,47 (28,10)		
<b>KÖRO</b>	t1 (141)	53,76 (39,18)	0,301 (0,764)	0,712 (<0,001)
	t2 (141)	53,00 (40,14)		
<b>EMRO</b>	t1 (141)	61,70 (34,40)	0,575 (0,566)	0,546 (<0,001)
	t2 (141)	60,11 (34,68)		
<b>VITA</b>	t1 (141)	54,18 (22,43)	1,181 (0,240)	0,754 (<0,001)
	t2 (141)	52,58 (23,44)		

<b>SF-36 Domäne</b>	<b>Zeitpunkt (N)</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>	<b>r (p)</b>
<b>PSYC</b>	t1 (141)	71,26 (18,59)	0,646 (0,519)	0,753 (<0,001)
	t2 (141)	71,96 (17,79)		
<b>SOFU</b>	t1 (141)	70,66 (22,58)	1,986 (0,049)	0,539 (<0,001)
	t2 (141)	66,84 (24,75)		
<b>SCHM</b>	t1 (141)	64,20 (25,43)	0,883 (0,379)	0,601 (<0,001)
	t2 (141)	62,53 (24,72)		
<b>AGES</b>	t1 (141)	50,74 (21,05)	0,242 (0,809)	0,699 (<0,001)
	t2 (141)	51,06 (19,16)		

AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SF36 Short Form 36; SCHM, Körperliche Schmerzen, SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; VITA, Vitalität

#### 3.7.4 BVAS

Patienten, die ihre Erkrankung als aktiv einschätzten, wiesen zu beiden Zeitpunkten einen im Mittel signifikant höheren BVAS auf, als diejenigen, die ihre Erkrankung als nicht aktiv einschätzten. Die Mittelwerte und Mittelwertunterschiede im t-Test sowie Minima und Maxima des BVAS in den Kategorien „aktiv“ und „nicht aktiv“ nach Patientenselbsteinschätzung sowie im Gesamten zu t1 und t2 finden sich in Tabelle 18.

**Tab. 18 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschied des BVAS aufgeteilt nach Zeitpunkt sowie Selbsteinschätzung der Patienten**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Selbsteinschätzung Patient (N)</b>	<b>Minimum, Maximum</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>
<b>t1</b>	Aktiv (43)	0, 21	4,16 (5,88)	6,339 (<0,001)
	Nicht aktiv (112)	0, 12	0,36 (1,54)	
	Gesamt (156)	0, 21	1,40 (3,74)	
<b>t2</b>	Aktiv (34)	0, 12	0,88 (2,32)	2,693 (0,008)
	Nicht aktiv (93)	0, 6	0,14 (0,80)	
	Gesamt (133)	0, 12	0,32 (1,38)	

BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score

Die Mittelwerte des BVAS unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten mit insgesamt niedrigeren Werten im BVAS zu t2. Die BVAS-Scores beider Zeitpunkte korrelieren nicht miteinander (s. Tab. 19).

**Tab. 19 T-Test, Korrelation und Effektstärke bei gepaarten Stichproben des BVAS im zeitlichen Verlauf (t1 und t2)**

<b>Zeitpunkt (N)</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>	<b>r (p)</b>	<b>Cohen's d (95% KI)</b>
<b>t1 (133)</b>	1,58 (3,98)	3,514 (<0,001)	0,073 (0,402)	-0,305 (-0,478; -0,130)
<b>t2 (133)</b>	0,32 (1,38)			

BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score

### 3.7.5 VDI

Beim VDI als Score für Langzeitschäden sieht man zu keinem der beiden Untersuchungszeitpunkte einen signifikanten Mittelwertsunterschied zwischen Patienten mit der Selbsteinschätzung „aktiv“ und „nicht aktiv“. Minimum, Maximum, Mittelwert sowie Mittelwertsunterschied des VDI aufgeteilt nach Zeitpunkt und Patientenselbsteinschätzung sowie im Gesamten sind in Tabelle 20 abgebildet.

**Tab. 20 M, SD, Minimum, Maximum und Mittelwertunterschied des VDI aufgeteilt nach Zeitpunkt sowie Selbsteinschätzung der Patienten**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Selbsteinschätzung Patient (N)</b>	<b>Minimum, Maximum</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>
<b>t1</b>	Aktiv (43)	0, 4	1,23 (1,19)	1,029 (0,305)
	Nicht aktiv (112)	0, 8	1,48 (1,40)	
	Gesamt (156)	0, 8	1,41 (1,35)	
<b>t2</b>	Aktiv (38)	0, 6	1,53 (1,27)	-0,338 (0,736)
	Nicht aktiv (107)	0, 8	1,44 (1,40)	
	Gesamt (156)	0, 8	1,44 (1,33)	

VDI, Vasculitis Damage Index

Im Gesamtkollektiv gab es keine signifikanten Veränderungen des VDI im zeitlichen Verlauf und es lag eine sehr hohe Korrelation zwischen den VDI-Werten beider Zeitpunkte vor (s. Tab. 21).

**Tab. 21 T-Test, Korrelation und Effektstärke bei gepaarten Stichproben des VDI im zeitlichen Verlauf (t1 und t2)**

<b>Zeitpunkt (N)</b>	<b>M (SD)</b>	<b> t  (p)</b>	<b>r (p)</b>	<b>Cohen's d (95% KI)</b>
<b>t1 (156)</b>	1,41 (1,35)	1,419 (<0,001)	0,986 (<0,001)	0,114 (-0,044; 0,271)
<b>t2 (156)</b>	1,44 (1,34)			

VDI, Vasculitis Damage Index

## 3.8 Korrelationsanalysen

### 3.8.1. AAV-PRO Domänen und Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechts ergab sich in der Spearman-Korrelationsanalyse kein Zusammenhang mit den Domänen-Scores des AAV-PRO (alle  $r \leq |0,117|$ , alle  $p \geq 0,148$ ).

### 3.8.2 AAV-PRO und Alter

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Scores der AAV-PRO Domänen besteht. Dabei zeigte sich in der Spearman-Korrelation eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den AAV-PRO Domänen KFF (t1:  $r = 0,190$ ,  $p = 0,018$ , t2:  $r = 0,169$ ,  $p = 0,043$ ) sowie TNW (t1:  $r = -0,209$ ,  $p = 0,009$ , t2:  $r = -0,166$ ,  $p = 0,046$ ). Für die anderen Domänen zeigten sich keine Zusammenhänge in der Korrelation (alle  $r \leq |0,123|$ , alle  $p \geq 0,140$ ).

### 3.8.3 AAV-PRO und Zeit seit Diagnosestellung

Patienten mit längerer Krankheitsdauer zeigten zum Zeitpunkt t1 niedrigere Scores bei SEA (t1:  $r = -0,232$ ,  $p = 0,004$ , t2:  $r = -0,133$ ,  $p = 0,112$ ) und SUZ (t1:  $r = -0,180$ ,  $p = 0,025$ , t2:  $r = -0,145$ ,  $p = 0,082$ ) sowie zu beiden Zeitpunkten bei TNW ( $r = -0,173$ ,  $p = 0,031$ , t2:  $r = -0,182$ ,  $p = 0,028$ ). Mit den anderen Domänen zeigte sich keine signifikante Korrelation mit der Zeit seit Diagnosestellung ((alle  $r \leq |0,096|$ , alle  $p \geq 0,251$ ).

### 3.8.3 AAV-PRO und Organmanifestationen

In der Spearman-Korrelation zeigte sich für keine der AAV-PRO Domänen eine signifikante Korrelation mit der **Anzahl an Organmanifestationen** (t1: alle  $r \leq |0,070|$ , alle  $p \geq 0,387$ ; t2: alle  $r \leq |0,088|$ , alle  $p \geq 0,291$ ).



Bei den einzelnen Organmanifestationen fanden sich vereinzelt Zusammenhänge mit AAV-PRO Domänen Scores in den Spearman-Korrelationsanalysen, die im Folgenden genauer aufgeführt sind:

Zwischen einer **Nierenbeteiligung** und den Ergebnissen der AAV-PRO Domänen fanden sich mit Ausnahme der Domäne OSS (t1:  $r = -0,255$ ,  $p = 0,001$ ; t2:  $r = -0,236$ ,  $p = 0,004$ ) keine Zusammenhänge (alle  $r \leq |0,132|$ , alle  $p \geq 0,114$ ). Für eine **Lungenbeteiligung** ergab sich eine signifikante Korrelation mit OSS zu t1 (t1:  $r = 0,169$ ,  $p = 0,035$ ; t2:  $r = 0,061$ ,  $p = 0,465$ ). Für alle anderen Domänen fand sich kein Zusammenhang mit einer Manifestation an der Lunge (alle  $r \leq |0,127|$ , alle  $p \geq 0,128$ ). Dasselbe gilt für eine **muskuloskelettale Beteiligung**, bei der sich zu t1 eine Korrelation mit OSS (t1:  $r = -0,179$ ,  $p = 0,025$ , t2:  $r = -0,150$ ,  $p = 0,071$ ) und sonst keiner der Domänen fand (alle  $r \leq |0,088|$  alle  $p \geq 0,273$ ). Für Manifestationen an der **Haut** sowie im **ZNS** zeigte sich mit keiner der AAV-PRO Domänen eine Korrelation (Haut: alle  $r \leq 0,124$ , alle  $p \geq 0,137$ ; ZNS:  $r \leq |0,148|$ , alle  $p \geq 0,064$ ). Die Organmanifestation **HNO** zeigte zu beiden Zeitpunkten eine signifikante Korrelation mit OSS (t1:  $r = 0,199$ ,  $p = 0,013$ , t2  $r = 0,171$ ,  $p = 0,039$ ) und zu t2 mit der Domäne KFF (t2:  $r = -0,167$ ,  $p = 0,044$ , t1:  $r = -0,153$ ,  $p = 0,056$ ). Mit den übrigen AAV-PRO Domänen zeigte sich keine Zusammenhänge (alle  $r \leq |0,070|$ , alle  $p \geq 0,382$ ). Eine Manifestation am **Auge** korrelierte zum Zeitpunkt t1 mit der Domäne SYS (t1:  $r = -0,165$ ,  $p = 0,040$ , t2:  $r = -0,132$ ,  $p = 0,114$ ) und zeigte sonst mit keiner weiteren AAV-PRO Domäne Zusammenhänge (alle  $r \leq |0,125|$ , alle  $p \geq 0,119$ ). Eine **Myokardbeteiligung** korrelierte zu t1 mit der Domäne TNW (t1:  $r = 0,166$ ,  $p = 0,039$ , t2:  $r = 103$ ,  $p = 0,219$ ). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang fand sich für mit einer Beteiligung des Myokards nicht (alle  $r \leq |0,120|$ , alle  $p \geq 0,150$ ). Eine Beteiligung des **PNS** korrelierte zu t2 mit allen AAV-PRO Domänen. Zum Zeitpunkt t1 findet sich ein signifikanter Zusammenhang nur mit SYS und KFF. Eine detaillierte Darstellung der Korrelationen zwischen AAV-PRO Domänen und PNS-Beteiligung und ist in Tab. 22 zu finden.

**Tab. 22 Spearman-Korrelation AAV-PRO Domänen und Organmanifestation PNS**

<b>t1</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>t2</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>OSS</b>	0,101	0,211	<b>OSS</b>	0,208	0,012
<b>SYS</b>	0,246	0,002	<b>SYS</b>	0,296	<0,001
<b>TNW</b>	0,153	0,057	<b>TNW</b>	0,181	0,029
<b>SEA</b>	0,066	0,412	<b>SEA</b>	0,189	0,023
<b>SUZ</b>	0,067	0,410	<b>SUZ</b>	0,194	0,019
<b>KFF</b>	0,217	0,007	<b>KFF</b>	0,246	0,003

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; PNS, Peripheres Nervensystem; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapienebenwirkungen

### 3.8.4 AAV-PRO und Therapien

Für keine der AAV-PRO Domänen zeigte sich in der Spearman-Korrelation ein Zusammenhang mit der **Anzahl an erhaltenen Therapien** (alle  $r \leq |0,126|$ , alle  $p \geq 0,133$ ). Untersucht wurde auch, ob einzelne Medikamente im Zusammenhang mit höheren oder niedrigeren AAV-PRO Domänen Scores stehen. Für die meisten Therapien ließen sich keine signifikanten Korrelationen mit den AAV-PRO Domänen feststellen. Dazu gehörte die Gabe von **CYC p.o.** (alle  $r \leq |0,114|$ , alle  $p \geq 0,176$ ), **AZA** (alle  $r \leq |0,125|$ , alle  $p \geq 0,133$ ), **MTX** (alle  $r \leq |0,155|$ , alle  $p \geq 0,063$ ), **LEF** (alle  $r \leq |0,076|$ , alle  $p \geq 0,346$ ) und die Durchführung einer **Plasmapherese** (alle  $r \leq |0,158|$ , alle  $p \geq 0,057$ ). Bei einer Therapie mit **CYC i.v.** fand sich zu t1 eine Korrelation mit KFF, die sich zu t2 jedoch nicht reproduzieren ließ (t1  $r = 0,215$ ,  $p = 0,007$ , t2:  $r = 0,144$ ,  $p = 0,083$ ). Für alle anderen Domänen des AAV-PRO fand sich kein Zusammenhang mit der Gabe von CYC i.v. (alle  $r \leq |0,090|$ , alle  $p \geq 0,264$ ). Patienten, die mit **RTX** behandelt wurden, hatten niedrigere Scores in der AAV-Domäne SEA zu t1. Zum Zeitpunkt t2 ist dieser Zusammenhang nicht signifikant (t1:  $r = -0,173$ ,  $p = 0,030$ , t2:  $r = -0,159$ ,  $p = 0,059$ ). Sonst ergaben sich für eine Therapie mit RTX keine signifikanten Zusammenhänge (alle  $r \leq |0,155|$ , alle  $p \geq 0,062$ ). Eine Therapie mit **MMF** zeigte zu t2 Korrelationen mit den Domänen OSS (t2:  $r=0,235$ ,  $p=0,004$ ),

SYS (t2:  $r=0,299$ ,  $p<0,001$ ) SEA (t2:  $r=0,173$ ,  $p=0,037$ ) und KFF (t2:  $r=0,180$ ,  $p=0,030$ ) auf. Zum Zeitpunkt t1 waren diese Korrelationen nicht signifikant (OSS: t1:  $r=0,078$ ,  $p=0,331$ ; SYS: t1:  $r=0,096$ ,  $p=0,236$ ; SEA: t1:  $r=0,096$ ,  $p=0,234$ ; KFF: t1:  $r=0,142$ ,  $p=0,078$ ). Für die Domänen TNW und SUZ fand sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation mit der Gabe von MMF (alle  $r \leq |0,112|$ , alle  $p \geq 0,169$ ).

### 3.8.5 AAV-PRO und Rezidive

Es fand sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an Gesamtrezidiven und OSS (t1:  $r = -0,200$ ,  $p = 0,012$ , t2:  $r = 0,225$ ,  $p = 0,007$ ). Bei den restlichen AAV-PRO Domänen ließ sich in der Spearman Korrelation kein signifikanter Zusammenhang feststellen (alle  $r \leq |0,154|$ , alle  $p \geq 0,056$ ).

### 3.8.6 AAV-PRO, BDI und SF-36

Es wurden Korrelationsanalysen nach Pearson zwischen den einzelnen Domänen des AAV-PRO und den Domänen des SF-36 sowie dem BDI durchgeführt.

Alle AAV-PRO Domänen zeigten in den Korrelationsanalysen einen signifikanten Zusammenhang (alle  $p < 0,001$ ) mit dem BDI, sowie allen Domänen des SF-36 zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Im Folgenden sind für jede AAV-PRO Domäne jeweils die drei Korrelationen mit den höchsten Korrelationskoeffizienten erläutert. Die Korrelationskoeffizienten und p-Werte aller Korrelationen der AAV-PRO Domänen mit dem BDI und den SF-36 Domänen sind in Tabelle 23 zu finden.

**OSS** korrelierte zu t1 am stärksten mit der SF-36 Domäne AGES ( $r = -0,419$ ), gefolgt von VITA ( $r = -0,387$ ) und dem BDI ( $r = 0,380$ ). Zu t2 war die Korrelation von OSS genauso wie zu t1 mit VITA ( $r = -0,554$ ) und dem BDI ( $r = 0,509$ ) sowie außerdem mit KÖRO ( $r = -0,522$ ) am höchsten. Für **SYS** ergaben sich zu t1 die stärksten Korrelationskoeffizienten mit den SF-36 Domänen VITA ( $r = -0,658$ ),

SCHM ( $r = -0,654$ ) und AGES ( $r = -0,633$ ), zu t2 war dies ebenfalls mit VITA ( $r = -0,731$ ) und SCHM ( $r = -0,723$ ) sowie mit KÖFU ( $r = -0,671$ ) der Fall. Bei **TNW** zeigte sich in den Korrelationsanalysen zu beiden Zeitpunkten der stärkste Zusammenhang mit PSYC (t1:  $r = -0,525$ ; t2:  $r = -0,569$ ), dem BDI (t1:  $r = 0,519$ ; t2:  $r = 0,659$ ) sowie VITA (t1:  $r = -0,465$ , t2:  $r = -0,594$ ). **SEA** korrelierte zu beiden Zeitpunkten am stärksten mit dem BDI (t1:  $r = 0,760$ , t2:  $r = 0,779$ ) sowie VITA (t1:  $r = -0,683$ , t2:  $r = -0,807$ ) und PSYC (t1:  $r = -0,787$ , t2:  $r = -0,776$ ). Dasselbe gilt für die Domäne **SUZ**, welche auch mit dem BDI (t1:  $r = 0,615$ , t2:  $r = 0,746$ ), VITA (t1:  $r = -0,588$ , t2:  $r = -0,733$ ) und PSYC (t1:  $r = -0,706$ , t2:  $r = -0,751$ ) die größten Korrelationen aufwies. Die stärksten Korrelationen mit **KFF** zeigten zu t1 KÖFU (t1:  $-0,844$ ), AGES ( $r = -0,632$ ) sowie KÖRO und VITA (beide  $r = -0,619$ ). Zu t2 korrelierte KFF ebenfalls am stärksten mit KÖFU ( $r = -0,839$ ), KÖRO ( $r = -0,702$ ) und VITA ( $r = -0,726$ ).

Im Vergleich der Ergebnisse zu beiden Zeitpunkten fällt auf, dass die Korrelationen zu t2 stets höher ausfallen als zu t1. Die Korrelationsmuster sind zu beiden Zeitpunkten sehr ähnlich und lassen sich somit reproduzieren. In den Domänen TNW, SEA, SUZ und KFF waren die höchsten Korrelationen zu beiden Zeitpunkten mit denselben Domänen bzw. Fragebögen zu finden und bei den Domänen OSS und SYS entsprachen sich zwei der drei höchsten Korrelationen beider Zeitpunkte.

**Tab. 23 Korrelationsanalyse der AAV-PRO Domänen mit BDI und SF36**

	Zeit- punkt	OSS r(p)	SYS r(p)	TNW r(p)	SEA r(p)	SUZ r(p)	KFF r(p)
<b>BDI</b>	t1	<b>0,380</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	0,454 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,519</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,760</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,615</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	0,319 ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	<b>0,509</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	0,550 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,659</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,779</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>0,746</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	0,423 ( <b>&lt;0,001</b> )
<b>KÖFU</b>	t1	-0,267 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,557 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,337 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,491 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,418 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,844</b> ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	-0,487 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,671</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,441 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,622 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,575 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,839</b> ( <b>&lt;0,001</b> )
<b>KÖRO</b>	t1	-0,364 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,603 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,429 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,636 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,547 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,619</b> ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	<b>-0,522</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,663 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,494 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,744 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,661 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,702</b> ( <b>&lt;0,001</b> )

	Zeit- punkt	OSS r(p)	SYS r(p)	TNW r(p)	SEA r(p)	SUZ r(p)	KFF r(p)
<b>EMRO</b>	t1	-0,300 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,420 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,406 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,593 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,475 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,370 ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	-0,482 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,501 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,482 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,664 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,585 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,481 ( <b>&lt;0,001</b> )
<b>VITA</b>	t1	<b>-0,387</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,658</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,465</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,683</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,588</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,619</b> ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	<b>-0,554</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,731</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,594</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,807</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,733</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,726</b> ( <b>&lt;0,001</b> )
<b>PSYC</b>	t1	-0,377 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,579 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,525</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,787</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,706</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,530 ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	-0,491 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,595 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,569</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,776</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,751</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,612 ( <b>&lt;0,001</b> )
<b>SOFU</b>	t1	-0,274 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,524 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,309 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,533 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,448 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,468 ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	-0,470 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,552 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,554 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,598 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,572 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,519 ( <b>&lt;0,001</b> )
<b>SCHM</b>	t1	-0,376 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,654</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,396 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,474 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,391 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,540 ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	-0,443 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,723</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,519 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,625 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,561 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,645 ( <b>&lt;0,001</b> )
<b>AGES</b>	t1	<b>-0,419</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,633</b> ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,423 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,641 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,569 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,632</b> ( <b>&lt;0,001</b> )
	t2	-0,494 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,600 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,518 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,650 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,602 ( <b>&lt;0,001</b> )	<b>-0,649</b> ( <b>&lt;0,001</b> )

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; OSS, Organspezifische Symptome; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen; VITA, Vitalität

Um im Weiteren zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen den zeitlichen Veränderungen zwischen den AAV-PRO Domänen, dem BDI und den SF-36 Domänen gibt, wurden zusätzlich Korrelationsanalysen zwischen den Differenzwerten t2 – t1 der einzelnen Variablen durchgeführt. Für den Differenzwert der Domäne OSS gilt beispielsweise:  $OSS_{diff} = OSS(t2) - OSS(t1)$ . In den Histogrammen zeigte sich annähernde Normalverteilung für die Differenzwerte, sodass eine Pearson-Korrelation durchgeführt werden konnte. Es zeigten sich bis auf wenige Ausnahmen in den Domänen OSS und TNW

durchweg signifikante Korrelationen zwischen den Differenzwerten der AAV-PRO Domänen und den Differenzwerten von BDI und SF-36. (s. Tab. 24).

**Tab. 24 Pearson-Korrelation der Differenzwerte der AAV-PRO Domänen (t2 - t1) mit den Differenzwerten von BDI und SF36 (t2 - t1)**

	<b>OSSdiff</b>	<b>SYSdiff</b>	<b>TNWdiff</b>	<b>SEAdiff</b>	<b>SUZdiff</b>	<b>KFFdiff</b>
	<b>r (p)</b>	<b>r (p)</b>	<b>r (p)</b>	<b>r (p)</b>	<b>r (p)</b>	<b>r (p)</b>
<b>BDIdiff</b>	0,331 (<0,001)	0,297 (<0,001)	0,340 (<0,001)	0,509 (<0,001)	0,490 (<0,001)	0,278 (<0,001)
<b>KÖFUdiff</b>	-0,131 (0,120)	-0,410 (<0,001)	-0,155 (0,067)	-0,398 (<0,001)	-0,209 (0,013)	-0,585 (<0,001)
<b>KÖROdiff</b>	-0,205 (0,015)	-0,371 (<0,001)	-0,230 (0,006)	-0,491 (<0,001)	-0,332 (<0,001)	-0,368 (<0,001)
<b>EMROdiff</b>	-0,244 (0,004)	-0,309 (<0,001)	-0,288 (<0,001)	-0,433 (<0,001)	-0,382 (<0,001)	-0,206 (<0,001)
<b>VITAdiff</b>	-0,185 (0,028)	-0,478 (<0,001)	-0,302 (<0,001)	-0,474 (<0,001)	-0,334 (<0,001)	-0,421 (<0,001)
<b>PSYCDiff</b>	-0,171 (0,042)	-0,345 (<0,001)	-0,191 (0,023)	-0,497 (<0,001)	-0,396 (<0,001)	-0,521 (<0,001)
<b>SOFUdiff</b>	-0,184 (0,029)	-0,316 (<0,001)	-0,269 (<0,001)	-0,362 (<0,001)	-0,249 (<0,001)	-0,352 (<0,001)
<b>SCHMdiff</b>	-0,213 (0,011)	-0,471 (<0,001)	-0,407 (<0,001)	-0,355 (<0,001)	-0,258 (<0,001)	-0,478 (<0,001)
<b>AGESdiff</b>	-0,093 (0,271)	-0,339 (<0,001)	-0,212 (0,012)	-0,450 (<0,001)	-0,311 (<0,0019)	-0,393 (<0,001)
<b>MCSdiff</b>	-0,267 (0,001)	-0,452 (<0,001)	-0,351 (<0,001)	-0,560 (<0,001)	-0,440 (<0,001)	-0,434 (<0,001)
<b>PCSdiff</b>	-0,222 (0,008)	-0,518 (<0,001)	-0,333 (<0,001)	-0,556 (<0,001)	-0,367 (<0,001)	-0,579 (<0,001)

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; -diff, Differenzwert; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; MCS, mental component summary; OSS, Organspezifische Symptome; PCS, physical component summary; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen; VITA, Vitalität

### 3.8.7 AAV-PRO, BVAS und VDI

In den Korrelationsanalysen nach Pearson zwischen den AAV-PRO Domänen und dem **BVAS** zeigten zu t1 nur SYS und KFF eine signifikante Korrelation. Zu t2 war die Korrelationsanalyse mit TNW, SEA, SUZ und KFF signifikant. Der **VDI** korrelierte zu t1 mit keiner der AAV-PRO Domänen und zu t2 mit OSS, SUZ und KFF. In Tabelle 25 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen mit Korrelationskoeffizienten und p-Werten aller AAV-PRO Domänen mit BVAS und VDI aufgeführt. Die Differenzwerte t2 – t1 von BVAS und VDI zeigten in den Histogrammen keine Normalverteilung, sodass keine Pearson-Korrelation mit den Differenzwerten der AAV-PRO Domänen durchgeführt wurde.

**Tab. 25 Korrelationsanalysen der AAV-PRO Domänen mit BVAS und VDI**

	Zeit- punkt	OSS r(p)	SYS r(p)	TNW r(p)	SEA r(p)	SUZ r(p)	KFF r(p)
<b>BVAS</b>	t1	0,116 (0,150)	<b>0,184</b> <b>(0,021)</b>	0,145 (0,071)	0,151 (0,060)	0,079 (0,329)	<b>0,288</b> <b>(&lt;0,001)</b>
	t2	0,154 (0,083)	0,100 (0,264)	<b>0,224</b> <b>(0,011)</b>	<b>0,319</b> <b>(&lt;0,001)</b>	<b>0,339</b> <b>(&lt;0,001)</b>	<b>0,256</b> <b>(0,004)</b>
<b>VDI</b>	t1	0,107 (0,182)	0,031 (0,702)	0,053 (0,513)	0,036 (0,659)	0,108 (0,182)	0,005 (0,948)
	t2	<b>0,254</b> <b>(0,002)</b>	0,150 (0,071)	0,092 (0,269)	0,152 (0,068)	<b>0,201</b> <b>(0,015)</b>	<b>0,169</b> <b>(0,042)</b>

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; PNS, Peripheres Nervensystem; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen, VDI, Vasculitis Damage Index

## 3.9 Regressionsanalysen

### 3.9.1 Regressionsanalysen der AAV-PRO Domänen

Anhand multipler linearer Regressionsanalysen wurde geprüft, ob die AAV-PRO Domänen Scores durch andere PROs (BDI und SF-36), klinische Scores (BVAS und VDI) sowie klinische Parameter wie die Anzahl an Rezidiven, Organmanifestationen und Therapien signifikant vorhergesagt werden können. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Regressionsanalysen dargestellt, in denen jeweils eine AAV-PRO Domäne als abhängige Variable, sowie BDI, BVAS, VDI,

alle 8 SF-36 Domänen und die Anzahl an Rezidiven, Organmanifestationen und Therapien als unabhängige Variablen eingeschlossen wurden. Beim Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist dabei immer das korrigierte  $R^2$  angegeben, da mehrere unabhängige Variablen in das Modell einbezogen wurden.

Eine multiple lineare Regression mit der AAV-PRO Domäne **OSS** als abhängige Variable, zeigte sich zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant (t1:  $F(14,137) = 3,672$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $F(14,110) = 6,941$ ,  $p < 0,001$ ). Das korrigierte  $R^2$  für das Gesamtmodell betrug zu t1 0,199 und zu t2 0,401. Die stärksten Prädiktoren für OSS waren zu t1 die **Anzahl an Rezidiven** ( $\beta = 0,240$ ;  $p = 0,019$ ), **SCHM** ( $\beta = -0,224$ ,  $p = 0,055$ ) und der **BDI** ( $\beta = 0,161$ ;  $p = 0,160$ ). Zu t2 waren die Anzahl an Rezidiven ( $\beta = 0,245$ ,  $p = 0,012$ ) und der BDI ( $\beta = 0,260$ ,  $p = 0,040$ ) ebenfalls wichtige Prädiktoren. Mit dem größten Beta trug außerdem **KÖFU** zu t2 signifikant zum Regressionsmodell bei ( $\beta = -0,363$ ,  $p = 0,017$ ). Die nicht standardisierten Regressionskoeffizienten  $B$  mit den jeweiligen Konfidenzintervallen, die standardisierten Koeffizienten  $\beta$  sowie deren Signifikanz aller in das Regressionsmodell eingeschlossenen Variablen sind in Tabelle 26 aufgeführt.

**Tab. 26 Regressionsanalyse AAV-PRO OSS**

	Zeit- punkt	<b>B [95%-CI]</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	43,456 [17,362; 69,550]		<0,001
	t2	56,201 [28,524; 83,878]		<0,001
<b>BDI</b>	t1	0,431 [-0,172; 1,034]	<b>0,161</b>	<b>0,160</b>
	t2	0,635 [0,030; 1,239]	<b>0,260</b>	<b>0,040</b>
<b>BVAS</b>	t1	0,266 [-0,689; 1,220]	0,046	0,583
	t2	-1,866 [-5,355; 1,624]	-0,084	0,292
<b>VDI</b>	t1	-0,128 [-2,893; 2,637]	-0,008	0,927
	t2	0,552 [-2,011; 3,115]	0,036	0,670
<b>KÖFU</b>	t1	0,115 [-0,090; 0,321]	0,152	0,268
	t2	-0,267 [-0,485; -0,048]	<b>-0,363</b>	<b>0,017</b>



	Zeit- punkt	B [95%-CI]	$\beta$	p
<b>KÖRO</b>	t1	-0,079 [-0,264; 0,106]	-0,139	0,401
	t2	-0,014 [-0,170; 0,142]	-0,026	0,862
<b>EMRO</b>	t1	0,009 [-0,129; 0,147]	0,015	0,894
	t2	-0,070 [-0,201; 0,061]	-0,117	0,290
<b>VITA</b>	t1	-0,029 [-0,329; 0,271]	-0,030	0,849
	t2	0,126 [-0,223; 0,475]	0,138	0,475
<b>PSYC</b>	t1	-0,079 [-0,407; 0,249]	-0,067	0,634
	t2	0,046 [-0,307; 0,399]	0,039	0,796
<b>SOFU</b>	t1	0,123 [-0,090; 0,335]	0,124	0,256
	t2	-0,177 [-0,377; 0,023]	-0,197	0,082
<b>SCHM</b>	t1	-0,197 [0,398; 0,004]	<b>-0,224</b>	<b>0,055</b>
	t2	0,071 [-0,153; 0,296]	0,080	0,531
<b>AGES</b>	t1	-0,208 [-0,509; 0,093]	<b>-0,197</b>	<b>0,174</b>
	t2	-0,135 [-0,419; 0,149]	<b>-0,124</b>	<b>0,349</b>
<b>Gesamtrezidive</b>	t1	3,820 [-4,252; 1,853]	<b>0,240</b>	<b>0,019</b>
	t2	3,637 [0,813; 6,461]	<b>0,245</b>	<b>0,012</b>
<b>Organ- manifestationen</b>	t1	-1,440 [-4,222; 1,343]	-0,081	0,308
	t2	-1,915 [-4,549; 0,718]	-0,110	0,152
<b>Therapien</b>	t1	-1,199 [-4,252; 1,853]	-0,076	0,439
	t2	-0,963 [-3,843; 6,461]	-0,063	0,509

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; OSS, Organspezifische Symptome; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

Die Ergebnisse der multiplen Regression mit der abhängigen Variable **SYS** zeigten, dass das Modell zu t1 53,9% und zu t2 64% der Varianz erklärte und SYS zu beiden Zeitpunkten signifikant voraussagte (t1:  $R^2 = 0,539$ ,  $F(14,137) = 13,619$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $R^2 = 0,640$ ,  $F(14,110) = 16,762$ ;  $p < 0,001$ ). Es wurde festgestellt, dass **VITA** mit signifikantem Beta von -0,314 (t1) bzw. -0,478 (t2) und **SCHM** mit einem signifikanten Beta von -0,409 (t1) bzw. -0,382 (t2), zu beiden

Zeitpunkten die stärksten Prädiktoren für SYS waren. Tabelle 27 zeigt die detaillierten Ergebnisse des Regressionsmodells für SYS.

**Tab. 27 Regressionsanalyse AAV-PRO SYS**

	<b>Zeit-</b> <b>punkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	91,120 [67,470; 114,769]		<0,001
	t2	61,714 [35,061; 88,367]		<0,001
<b>BDI</b>	t1	0,118 [-0,428; 0,664]	0,037	0,669
	t2	0,523 [-0,059; 1,105]	0,172	0,078
<b>BVAS</b>	t1	-0,500 [-1,365; 0,365]	-0,072	0,255
	t2	-3,362 [-6,722; -0,001]	-0,122	0,050
<b>VDI</b>	t1	-1,698 [-4,204; 0,808]	-0,088	0,183
	t2	0,746 [-1,722; 3,214]	0,039	0,550
<b>KÖFU</b>	t1	-0,034 [-0,220; 0,153]	-0,037	0,721
	t2	-0,196 [-0,407; 0,015]	<b>-0,215</b>	0,068
<b>KÖRO</b>	t1	-0,042 [-0,210; 0,126]	-0,062	0,619
	t2	0,033 [-0,117; 0,183]	0,049	0,666
<b>EMRO</b>	t1	0,050 [-0,075; 0,175]	0,066	0,431
	t2	0,001 [-0,124; 0,127]	0,002	0,982
<b>VITA</b>	t1	-0,369 [-0,641; -0,097]	<b>-0,314</b>	<b>0,008</b>
	t2	-0,544 [-0,880; -0,208]	<b>-0,478</b>	<b>0,002</b>
<b>PSYC</b>	t1	-0,034 [-0,331; 0,263]	-0,024	0,822
	t2	0,336 [-0,004; 0,676]	0,229	0,053
<b>SOFU</b>	t1	0,028 [-0,165; 0,221]	0,024	0,776
	t2	0,026 [-0,166; 0,219]	0,024	0,786
<b>SCHM</b>	t1	-0,430 [-0,612; -0,247]	<b>-0,409</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	-0,423 [-0,639; -0,207]	<b>-0,382</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>AGES</b>	t1	-0,150 [-0,423; 0,123]	<b>-0,119</b>	0,278
	t2	0,056 [-0,218; 0,329]	0,041	0,687
<b>Gesamtrezidive</b>	t1	1,788 [-1,087; 4,664]	0,094	0,221

	Zeit- punkt	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
	t2	-2,787 [-5,506; -0,067]	-0,151	0,045
<b>Organ- manifestationen</b>	t1	1,072 [-1,449; 3,594]	0,051	0,402
	t2	1,363 [-1,173; 3,899]	0,063	0,289
<b>Therapien</b>	t1	-1,968 [-4,734; 0,799]	-0,104	0,162
	t2	1,940 [-0,834; 4,714]	0,102	0,169

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; SYS, Systemische Symptome; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

Das korrigierte  $R^2$  für die Regressionsanalyse von **TNW** betrug 0,287 zu t1 und 0,460 zu t2 und die unabhängigen Variablen konnten die Domäne TNW zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant voraussagen (t1:  $F(14,137) = 5,332$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $F(14,110) = 8,556$ ,  $p < 0,001$ ). TNW wurde zu beiden Zeitpunkten vor allem durch den **BDI** signifikant vorausgesagt (t1:  $\beta = 0,308$ ,  $p = 0,005$ , t2:  $\beta = 0,401$ ,  $p < 0,001$ ). Weitere starke Prädiktoren der Domäne TNW waren **PSYC** ( $\beta = -0,166$ ,  $p = 0,216$ ) und **SCHM** ( $\beta = -0,196$ ,  $p = 0,081$ ) zu t1 und **KÖFU** ( $\beta = -0,152$ ,  $p = 0,290$ ) sowie **SOFU** ( $\beta = -0,198$ ,  $p = 0,066$ ) zu t2. Tabelle 28 sind die nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B mit den jeweiligen Konfidenzintervallen, die standardisierten Koeffizienten  $\beta$  sowie deren Signifikanz aller unabhängigen Variablen des Regressionsmodells für TNW zu entnehmen.

**Tab. 28 Regressionsanalyse AAV-PRO TNW**

	Zeit- punkt	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	30,390 [10,606; 50,174]		0,003
	t2	40,010 [15,919; 64,100]		0,001
<b>BDI</b>	t1	0,664 [0,207; 1,120]	<b>0,308</b>	<b>0,005</b>
	t2	0,900 [0,374; 1,426]	<b>0,402</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BVAS</b>	t1	0,233 [-0,491; 0,956]	0,050	0,527

	Zeit- punkt	B [95%-CI]	Beta	p
	t2	-0,543 [-3,580; 2,494]	-0,027	0,724
<b>VDI</b>	t1	0,190 [-1,906; 2,286]	0,015	0,858
	t2	-0,329 [-2,559; 1,901]	-0,023	0,771
<b>KÖFU</b>	t1	0,007 [-0,149; 0,163]	0,013	0,921
	t2	-0,102 [-0,293; 0,088]	<b>-0,152</b>	<b>0,290</b>
<b>KÖRO</b>	t1	-0,004 [-0,144; 0,137]	-0,009	0,956
	t2	0,016 [-0,119; 0,152]	0,034	0,811
<b>EMRO</b>	t1	-0,029 [-0,134; 0,076]	-0,055	0,601
	t2	0,004 [-0,109; 0,118]	0,008	0,940
<b>VITA</b>	t1	-0,092 [-0,319; 0,136]	<b>-0,115</b>	0,431
	t2	0,004 [-0,299; 0,308]	0,005	0,978
<b>PSYC</b>	t1	-0,157 [-0,405; 0,092]	<b>-0,166</b>	<b>0,216</b>
	t2	0,016 [-0,291; 0,323]	0,015	0,917
<b>SOFU</b>	t1	0,110 [-0,051; 0,271]	0,138	0,189
	t2	-0,163 [-0,337; 0,011]	<b>-0,198</b>	<b>0,066</b>
<b>SCHM</b>	t1	-0,141 [-0,293; 0,011]	<b>-0,196</b>	<b>0,081</b>
	t2	-0,076 [-0,272; 0,119]	-0,093	0,441
<b>AGES</b>	t1	0,039 [-0,189; 0,268]	0,046	0,738
	t2	-0,100 [-0,347; 0,148]	-0,100	0,426
<b>Gesamtrezidive</b>	t1	-0,658 [-3,064; 1,747]	-0,051	0,593
	t2	-0,441 [-2,899; 2,018]	-0,032	0,723
<b>Organ- manifestationen</b>	t1	0,328 [-1,782; 2,438]	0,023	0,759
	t2	0,487 [-1,805; 2,778]	0,031	0,675
<b>Therapien</b>	t1	-0,133 [-2,448; 2,181]	-0,011	0,909
	t2	-0,735 [-3,242; 1,772]	-0,053	0,562

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; TNW, Therapienebenwirkungen; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

Auch für die AAV-PRO Domäne **SEA** zeigte sich die multiple lineare Regressionsanalyse zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant (t1:  $F(14,137) = 26,486, p < 0,001$ , t2:  $F(14,110) = 31,401, p < 0,001$ ). Es wurde ein korrigiertes  $R^2$  von 0,709 zu t1 und von 0,774 zu t2 erreicht, was auf eine hohe Anpassungsgüte nach Cohen (1988) hinweist. Die Ergebnisse der Regression zeigten, dass es sich beim **BDI** (t1:  $\beta = 0,391, p < 0,001$ ; t2:  $\beta = 0,294, p < 0,001$ ), bei **PSYC** (t1:  $\beta = -0,327, p < 0,001$ ; t2:  $\beta = -0,194, p = 0,038$ ) sowie bei **KÖRO** (t1:  $\beta = -0,116, p = 0,246$ ; t2:  $\beta = -0,214, p = 0,019$ ) um die stärksten Prädiktoren für SEA handelt. Die detaillierten Ergebnisse aller in das Regressionsmodell eingeschlossenen Variablen sind in Tabelle 29 dargestellt.

**Tab. 29 Regressionsanalyse AAV-PRO SEA**

	Zeit- punkt	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	58,617 [42,499; 74,734]		<0,001
	t2	61,756 [43,591; 79,921]		<0,001
<b>BDI</b>	t1	1,095 [0,723; 1,468]	<b>0,391</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	0,769 [0,372; 1,165]	<b>0,294</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BVAS</b>	t1	0,061 [-0,529; 0,651]	-0,004	0,931
	t2	0,794 [-1,496; 3,085]	0,034	0,493
<b>VDI</b>	t1	-1,025 [-2,733; 0,682]	-0,064	0,227
	t2	-0,035 [-1,717; 1,647]	-0,002	0,967
<b>KÖFU</b>	t1	0,004 [-0,123; 0,131]	-0,022	0,794
	t2	0,011 [-0,133; 0,155]	0,014	0,879
<b>KÖRO</b>	t1	-0,079 [-0,193; 0,036]	<b>-0,116</b>	<b>0,246</b>
	t2	-0,122 [-0,225; -0,020]	<b>-0,214</b>	<b>0,019</b>
<b>EMRO</b>	t1	-0,012 [-0,098; 0,073]	-0,044	0,514
	t2	-0,018 [-0,104; 0,067]	-0,029	0,674
<b>VITA</b>	t1	-0,013 [-0,198; 0,172]	-0,025	0,787
	t2	-0,179 [-0,408; 0,050]	-0,182	0,125
<b>PSYC</b>	t1	-0,406 [-0,609; -0,204]	<b>-0,327</b>	<b>&lt;0,001</b>

	Zeit- punkt	B [95%-CI]	Beta	p
	t2	-0,245 [-0,477; -0,014]	<b>-0,194</b>	<b>0,038</b>
<b>SOFU</b>	t1	-0,071 [-0,202; 0,061]	-0,051	0,444
	t2	-0,014 [-0,145; 0,117]	-0,015	0,832
<b>SCHM</b>	t1	0,043 [-0,081; 0,167]	0,016	0,825
	t2	-0,060 [-0,207; 0,087]	-0,063	0,420
<b>AGES</b>	t1	-0,064 [-0,250; 0,122]	-0,047	0,595
	t2	-0,053 [-0,239; 0,134]	-0,045	0,576
<b>Gesamtrezidive</b>	t1	0,063 [-1,897; 2,022]	-0,001	0,990
	t2	-0,099 [-1,953; 1,754]	-0,006	0,916
<b>Organ- manifestationen</b>	t1	0,249 [-1,470; 1,967]	0,013	0,791
	t2	0,203 [-1,525; 1,931]	0,011	0,816
<b>Therapien</b>	t1	-0,878 [-2,763; 1,008]	-0,058	0,333
	t2	-0,461 [-2,351; 1,429]	-0,028	0,630

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SCHM, Körperliche Schmerzen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

In der multiplen Regressionsanalyse mit **SUZ** als abhängiger Variable zeigte sich, dass die Prädiktoren zu t1 50,4% der Varianz von SUZ erklärten ( $R^2 = 0,504$ ,  $F(14,136) = 11,880$ ,  $p < 0,001$ ). Zu t2 waren es 65,7% ( $R^2 = 0,657$ ,  $F(14,110) = 18,002$ ,  $p < 0,001$ ). Es wurde festgestellt, dass **PSYC** (t1:  $\beta = -0,441$ , t2:  $\beta = -0,321$ ) und der **BDI** (t1:  $\beta = 0,192$ , t2:  $\beta = 0,300$ ) die stärksten Prädiktoren von SUZ sind und zu beiden Zeitpunkten signifikant zum Modell beitrugen (alle  $p < 0,035$ ). Die detaillierten Ergebnisse der Regressionsanalyse sind Tabelle 30 zu entnehmen.

Tab. 30 Regressionsanalyse AAV-PRO SUZ

	Zeit- punkt	B [95%-CI]	Beta	p
<b>Konstante</b>	t1	72,074 [50,649; 93,499]		<0,001
	t2	71,778 [47,435; 96,121]		<0,001
<b>BDI</b>	t1	0,531 [0,039; 1,023]	<b>0,192</b>	<b>0,035</b>
	t2	0,851 [0,319; 1,382]	<b>0,300</b>	<b>0,002</b>
<b>BVAS</b>	t1	-0,167 [-0,953; 0,619]	-0,028	0,675
	t2	2,069 [-1,000; 5,138]	0,080	0,184
<b>VDI</b>	t1	0,916 [-1,334; 3,166]	0,055	0,422
	t2	1,363 [-0,890; 3,617]	0,076	0,233
<b>KÖFU</b>	t1	0,080 [-0,090; 0,250]	0,100	0,354
	t2	-0,011 [-0,203; 0,182]	-0,013	0,912
<b>KÖRO</b>	t1	-0,083 [-0,235; 0,069]	-0,141	0,281
	t2	-0,073 [-0,210; 0,064]	<b>-0,118</b>	<b>0,291</b>
<b>EMRO</b>	t1	0,031 [-0,084; 0,146]	0,047	0,593
	t2	0,009 [-0,106; 0,124]	0,013	0,877
<b>VITA</b>	t1	0,009 [-0,236; 0,254]	0,009	0,941
	t2	-0,081 [-0,388; 0,226]	-0,076	0,602
<b>PSYC</b>	t1	-0,537 [-0,804; -0,269]	<b>-0,441</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	-0,441 [-0,752; -0,131]	<b>-0,321</b>	<b>0,006</b>
<b>SOFU</b>	t1	-0,095 [-0,270; 0,080]	-0,093	0,286
	t2	-0,076 [-0,252; 0,100]	-0,073	0,393
<b>SCHM</b>	t1	0,068 [-0,100; 0,237]	0,075	0,423
	t2	-0,074 [-0,271; 0,124]	-0,071	0,461
<b>AGES</b>	t1	-0,161 [-0,406; 0,085]	<b>-0,147</b>	<b>0,199</b>
	t2	0,057 [-0,193; 0,307]	0,045	0,653
<b>Gesamtrezidive</b>	t1	-1,277 [-3,861; 1,307]	-0,078	0,330
	t2	-0,565 [-3,049; 1,919]	-0,033	0,653
<b>Organ- manifestationen</b>	t1	0,062 [-2,202; 2,327]	0,003	0,957
	t2	-0,893 [-3,209; 1,423]	-0,044	0,446

Therapien	t1	-0,830 [-3,314; 1,655]	-0,051	0,510
	t2		-0,490 [-3,023; 2,044]	-0,028

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; SUZ, Sorgen um die Zukunft; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

Auch die multiple lineare Regression mit **KFF** als abhängige Variable zeigte sich mit einer hohen Varianzaufklärung durch die unabhängigen Variablen zu beiden Zeitpunkten signifikant (t1:  $R^2 = 0,747$ ,  $F(14,137) = 32,798$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $R^2 = 0,743$ ,  $F(14,110) = 26,555$ ,  $p < 0,001$ ). KFF wurde zu t1 im Wesentlichen durch **KÖFU** vorausgesagt mit einem Beta von 0,900 ( $p < 0,001$ ). Auch zu t2 war KÖFU der mit Abstand stärkste Prädiktor von KFF ( $\beta = -0,718$ ,  $p < 0,001$ ). Die nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B mit Konfidenzintervallen, die standardisierten Koeffizienten  $\beta$  sowie deren Signifikanz für alle unabhängigen Variablen sind in Tabelle 31 dargestellt.

**Tab. 31 Regressionsanalyse AAV-PRO KFF**

	Zeit-	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
	punkt			
<b>Konstante</b>	t1	82,509 [66,045; 98,972]		<0,001
	t2	80,513 [59,099; 101,926]		<0,001
<b>BDI</b>	t1	0,068 [-0,312; 0,448]	0,023	0,723
	t2	0,018 [-0,449; 0,486]	0,006	0,938
<b>BVAS</b>	t1	0,458 [-0,144; 1,060]	0,070	0,135
	t2	-0,281 [-2,981; 2,419]	-0,011	0,837
<b>VDI</b>	t1	-1,416 [-3,161; 0,328]	-0,078	0,111
	t2	-0,404 [-2,387; 1,578]	-0,022	0,687
<b>KÖFU</b>	t1	-0,770 [-0,899; -0,640]	<b>-0,900</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	-0,623 [-0,792; -0,453]	<b>-0,718</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>KÖRO</b>	t1	0,172 [0,055; 0,289]	0,270	0,004
	t2	0,009 [-0,111; 0,130]	0,015	0,876



	Zeit- punkt	B [95%-CI]	Beta	p
<b>EMRO</b>	t1	0,008 [-0,079; 0,095]	0,011	0,860
	t2	0,011 [-0,090; 0,112]	0,015	0,831
<b>VITA</b>	t1	-0,085 [-0,274; 0,105]	-0,077	0,379
	t2	-0,141 [-0,411; 0,129]	<b>-0,130</b>	<b>0,303</b>
<b>PSYC</b>	t1	-0,039 [-0,246; 0,168]	-0,030	0,708
	t2	0,004 [-0,269; 0,277]	0,003	0,978
<b>SOFU</b>	t1	-0,103 [-0,237; 0,031]	-0,093	0,131
	t2	-0,128 [-0,283; 0,026]	<b>-0,121</b>	<b>0,103</b>
<b>SCHM</b>	t1	-0,068 [-0,195; 0,059]	-0,069	0,290
	t2	-0,050 [-0,224; 0,123]	-0,048	0,567
<b>AGES</b>	t1	-0,013 [-0,203; 0,177]	-0,011	0,891
	t2	0,047 [-0,173; 0,267]	0,037	0,672
<b>Gesamtrezidive</b>	t1	1,052 [-0,950; 3,054]	0,059	0,301
	t2	-1,049 [-3,234; 1,136]	-0,060	0,344
<b>Organ- manifestationen</b>	t1	0,860 [-0,895; 2,616]	0,043	0,334
	t2	0,149 [-1,888; 2,186]	0,007	0,885
<b>Therapien</b>	t1	-0,810 [-2,735; 1,116]	-0,046	0,407
	t2	0,600 [-1,629; 2,828]	0,033	0,595

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

### 3.9.2 Regressionsanalysen des BDI

Mittels multipler Regression wurde außerdem geprüft, ob die AAV-PRO Domänen den **BDI** signifikant vorhersagten. Die Ergebnisse der Regression mit dem BDI als abhängige Variable und den AAV-PRO Domänen als unabhängige Variablen zeigten, dass die AAV-PRO Domänen den BDI zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant vorhersagten (t1:  $F(6, 147) = 34,440$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $F(6, 138) = 44,947$ ,  $p < 0,001$ ). Das korrigierte  $R^2$  für das Gesamtmodell zeigte eine hohe

Varianzaufklärung nach Cohen (1988) mit  $R^2 = 0,567$  zu t1 und  $R^2 = 0,647$  zu t2. Die AAV-PRO Domäne **SEA** war zu beiden Zeitpunkten der stärkste Prädiktor des BDI (t1:  $\beta = 0,838$ , t2:  $\beta = 0,503$ , beide  $p < 0,001$ ). Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse aller AAV-PRO Domänen im Regressionsmodell des BDI.

**Tab. 32 Regressionsanalyse BDI**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	2,100 [0,490; 3,711]		0,011
	t2	0,425 [-1,286; 2,136]		0,624
<b>OSS</b>	t1	0,017 [-0,033; 0,066]	0,045	0,507
	t2	0,032 [-0,025; 0,090]	0,074	0,271
<b>SYS</b>	t1	-0,004 [-0,054; 0,047]	-0,012	0,887
	t2	0,012 [-0,042; 0,067]	0,035	0,650
<b>TNW</b>	t1	-0,015 [-0,089; 0,059]	-0,032	0,692
	t2	0,063 [-0,012; 0,138]	0,133	0,100
<b>SEA</b>	t1	0,309 [0,229; 0,390]	<b>0,838</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	0,203 [0,105; 0,301]	<b>0,503</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SUZ</b>	t1	-0,009 [-0,076; 0,057]	-0,026	0,779
	t2	0,104 [0,032; 0,177]	0,280	0,005
<b>KFF</b>	t1	-0,031 [-0,075; 0,014]	-0,092	0,179
	t2	-0,075 [-0,127; -0,023]	-0,199	0,005

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; BDI, Beck's Depression Inventory; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen

### 3.9.3 Regressionsanalysen des SF-36

Für jede der SF-36 Domänen wurde im multiplen linearen Regressionsmodell geprüft, ob sich diese durch die AAV-PRO Domänen vorhersagen lässt. Da mehrere unabhängige Variablen in das Modell einbezogen werden, ist beim Bestimmtheitsmaß  $R^2$  immer das korrigierte  $R^2$  angegeben.

Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass die AAV-PRO Domänen die SF-36 Domäne **KÖFU** signifikant vorhersagten und 70,3% der Varianz zu t1 bzw. 74,5% der Varianz zu t2 erklärten (t1:  $R^2 = 0,703$ ,  $F(6,145) = 60,711$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $R^2 = 0,745$ ,  $F(6,136) = 70,231$ ,  $p < 0,001$ ). Es wurde festgestellt, dass **KFF** zu beiden Zeitpunkten KÖFU signifikant vorhersagt (t1:  $\beta = -0,765$ , t2:  $\beta = -0,676$ , beide  $p < 0,001$ ). Zu t2 trug zudem **SYS** signifikant zum Modell bei ( $\beta = -0,257$ ,  $p < 0,001$ ). Tabelle 33 zeigt die nicht standardisierten Regressionskoeffizienten  $B$  mit den jeweiligen Konfidenzintervallen, die standardisierten Koeffizienten  $\beta$  sowie deren Signifikanz aller in das Regressionsmodell eingeschlossenen Variablen.

**Tab. 33 Regressionsanalyse KÖFU**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	92,540 [87,831; 97,248]		<0,001
	t2	95,997 [91,587; 100,408]		<0,001
<b>OSS</b>	t1	-0,030 [-0,175; 0,114]	-0,023	0,680
	t2	-0,035 [-0,181; 0,112]	-0,027	0,640
<b>SYS</b>	t1	-0,072 [-0,218; 0,074]	-0,065	0,332
	t2	-0,277 [-0,414; -0,140]	<b>-0,257</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>TNW</b>	t1	0,083 [-0,132; 0,298]	0,052	0,445
	t2	0,234 [0,043; 0,424]	0,167	0,017
<b>SEA</b>	t1	-0,086 [-0,323; 0,150]	-0,067	0,472
	t2	-0,014 [-0,262; 0,234]	-0,012	0,911
<b>SUZ</b>	t1	-0,044 [-0,240; 0,153]	-0,035	0,661
	t2	-0,134 [-0,317; 0,049]	-0,121	0,149
<b>KFF</b>	t1	-0,898 [-1,029; -0,768]	<b>-0,765</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	-0,756 [-0,888; -0,624]	<b>-0,676</b>	<b>&lt;0,001</b>

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen

Für die SF-36 Domäne **KÖRO** wurde zu t1 ein korrigiertes  $R^2$  von 0,529 und zu t2 von 0,666 erreicht und die unabhängigen Variablen konnten KÖRO zu beiden Zeitpunkten signifikant vorhersagen (t1:  $F(6,145) = 29,259$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $F(6,136) = 48,128$ ,  $p < 0,001$ ). Als stärkste Prädiktoren für KÖRO stellten sich zu beiden Zeitpunkten **SEA** (t1:  $\beta = 0,362$ ,  $p = 0,002$ ; t2:  $\beta = -0,522$ ,  $p < 0,001$ ), **KFF** (t1:  $\beta = -0,316$ , t2:  $\beta = -0,298$ , beide  $p < 0,001$ ) und **SYS** (t1:  $\beta = -0,189$ ,  $p = 0,026$ ; t2:  $\beta = 0,007$ ,  $p = 0,007$ ) heraus. In Tabelle 34 zeigt die detaillierten Ergebnisse des Regressionsmodells für KÖRO.

**Tab. 34 Regressionsanalyse KÖRO**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	89,745 [81,734; 97,756]		<0,001
	t2	94,540 [87,333; 101,747]		
<b>OSS</b>	t1	-0,083 [-0,329; 0,162]	-0,047	0,503
	t2	-0,176 [-0,416; 0,063]	-0,095	0,147
<b>SYS</b>	t1	-0,282 [-0,530; -0,034]	<b>-0,189</b>	<b>0,026</b>
	t2	-0,313 [-0,536; -0,089]	<b>-0,203</b>	<b>0,007</b>
<b>TNW</b>	t1	0,256 [-0,110; 0,622]	0,118	0,169
	t2	0,523 [0,212; 0,834]	0,262	0,001
<b>SEA</b>	t1	-0,628 [-1,031; -0,226]	<b>-0,362</b>	<b>0,002</b>
	t2	-0,898 [-1,303; -0,492]	<b>-0,522</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>SUZ</b>	t1	-0,121 [-0,456; 0,213]	-0,071	0,475
	t2	-0,065 [-0,364; 0,233]	-0,041	0,665
<b>KFF</b>	t1	-0,501 [-0,723; -0,279]	<b>-0,316</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	-0,475 [-0,691; -0,259]	<b>-0,298</b>	<b>&lt;0,001</b>

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen

Das  $R^2$  für die multiple lineare Regression mit der SF-36 Domäne **EMRO** als abhängige Variable betrug 0,352 zu t1 und 0,444 zu t2. Die AAV-PRO Domänen konnten EMRO signifikant vorhersagen (t1:  $F(6,145) = 14,690$ ,  $p < 0,001$ ;

t2:  $F(6,136) = 19,917$ ,  $p < 0,001$ ). Es zeigte sich, dass vor allem **SEA** EMRO signifikant vorhersagt (t1:  $\beta = -0,671$ , t2:  $\beta = -0,611$ , beide  $p < 0,001$ ). Die detaillierten Ergebnisse aller in das Regressionsmodell eingeschlossenen Variablen sind in Tabelle 35 dargestellt.

**Tab. 35 Regressionsanalyse EMRO**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	85,919 [77,568; 94,271]		<0,001
	t2	92,032 [83,992; 100,072]		<0,001
<b>OSS</b>	t1	-0,037 [-0,293; 0,219]	-0,024	0,777
	t2	-0,283 [-0,550; -0,016]	-0,176	0,038
<b>SYS</b>	t1	-0,003 [-0,261; 0,256]	-0,002	0,983
	t2	-0,048 [-0,298; 0,202]	-0,036	0,705
<b>TNW</b>	t1	0,089 [-0,292; 0,471]	0,046	0,645
	t2	0,221 [-0,126; 0,568]	0,128	0,209
<b>SEA</b>	t1	-1,035 [-1,454; -0,615]	<b>-0,671</b>	<0,001
	t2	-0,909 [-1,361; -0,456]	<b>-0,611</b>	<0,001
<b>SUZ</b>	t1	0,118 [-0,231; 0,467]	0,078	0,504
	t2	-0,014 [-0,347; 0,319]	-0,010	0,934
<b>KFF</b>	t1	-0,064 [-0,295; 0,168]	-0,045	0,589
	t2	-0,042 [-0,283; 0,198]	-0,031	0,728

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; EMRO, Emotionale Rollenfunktion; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen

Auch für die SF-36 Domäne **VITA** zeigte sich die multiple lineare Regressionsanalyse zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant (t1:  $F(6,145) = 37,631$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $F(6,136) = 72,146$ ,  $p < 0,001$ ). Es wurde zu ein korrigiertes  $R^2$  von 0,709 zu t1 und von 0,774 zu t2 erreicht, was nach Cohen (1988) für eine hohe Anpassungsgüte spricht. Die Ergebnisse der Regression zeigten, dass **SYS** (t1:  $\beta = -0,272$ , t2:  $\beta = -0,258$ ), **SEA** (t1:  $\beta = -0,374$ , t2:  $\beta = -0,428$ ) und **KFF** (t1:  $\beta = -0,264$ , t2:  $\beta = -0,257$ ) VITA signifikant

vorhersagen (alle  $p < 0,001$ ). Die vollständigen Ergebnisse der Regressionsanalyse für VITA sind in Tabelle 36 aufgeführt.

**Tab. 36 Regressionsanalyse VITA**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	76,256 [71,956; 80,555]		<0,001
	t2	79,297 [75,651; 82,651]		<0,001
<b>OSS</b>	t1	-0,030 [-0,162; 0,102]	-0,029	0,655
	t2	-0,048	-0,044	0,439
<b>SYS</b>	t1	-0,234 [-0,367; -0,101]	<b>-0,272</b>	<0,001
	t2	-0,232	<b>-0,258</b>	<0,001
<b>TNW</b>	t1	0,153 [-0,043; 0,350]	0,122	0,126
	t2	0,149	0,127	0,064
<b>SEA</b>	t1	-0,374 [-0,590; -0,158]	<b>-0,374</b>	<0,001
	t2	-0,431	<b>-0,428</b>	<0,001
<b>SUZ</b>	t1	-0,091 [-0,270; 0,089]	-0,092	0,321
	t2	-0,117	-0,126	0,129
<b>KFF</b>	t1	-0,241 [-0,360; -0,122]	<b>-0,264</b>	<0,001
	t2	-0,240	<b>-0,257</b>	<0,001

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen, VITA, Vitalität

Die Ergebnisse der multiplen Regression mit der SF-36 Domäne **PSYC** als abhängige Variable zeigten, dass das Modell zu t1 64,9% und zu t2 63,7% der Varianz erklärte und PSYC zu beiden Zeitpunkten signifikant voraussagte (t1:  $R^2 = 0,649$ ,  $F(6,145) = 47,506$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $R^2 = 0,637$ ,  $F(6,136) = 42,606$ ,  $p < 0,001$ ). **SEA** (t1:  $\beta = -0,569$ , t2:  $\beta = -0,406$ ), **SUZ** (t1:  $\beta = -0,196$ , t2:  $\beta = -0,312$ ) und **KFF** (t1:  $\beta = -0,135$ , t2:  $\beta = -0,151$ ) stellten sich als signifikante Prädiktoren für PSYC heraus (alle  $p \leq 0,035$ ). Tabelle 37 sind die nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B mit den jeweiligen Konfidenzintervallen, die

standardisierten Koeffizienten  $\beta$  sowie deren Signifikanz aller unabhängigen Variablen des Regressionsmodells für PSYC zu entnehmen.

**Tab. 37 Regressionsanalyse PSYC**

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	90,313 [86,975; 93,652]		<0,001
	t2	90,381 [87,055; 93,707]		<0,001
<b>OSS</b>	t1	0,009 [-0,093; 0,111]	0,010	0,864
	t2	-0,020 [-0,130; 0,091]	-0,024	0,354
<b>SYS</b>	t1	-0,067 [-0,170; 0,036]	-0,093	0,202
	t2	-0,049 [-0,152; 0,055]	-0,071	0,353
<b>TNW</b>	t1	0,097 [-0,056; 0,249]	0,092	0,211
	t2	0,068 [-0,076; 0,211]	0,076	0,353
<b>SEA</b>	t1	-0,476 [-0,644; -0,308]	<b>-0,569</b>	<b>&lt;0,001</b>
	t2	-0,310 [-0,497; -0,123]	<b>-0,406</b>	<b>0,001</b>
<b>SUZ</b>	t1	-0,161 [-0,301; -0,022]	<b>-0,196</b>	<b>0,024</b>
	t2	-0,219 [-0,356; -0,081]	<b>-0,312</b>	<b>0,002</b>
<b>KFF</b>	t1	-0,103 [-0,196; -0,011]	<b>-0,135</b>	<b>0,029</b>
	t2	-0,107 [-0,207; -0,007]	<b>-0,151</b>	<b>0,035</b>

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; PSYC, Psychisches Wohlbefinden; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen

In der multiplen Regressionsanalyse mit der SF-36 Domäne **SOFU** als abhängiger Variable zeigte sich, dass die Prädiktoren zu t1 36,4% der Varianz von SUZ erklärten ( $R^2 = 0,364$ ,  $F(6, 145) = 15,419$ ,  $p < 0,001$ ). Zu t2 waren es 41,3% ( $R^2 = 0,413$ ,  $F(6, 136) = 17,660$ ,  $p < 0,001$ ). Starke Prädiktoren für SOFU waren zu beiden Zeitpunkten **SYS** (t1:  $\beta = -0,302$ ,  $p = 0,002$ ; t2:  $\beta = -0,159$ ,  $p = 0,105$ ) und **KFF** (t1:  $\beta = -0,175$ ,  $p = 0,035$ ; t2:  $\beta = -0,150$ ,  $p = 0,099$ ). Hohe Beta-Werte erreichten außerdem **SEA** zu t1 ( $\beta = -0,324$ ,  $p = 0,019$ ) sowie **SUZ** zu t2 ( $\beta = -0,200$ ,  $p = 0,116$ ). Tabelle 38 zeigt die detaillierten Ergebnisse der Regressionsanalyse.

Tab. 38 Regressionsanalyse SOFU

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeit- punkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	87,858 [82,498; 93,218]		<0,001
	t2	90,003 [84,122; 95,884]		<0,001
<b>OSS</b>	t1	-0,002 [-0,167; 0,162]	-0,002	0,977
	t2	-0,075 [-0,270; 0,120]	-0,066	0,448
<b>SYS</b>	t1	-0,259 [-0,425; -0,093]	<b>-0,302</b>	<b>0,002</b>
	t2	-0,151 [-0,334; 0,032]	<b>-0,159</b>	<b>0,105</b>
<b>TNW</b>	t1	0,252 [0,007; 0,497]	0,201	0,044
	t2	-0,212 [-0,465; 0,042]	-0,172	0,101
<b>SEA</b>	t1	-0,323 [-0,592; -0,054]	<b>-0,324</b>	<b>0,019</b>
	t2	-0,056 [-0,387; 0,275]	-0,053	0,739
<b>SUZ</b>	t1	-0,074 [-0,298; 0,150]	-0,076	0,514
	t2	-0,195 [-0,438; 0,049]	<b>-0,200</b>	<b>0,116</b>
<b>KFF</b>	t1	-0,160 [-0,308; -0,011]	<b>-0,175</b>	<b>0,035</b>
	t2	-0,148 [-0,324; 0,028]	<b>-0,150</b>	<b>0,099</b>

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapieebenenwirkungen

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse mit der SF-36 Domäne **SCHM** zeigten, dass das Modell zu t1 43,8% und zu t2 57,8% der Varianz erklärte und SCHM zu beiden Zeitpunkten signifikant vorhersagte (t1:  $R^2 = 0,438$ ,  $F(6,145) = 20,614$ ,  $p < 0,001$ ; t2:  $R^2 = 0,578$ ,  $F(6,136) = 33,436$ ,  $p < 0,001$ ). Es wurde festgestellt, dass **SYS** mit signifikantem Beta von -0,454 (t1) bzw. -0,487 (t2) und **KFF** mit einem signifikanten Beta von -0,228 (t1) bzw. -0,277 (t2), zu beiden Zeitpunkten die stärksten Prädiktoren für SCHM waren. Die vollständigen Ergebnisse des Regressionsmodells für SCHM sind in Tabelle 39 aufgeführt.



Tab. 39 Regressionsanalyse SCHM

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeit- punkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	86,005 [80,403; 91,607]		<0,001
	t2	86,852 [81,857; 91,846]		<0,001
<b>OSS</b>	t1	-0,076 [-0,248; 0,096]	-0,068	0,383
	t2	0,080 [-0,086; 0,246]	0,070	0,343
<b>SYS</b>	t1	-0,433 [-0,607; -0,260]	<b>-0,454</b>	<0,001
	t2	-0,461 [-0,616; -0,306]	<b>-0,487</b>	<0,001
<b>TNW</b>	t1	0,044 [-0,212; 0,300]	0,032	0,735
	t2	-0,014 [-0,230; 0,201]	-0,012	0,896
<b>SEA</b>	t1	-0,105 [-0,387; 0,176]	-0,095	0,461
	t2	-0,073 [-0,353; 0,208]	-0,068	0,610
<b>SUZ</b>	t1	0,032 [-0,201; 0,266]	0,030	0,784
	t2	-0,083 [-0,290; 0,124]	-0,085	0,428
<b>KFF</b>	t1	-0,231 [-0,386; -0,076]	<b>-0,228</b>	0,004
	t2	-0,273 [-0,423; -0,123]	<b>-0,277</b>	<0,001

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SCHM, Körperliche Schmerzen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapienebenwirkungen

Auch die multiple lineare Regression mit der SF-36 Domäne **AGES** als abhängige Variable zeigte sich zu beiden Zeitpunkten mit einer hohen Varianzaufklärung durch die unabhängigen Variablen signifikant (t1:  $R^2 = 0,573$ ,  $F(6,145) = 34,784$ ,  $p < 0,001$ ;

t2:  $R^2 = 0,515$ ,  $F(6,136) = 26,130$ ,  $p < 0,001$ ). AGES wurde zu beiden Zeitpunkten im Wesentlichen durch **SYS** (t1:  $\beta = -0,233$ ,  $p = 0,004$ ; t2:  $\beta = -0,160$ ,  $p = 0,074$ ), **SEA** (t1:  $\beta = -0,274$ ,  $p = 0,016$ , t2:  $\beta = -0,186$ ,  $p = 0,196$ ) und **KFF** ( $\beta = -0,330$ , t2:  $\beta = -0,323$ , beide  $p < 0,001$ ) vorausgesagt. Die nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B mit Konfidenzintervallen, die standardisierten Koeffizienten  $\beta$  sowie deren Signifikanz für alle unabhängigen Variablen sind in Tabelle 40 dargestellt.

Tab. 40 Regressionsanalyse AGES

<b>AAV-PRO Domäne</b>	<b>Zeit- punkt</b>	<b>B [95%-CI]</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>Konstante</b>	t1	71,586 [67,487; 75,686]		<0,001
	t2	69,420 [65,267; 73,572]		<0,001
<b>OSS</b>	t1	-0,115 [-0,241; 0,010]	-0,122	0,072
	t2	-0,066 [-0,204; 0,072]	-0,075	0,344
<b>SYS</b>	t1	-0,187 [-0,314; -0,060]	<b>-0,233</b>	0,004
	t2	-0,117 [-0,246; 0,012]	<b>-0,160</b>	0,074
<b>TNW</b>	t1	0,207 [0,020; 0,395]	0,177	0,030
	t2	0,016 [-0,163; 0,195]	0,017	0,860
<b>SEA</b>	t1	-0,255 [-0,461; -0,049]	<b>-0,274</b>	0,016
	t2	-0,153 [-0,387; 0,080]	<b>-0,186</b>	0,196
<b>SUZ</b>	t1	-0,131 [-0,302; 0,040]	-0,143	0,133
	t2	-0,101 [-0,273; 0,071]	-0,134	0,245
<b>KFF</b>	t1	-0,281 [-0,394; -0,167]	<b>-0,330</b>	<0,001
	t2	-0,247 [-0,371; -0,122]	<b>-0,323</b>	<0,001

AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; OSS, Organspezifische Symptome; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapienebenwirkungen

## 4 Diskussion

Der von Robson et al. (2018) spezifisch für AAV entwickelte und validierte AAV-PRO wurde in dieser Arbeit auf seinen Zusammenhang mit Krankheitsaktivität und Folgeschäden, Depressivität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Therapien, Rezidiven und verschiedenen Organmanifestationen in einer deutschen AAV-Kohorte untersucht. Primäres Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung der Hypothese, dass durch den AAV-PRO mehr die Depressivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erfasst werden, gemessen durch BDI und SF-36, als Krankheitsaktivität und Langzeitschädigung der Grunderkrankung, gemessen und objektiviert durch BVAS und VDI.

In den Korrelationsanalysen zeigten alle AAV-PRO Domänen einen signifikanten Zusammenhang mit dem BDI und allen Domänen des SF-36 zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Dabei zeigte sich zu beiden Zeitpunkten ein ähnliches Korrelationsmuster und die stärksten Korrelationen der AAV-PRO-Domänen ließen sich in der Mehrzahl der Fälle zum zweiten Untersuchungszeitpunkt reproduzieren. Die Zusammenhänge, die sich in den Korrelationsanalysen zeigten, bestätigten sich in den Regressionen. Durch die Regressionsanalysen konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass nicht jeweils die gleichen Inhalte von BDI und SF-36 mit den AAV-PRO Domänen korrelieren, sondern dass es sich bei den Zusammenhängen um jeweils spezifische Effekte handelt. Die Korrelationsanalysen der Differenzwerte der AAV-PRO Domänen, SF-36 Domänen und des BDI zur Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen den zeitlichen Veränderungen der Variablen wiesen bis auf wenige Ausnahmen durchweg signifikante Ergebnisse auf, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sich die erreichten Scores bei AAV-PRO, SF-36 und BDI zwischen den Erhebungszeitpunkten gleichförmig verändert haben. Dies unterstreicht die longitudinale Stabilität des AAV-PRO. Dass die AAV-PRO Domänen die Inhalte von BDI und SF-36 zu wesentlichen Teilen erfassen, konnte in Regressionsanalysen zur Vorhersage der BDI- und SF-36-Domäne durch die AAV-PRO-Domänen gezeigt werden. Insgesamt weisen die Ergebnisse auf konvergente Validität aller sechs Subdomänen des AAV-PRO mit dem BDI und

den SF-36 Domänen hin und bestätigen den Zusammenhang von AAV-PRO mit Depressivität und HRQoL. Mit dem BVAS oder dem VDI zeigte jedoch keine der AAV-PRO Domänen in den Regressionsanalysen einen wesentlichen Zusammenhang. Insgesamt legt die vorliegende Arbeit damit nahe, dass die AAV-PRO Domänen deutlich stärker die Depressivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten widerspiegeln als die durch klinische Scores bewertete Krankheitsaktivität und Langzeitschäden.

## **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1.1 AAV-PRO, Geschlecht, Alter und Organmanifestationen**

Robson und Kollegen beschreiben, dass Frauen in allen AAV-PRO Domänen höhere Scores erreichten als Männer (J. C. Robson et al., 2018). Diese Beobachtung konnte in unserem Patientenkollektiv nicht repliziert werden. In den Korrelationsanalysen des Patientenalters mit den AAV-PRO Domänen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und der körperlichen Funktionsfähigkeit, welcher sich durch die allgemein im Alter abnehmende körperliche Fitness erklären lassen könnte. Im Unterschied zur Studie von Robson, die keinen Zusammenhang zwischen der Länge der Krankheitsdauer und den AAV-PRO Domänen fand, zeigten sich in unserer Studie mit zunehmender Krankheitsdauer niedrigere Scores und damit ein besserer Outcome in den Domänen zu Therapienebenwirkungen, sozialen und emotionalen Auswirkungen und Zukunftssorgen (J. C. Robson et al., 2018). Eine spekulative Ursache hierfür könnte sein, dass Patienten, die schon länger mit der Erkrankung leben, Strategien gefunden haben, wie sie mit der Erkrankung umgehen können und deshalb in diesen Domänen bessere Ergebnisse erzielen.

Die Korrelationen mit den Organmanifestationen zeigte, dass sich Patienten durch verschiedene Organbeteiligungen unterschiedlich stark belastet fühlen. Eine Beteiligung des HNO-Trakts zeigte zu beiden Zeitpunkten eine signifikant positive Korrelation mit organspezifischen Symptomen im AAV-PRO. Eine

Organbeteiligung der Nieren hingegen ging zu beiden Zeitpunkten mit niedrigeren Werten in dieser Domäne einher und zeigte sonst keinen Zusammenhang mit anderen AAV-PRO Domänen. Dies deutet darauf hin, dass die Symptome einer HNO-Beteiligung von den Patienten als störender wahrgenommen werden als eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, von der zunächst keine Symptome bemerkt werden, der aber aus ärztlicher Perspektive mehr Bedeutung für die Langzeitprognose attestiert wird. Auch eine Beteiligung des PNS wirkte sich auf das AAV-PRO Scoring in stärkerem Maße aus und spricht für eine stärkere Beeinträchtigung im Alltag durch Symptome an peripheren Nerven. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien. Basu et al. (2014) wie zuvor schon Walsh et al. (2011) untersuchten Faktoren, die die Lebensqualität bei AAV-Patienten einschränkten und fanden einen möglichen Zusammenhang zwischen einer niedrigeren HRQoL und einer neurologischen Beteiligung bei AAV (Walsh et al., 2011)(Basu et al., 2014).

#### 4.1.2 AAV-PRO und Patienteneinschätzung

Robson beschrieb in ihrer Validierungsstudie des AAV-PRO einen signifikanten Unterschied der AAV-PRO Domänen-Scores zwischen Patienten, die ihre Erkrankung als aktiv einschätzten und solchen, die ihre Erkrankung als in Remission befindlich wahrnahmen (J. C. Robson et al., 2018). Auch in unserer Patientenkohorte zeigt sich der Mittelwertsunterschied der AAV-PRO Domänen Scores je nach Patientenselbsteinschätzung des Erkrankungszustandes für jede der sechs Domänen signifikant. Damit bestätigen unsere Daten den starken Zusammenhang zwischen dem AAV-PRO Domänen-Scoring und der Patientenselbsteinschätzung und die Eignung des AAV-PRO zwischen Patienten mit unterschiedlicher Einschätzung ihres Krankheitszustandes zu unterscheiden in einer deutschen Patientenkohorte.

#### 4.1.3 AAV-PRO, BVAS und VDI

Zusätzlich zur Patientenselbsteinschätzung wurde die Patientenkohorte für den Mittelwertvergleich im T-Test auch auf der Grundlage der objektiven Krankheitsaktivität im BVAS aufgeteilt. Im Gegensatz zur Patientenselbsteinschätzung fiel der Mittelwertsunterschied hier zwar bei den meisten, jedoch nicht bei allen AAV-PRO Domänen signifikant aus. Die Beobachtung, dass die Mittelwerte und Mittelwertsunterschiede der AAV-PRO Domänen unterschiedlich ausfallen, je nachdem, ob die Gruppen anhand der Patientenselbsteinschätzung oder des BVAS vorgenommen wird, spricht dafür, dass sich die Patienten- und Arztperspektive voneinander unterscheiden. Interessant ist, dass bei fast jedem Fall in unserer Kohorte, bei dem die Einschätzung der Krankheitsaktivität in aktiv oder nicht aktiv durch den Patienten und die Bewertung der Krankheitsaktivität durch den BVAS nicht übereinstimmen, der Patient derjenige ist, der von einer aktiven Erkrankung ausgeht, während er sich laut BVAS in Remission befindet. Diese Beobachtung zeigt sich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erneut und spricht dafür, dass es Symptome gibt, die den Patienten beeinträchtigen und sich in seinem AAV-PRO Scoring niederschlagen, die durch den BVAS nicht erfasst werden.

In der weiteren statistischen Auswertung mit Korrelations- und Regressionsanalysen bestätigte sich die Vermutung, dass kein Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität, Langzeitschäden und den AAV-PRO Domänen besteht. In den Korrelationsanalysen fielen nur vereinzelt Korrelationen mit dem BVAS und dem VDI signifikant aus. Im Vergleich zu den Korrelationen von AAV-PRO Domäne und BDI bzw. SF-36 Domänen, sind die Korrelationskoeffizienten von BVAS und VDI jedoch vergleichsweise niedrig und gehören bei keiner der AAV-PRO Domänen zu den stärksten Korrelationen. In den Regressionsanalysen zeigte keine der AAV-PRO Domänen einen Zusammenhang mit dem BVAS oder dem VDI. Eine mögliche Ursache dieser Diskrepanz zwischen ärztlicher Bewertung durch den BVAS und der Patienteneinschätzung ihres Erkrankungszustandes könnte in einem unterschiedlichen Verständnis von Krankheitsaktivität liegen. Ein Patient, der an einer chronischen Sinusitis leidet, wird seine Erkrankung als aktiv wahrnehmen,

während es sich aus ärztlicher Sicht um einen chronischen Schaden durch die Erkrankung und deshalb nicht unbedingt um Krankheitsaktivität handelt. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit sind die unterschiedliche Wahrnehmung und Gewichtung von Symptomen zwischen Patienten und Arzt. Studien zeigen, dass es sich bei Fatigue oder Schmerzen um Symptome handelt, die für den Patienten eine starke Einschränkung bedeuten und die dazu führen, dass er sich stärker als krank wahrnimmt. Herlyn und Kollegen untersuchten, was AAV-Patienten an ihrer Erkrankung am wichtigsten ist und kamen zu dem Ergebnis, dass die Patientenperspektive häufig nicht mit der klinischen Bewertung von Ärzten übereinstimmt, da Patienten nicht primär organische Symptome, sondern vielmehr Fatigue und ein reduziertes Energieniveau als besonders belastend werteten (Herlyn et al., 2010). Schmerzen und Fatigue sind Symptome, die schwer zu objektivieren sind und die am besten durch den Patienten selbst bewertet werden können. In Einklang dazu berichtet auch eine Patient-reported Outcome Studie bei Lupus erythematoses, dass Ärzte den Einfluss von Fatigue auf die Lebensqualität der Patienten möglicherweise unterschätzen (Rodrigues et al., 2022).

#### 4.1.4 AAV-PRO, SF-36 und BDI

Insgesamt fielen alle Korrelationen der AAV-PRO Domänen mit den SF-36 Domänen und dem BDI zu beiden Zeitpunkten signifikant aus. Das Maß der Korrelation unterschied sich dabei jedoch für die einzelnen Variablen. Um die Hypothesen eines besonders starken Zusammenhangs zwischen den AAV-PRO Domänen und bestimmten SF-36 Domänen bzw. dem BDI zu überprüfen, wurden die jeweils stärksten Korrelationen für jede AAV-PRO Domäne betrachtet. Dabei ließen sich die stärksten Korrelationen in der Mehrzahl der Fälle zum zweiten Untersuchungszeitpunkt reproduzieren und die Korrelationen entsprachen zu weiten Teilen dem erwarteten Korrelationsmuster. In den anschließend durchgeführten Regressionsanalysen entsprachen die Variablen mit den größten Beta-Werten, sprich der größten Vorhersagekraft für eine der AAV-PRO Domänen, größtenteils den Variablen, die auch in der

Korrelationsanalyse eine starke Korrelation mit der jeweiligen AAV-PRO Domäne aufwiesen.

Insgesamt bestätigten sich somit die Korrelationen in den Regressionsanalysen und es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass es sich bei den Zusammenhängen um jeweils spezifische Effekte handelt und nicht die jeweils gleichen Inhalte von BDI und SF-36 mit den AAV-PRO Domänen korrelieren. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch insgesamt zu beachten, dass die Power bei der Vielzahl an unterschiedlichen Berechnungen in den Korrelationen und Regressionen bei der gegebenen Stichprobengröße eingeschränkt ist. Aufgrund dessen werden bei der Betrachtung der Ergebnisse der Regressionen auch Beta-Werte ernst genommen, deren p-Wert oberhalb des Signifikanzniveau liegen. Dabei gilt, dass Schlussfolgerungen bei  $p > 0,05$  nicht mit derselben Sicherheit getroffen werden können wie bei signifikanten p-Werten.

In Tabelle 41 sind die erwarteten Zusammenhänge jeder AAV-PRO Domäne mit BDI, SF-36 Domänen, BDI, BVAS, VDI und Gesamtrezidive sowie die Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalysen in der Übersicht dargestellt. Da alle AAV-PRO Domänen mit dem BDI und allen SF-36 Domänen korrelierten, sind die jeweils stärksten Korrelationen jeder AAV-PRO Domäne farblich markiert. Analog sind für die Regressionsanalysen nur die jeweils stärksten Zusammenhänge dargestellt.

**Tab. 41 Erwartete Zusammenhänge (grau), stärkste Korrelationen (gelb) und stärkste Prädiktoren in der Regressionsanalyse (orange) für alle AAV-PRO Domänen in der Übersicht**

	Zeitpunkt	OSS	SYS	TNW	SEA	SUZ	KFF
BDI	t1	■ ■ ■		■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	
	t2	■ ■ ■		■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	
KÖFU	t1						■ ■ ■
	t2		■ ■ ■		■ ■ ■		■ ■ ■
KÖRO	t1	■ ■ ■	■ ■ ■		■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
	t2	■ ■ ■	■ ■ ■		■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
EMRO	t1				■ ■ ■		
	t2				■ ■ ■		
VITA	t1	■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
	t2	■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■



	Zeitpunkt	OSS	SYS	TNW	SEA	SUZ	KFF
PSYC	t1			■	■	■	
	t2			■	■	■	
SOFU	t1			■			
	t2				■		■
SCHM	t1	■	■		■		
	t2	■	■		■		
AGES	t1	■	■			■	■
	t2	■	■			■	■
BVAS	t1	■					■
	t2	■					■
VDI	t1						
	t2						
Gesamt-rezidive	t1		■				
	t2		■				

Grau, Hypothesen der Zusammenhänge; gelb, Korrelationen mit den größten Korrelationskoeffizienten; orange, Variablen mit den größten beta-Werten in der Regressionsanalyse; AAV-PRO, ANCA-assoziierte Vaskulitis Patient-reported Outcome; AGES, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; BDI, Beck's Depression Inventory; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EMRO, emotionale Rollenfunktion; KFF, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖFU, Körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO, Körperliche Rollenfunktion; OSS, Organspezifische Symptome; PSYC, psychisches Wohlbefinden; SCHM, Körperliche Schmerzen; SEA, Soziale und emotionale Auswirkungen; SF36, Short Form 36; SOFU, Soziale Funktionsfähigkeit; SUZ, Sorgen um die Zukunft; SYS, Systemische Symptome; TNW, Therapie Nebenwirkungen; VDI, Vasculitis Damage Index; VITA, Vitalität

Bei der AAV-PRO Domäne zu organspezifischen Symptomen ist interessant, dass der BVAS entgegen unserer Hypothese weder in den Korrelationen noch in der Regression einen Zusammenhang mit dieser Domäne zeigt. Der BDI hingegen zählt zu beiden Zeitpunkten zu den Korrelationen mit dem größten Korrelationskoeffizienten und in der Regressionsanalyse zu den unabhängigen Variablen mit dem größten Beta. Dies deutet darauf hin, dass selbst die Domäne des AAV-PRO, die mit Items zu organspezifischen Symptomen die physischen Komponenten der Erkrankung erfasst, stärker durch den psychischen Zustand der Patienten beeinflusst wird als durch objektivierbare Krankheitsaktivität im BVAS. Bei der organspezifischen AAV-PRO Domäne zeigte sich zudem ein Zusammenhang mit der Anzahl an Rezidiven und der SF-36 Domäne zu Schmerzen. Es lässt sich gut nachvollziehen, dass Patienten, die bereits mehrere Rezidive erlitten, mehr über organspezifische Symptome klagen als Patienten mit rezidivarmen oder -freiem Verlauf und dass organspezifische Symptome wie Ohren-, Augen- oder Nasennebenhöhlenbeschwerden mit Schmerzen

einhergehen und hier deshalb ein Zusammenhang besteht. Wie in den Hypothesen vermutet, bestätigt sich auch ein Zusammenhang mit der SF-36 Domäne zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, da organspezifische Symptome beeinflussen, wie der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand bewertet.

Für die AAV-PRO Domäne zu systemischen Symptomen bestätigte sich der vermutete Zusammenhang mit den SF-36 Domänen zur Vitalität und Schmerzen. Beide Fragebögen zielen hier auf das Energieniveau, Müdigkeit, Erschöpfung und Schmerzen ab, wie sie zum Beispiel systemisch im Bereich der Muskeln auftreten. Der starke Zusammenhang an dieser Stelle spricht für die konvergente Validität des AAV-PRO.

Bei der SF-36 Domäne zur Vitalität, die nach Müdigkeit und Erschöpfung der Patienten fragt, fällt auf, dass diese zu beiden Zeitpunkten in den Korrelationsanalysen mit allen AAV-PRO Domänen eine der stärksten Korrelationen aufweist. Dies gilt sogar für Domänen wie die zu organspezifischen Symptomen, mit der sich inhaltlich zunächst kein Zusammenhang erwarten lässt. Unsere Arbeit legt damit nahe, dass Fatigue eine wichtige Rolle in der Perspektive der Patienten auf viele verschiedenen Aspekte ihrer Erkrankung spielt. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Basu et al. (2010) beschreiben Fatigue als einen großen Einflussfaktor für beeinträchtigte Lebensqualität bei AAV-Patienten und bestätigten in einer Studie mit größerer Power, dass bio-psychologische Faktoren insgesamt einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität haben als klinische Faktoren und Müdigkeit dabei eine wesentliche Rolle spielt (Basu et al., 2010) (Basu et al., 2014). Wie bereits erwähnt ließen auch Herlyn et al. (2010) Patienten mit Vaskulitis verschiedene Aspekte ihrer Erkrankung danach bewerten, wie gravierend sie diese empfinden und kamen zu dem Ergebnis, dass die Patienten sich durch Müdigkeit und mangelnde Energie am stärksten eingeschränkt fühlen (Herlyn et al., 2010). Auch bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zeigt sich, dass Bereiche wie Fatigue, psychisches Wohlbefinden, Schlaf und

Krankheitsbewältigungsfähigkeiten für die Patienten sehr wichtig sind, aber bisher in der klinischen Praxis und in Studien noch wenig Bedeutung haben (Gossec et al., 2015).

Die AAV-PRO Domänen zu Therapienebenwirkungen, sozialen und emotionalen Auswirkungen sowie zu Sorgen um die Zukunft zeigten wie erwartet alle drei einen starken Zusammenhang mit dem BDI und der SF-36 Domäne zum psychischen Wohlbefinden. Es ist leicht nachzuvollziehen, dass soziale und emotionale Auswirkungen der Erkrankung stark zusammenhängen mit der Depressivität und dem psychischen Wohlbefinden und das letztere auch Auswirkungen auf den Blick in die Zukunft haben. Die AAV-PRO Domäne zu Therapienebenwirkungen enthält Items zu Schlaf, Sorgen um das Gewicht und Verlegenheit aufgrund von Symptomen. Wenn die Patienten schlecht Schlafen und sich aufgrund von Gewichtsveränderungen und anderen Symptomen unwohl fühlen, hängt dies eng zusammen mit dem emotionalen Befinden der Patienten.

#### 4.1.5 AAV-PRO im zeitlichen Verlauf

Die statistisch signifikante, hohe Korrelation zwischen den AAV-PRO Domänen Scores im zeitlichen Verlauf spricht für eine hohe Reliabilität des Messinstruments und untermauert die Ergebnisse der Validierungsstudie des AAV-PRO (J. C. Robson et al., 2018). In der Korrelationsanalyse der Differenzwerte der AAV-PRO Domänen und den Differenzwerten von BDI und SF-36 zeigten sich durchweg signifikante Korrelationen. Die Veränderungen von AAV-PRO, BDI und SF-36 bewegten sich somit zwischen den beiden Erhebungszeiträumen in dieselbe Richtung. Dies spricht dafür, dass diejenigen Personen, die zu t2 einen höheren AAV-PRO Domänen Score aufwiesen, auch systematisch dieselben waren, die zu diesem Zeitpunkt einen höheren BDI sowie einen niedrigeren SF-36 Domänen-Score hatten und stützt unsere Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen den AAV-PRO Domänen und der Depressivität und HRQoL der Patienten besteht.

#### 4.1.6 Zusammenfassung

In der Zusammenschau der Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalysen zwischen AAV-PRO, BDI, SF-36, BVAS und VDI wird in unserer Arbeit keine der AAV-PRO Domänen durch objektive Krankheitsparameter wie BVAS und VDI merklich beeinflusst und stattdessen ein Zusammenhang des AAV-PROs mit Depression und HRQoL aufgezeigt. Unsere Daten legen somit nahe, dass die Bewertung der Erkrankung durch den Patienten maßgeblich mit seiner psychischen Verfassung und seiner subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität zusammenhängt. Im Einklang dazu beschreiben Pittam et al. (2020) in ihrer Studie, dass das Auftreten einer Depression bei Patienten mit primärer systemischer Vaskulitis weit verbreitet ist und ein Zusammenhang zwischen Depression und einer schlechteren HRQoL besteht, der unabhängig ist von Krankheitsaktivität und Schaden (Pittam et al., 2020). Auch Yun und Kollegen sprachen sich in ihrer Studie für einen Zusammenhang von Depression mit niedrigeren Scores im SF-36 bei AAV-Patienten aus (Yun et al., 2019). Dieses Ergebnis bietet Anhalt für die Überlegung, dass in der Behandlung der AAV für die Patienten ein besseres Ergebnis erzielt werden könnte, wenn sich zusätzlich zur Therapie der körperlichen Symptome auch eine positive Krankheitsverarbeitung und – je nach Schweregrad – auch eine psychotherapeutische Begleitung der Patienten angestrebt wird. Dies könnte in zukünftigen Studien untersucht werden, beispielsweise mit einer Erhebung des AAV-PRO vor und nach psychotherapeutischer Intervention.

Während die Regressionsanalysen der AAV-PRO Domänen zeigten, dass der AAV-PRO inhaltlich Teile des BDI und des SF-36 widerspiegelt, wurde in den anschließenden Regressionsanalysen mit dem BDI und den SF-36 Domänen als abhängige Variablen überprüft, zu welchem Anteil der AAV-PRO den BDI und die SF-36 Domänen vorhersagen kann. Hier zeigte sich, dass die AAV-PRO Domäne zu sozialen und emotionalen Auswirkungen ein starker Prädiktor für den BDI ist. Auch beim SF-36 finden sich in den Regressionsanalysen für jede Domäne eine oder mehrere AAV-PRO Domänen, die diese SF-36 Domäne

signifikant vorhersagen. Dies spricht dafür, dass die AAV-PRO Domänen wesentliche Anteile beider Fragebögen erfassen können und untermauert das Vorliegen von konvergenter Validität aller sechs AAV-PRO Subdomänen mit den etablierten Fragebögen BDI und SF-36. Der AAV-PRO könnte damit in Zukunft Teil eines Composite-Score für AAV darstellen, welcher wesentliche Informationen zu Depression und HRQOL aus Patientenperspektive zusammenfasst und somit eine umfassende Darstellung der Patientenperspektive ergänzend zu den klassischen Parametern der Aktivitäts- und Schadensquantifizierung durch BVAS und VDI ermöglicht.

## **4.2 Diskussion der Methodik**

An dieser Studie nahmen 156 Patienten der medius Klinik Kirchheim und des Universitätsklinikums Tübingen teil. Die Datenerhebung in Form von anonymisierten Fragebögen wurde gegenüber einem persönlichen Interview der Vorzug gegeben, um einer Beeinflussung durch verschiedene Interviewer vorzubeugen.

Die zweifache Erhebung der Fragebögen in einem zeitlichen Abstand von 3-6 Monaten erwies sich als geeignet, da die meisten Patienten in diesem Intervall zu einem Kontrolltermin erscheinen. Die konsekutive Rekrutierung der Patienten aus der stationären und ambulanten Versorgung anhand der Einschlusskriterien hat sich als geeignet erwiesen, da auf diese Weise ein heterogenes Patientenkollektiv in die Studie eingeschlossen wurde, welches die Grundgesamtheit an AAV-Patienten auf viele Weise treffend abbildet. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei rund 57 Jahren, was dem in der Literatur beschriebenen Erkrankungsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr ungefähr entspricht (Geetha & Jefferson, 2020). Männer und Frauen sind in unserem Patientenkollektiv etwa gleich häufig vertreten. Nach Geetha et al. (2020) ist die GPA in Nordeuropa häufiger als MPA oder EGPA und war auch in unserem Patientenkollektiv mit 56,4% die häufigste Entität. Da eine starke Assoziation von PR3-ANCA mit GPA und MPO-ANCA mit MPA in der Literatur bekannt ist, entsprach es den Erwartungen, dass die meisten GPA-Patienten in dieser Studie PR3-ANCA positiv, die MPA-Patienten MPO-ANCA positiv und die

meisten EGPA-Patienten ANCA-negativ waren (Aries et al., 2006) (Csernok et al., 2002).

Das typische Befallsmuster unterschiedlicher Organsysteme, das für GPA, MPA und EGPA beschrieben ist, zeigt sich ebenfalls in der vorliegenden Patientenkohorte. Eine HNO-Beteiligung ist bei GPA-Patienten eine der häufigsten Manifestationen und trat in unserem Patientenkollektiv bei 96,25% der GPA-Patienten auf. Bei der MPA tritt deutlich seltener eine HNO-Beteiligung auf, dafür ist die Niere in etwa 80% der Fälle betroffen (Guillevin et al., 1999). In unserem Kollektiv hatten rund 70% der MPA Patienten eine Nierenbeteiligung. Asthma bronchiale ist stark mit EGPA assoziiert, was dazu passt, dass 97,5% der EGPA-Patienten in unserer Kohorte an Asthma bronchiale litten (Hellmich et al., 2006). Die bei ANCA-negativer EGPA häufig auftretende Myokardbeteiligung zeigten 45% der Patienten und auch das häufigere Auftreten einer PNP bei ANCA-negativer EGPA spiegelt unser Patientenkollektiv wider (Sablé-Fourtassou et al., 2005).

Rezidive sind in der Literatur als häufiger bei PR3-Positivität als bei MPO-Positivität auftretend beschrieben, was sich auch in unserer Kohorte als gegeben zeigt, da >60% der Major und >50% der Minorrezidive auf Patienten mit positivem PR3-ANCA zurückfallen (Tedesco et al., 2019). Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung in Remission. Dies ist zum einen der Tatsache geschuldet, dass die meisten Patienten in der rheumatologischen Ambulanz bei einem ihrer Kontrolltermine rekrutiert wurden und sich in diesem Rahmen häufig in Remission befanden und zum anderen spiegelt es den Therapieerfolg der letzten Jahre wider, nach dem etwa 90% der Patienten nach 3 Monaten eine Remission erreichen (Aringer & Hellmich, 2019)(Schirmer et al., 2017). Die Patienten, die sich zu t1 im aktiven Zustand befanden, wurden häufig während eines akuten stationären Aufenthalts rekrutiert. Häufig handelte es sich hierbei um Erstdiagnosen. Zu t2 hatte die Therapie bei den Patienten angeschlagen, die zu t1 erstdiagnostiziert wurden oder einen Rückfall erlitten. Dies erklärt auch, warum der Anteil an aktiver Erkrankung zum zweiten Zeitpunkt nochmals deutlich geringer ausfällt als zu t1. Zusammenfassend entspricht das vorliegende Patientenkollektiv der in der

Literatur beschriebenen Charakteristika der AAV. Es handelt sich somit um eine repräsentative Stichprobe der Grundgesamtheit an AAV-Patienten, sodass die Ergebnisse der Studie über das Patientenkollektiv hinaus gültig und von Bedeutung sind.

#### 4.2.1 Limitationen der Arbeit

Eine Limitation der Arbeit ist der hohe Anteil an Patienten in stabiler Remission oder mit niedriger Krankheitsaktivität. Hier sollte in Zukunft eine Studie an einem Patientenkollektiv mit höherer Krankheitsaktivität durchgeführt und die Übereinstimmung der Ergebnisse überprüft werden.

Die Anzahl von 150 Patienten wurde angestrebt, da es sich bei der AAV um eine seltene Erkrankung handelt und diese Größe des Patientenkollektivs für eine erste Bewertung ausreicht. Trotz des für eine seltene Erkrankung ausreichend großen Patientenkollektivs, ist bei der hohen Anzahl an Analysen die Power limitiert, sodass die Reproduzierbarkeit der aktuellen Ergebnisse in Zukunft mit einer größeren Stichprobe überprüft werden sollte, die mehr Aussagekraft bietet. Trotz dieser Limitationen sprechen die Daten dieser Studie dafür, dass es sich beim AAV-PRO um eine wertvolle Ergänzung in der Gesamtbeurteilung von AAV-Patienten handelt, die in künftigen klinischen Studien die traditionellen Endpunkte wie Aktivität und Schädigung ergänzen und somit dazu beitragen könnte, dass sich die Behandlung von AAV-Patienten entsprechend ihren Bedürfnissen weiter verbessert.

#### **4.3 Ausblick: Möglichkeiten des AAV-PRO in der Zukunft**

In der Rheumatologie nimmt das Interesse an PROs und einer patientenorientierten Versorgung insgesamt zu und immer mehr PROs werden von der OMERACT Arbeitsgruppe zur Erhebung in klinischen Studien empfohlen (Gossec et al., 2015; Kirwan et al., 2009). Für die AAV wird bislang kein AAV-spezifischer PRO in Studien oder für Therapieentscheidungen standardmäßig erhoben und es bleibt zu diskutieren, welcher Platz dem AAV-PRO zukünftig in

klinischen Studien oder in Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis zukommen wird. In dieser Studie wurde die Aussagekraft des AAV-PRO untersucht und gezeigt, dass der AAV-PRO vor allem die psychische Verfassung, Depressivität und die Lebensqualität der Patienten widerspiegelt und weniger die Krankheitsaktivität, wie sie durch den BVAS gemessen wird. Aufgrund des geringen Zusammenhangs des AAV-PROs mit der Krankheitsaktivität ist seine Verwendung für Therapieentscheidungen fraglich. Für den AAV-PRO fehlen bislang Daten zu seiner prädiktiven Voraussagekraft von Ereignissen, was in zukünftigen Studien weiter erforscht werden könnte.

Die Stärke des AAV-PRO liegt in der Operationalisierung der individuellen Gewichtung von Symptomen. Dadurch erhält die patientenspezifische Perspektive der Manifestationen von Erkrankung und Therapie ein inter- und intraindividuell vergleichbares Messinstrument. Anstatt auf der Grundlage des AAV-PRO medikamentöse Therapien anzupassen, könnte der AAV-PRO dazu dienen, Patienten zu identifizieren, die sich durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität besonders eingeschränkt fühlen und mit depressiven Symptomen zu kämpfen haben, um dann speziell in diesen Bereichen Unterstützung anzubieten, zum Beispiel durch psychologische Begleittherapie zur besseren Krankheitsbewältigung. Zu einer ähnlichen Antwort auf die Frage ob PROs in Therapieentscheidungen berücksichtigt werden sollen, kommen Gossec und Kollegen für die Rheumatoide Arthritis. Ihrer Meinung nach können Diskrepanzen zwischen Arzt- und Patientenperspektive Therapieentscheidungen in der Hinsicht lenken können, dass Patienten in solchen Fällen symptomorientierte, nicht-medikamentöse Behandlung angeboten kommen (Gossec et al., 2015). Zu der Frage inwieweit PROs in klinische Studien einbezogen werden sollen, kommen Gossec und Kollegen in ihrem Review zu der Ansicht, dass PROs sehr wertvoll sind, um Symptome zu erfassen, die vom Arzt nicht erhoben werden können. PROs und klinische Outcomes sammeln unterschiedliche Informationen und sollten deshalb nicht als alternative Methode der Datenerfassung, sondern als komplementär verstanden werden (Gossec et al., 2015). Gleiches gilt für den möglichen Einsatz des AAV-PRO in klinischen Studien. Der AAV-PRO könnte in Therapiestudien die Möglichkeit bieten, neue, bisher nicht operationalisierte



klinische Endpunkte in der AAV-Therapie in Bezug auf Lebensqualität zu messen. Schlussendlich behandeln wir nicht nur mit dem Ziel der BVAS-Remission, sondern den Patienten in der Gesamtheit aller seiner somatischen, psychischen und sozialen Facetten.

## 5 Zusammenfassung

Die ANCA-assoziierte Vaskulitis ist eine lebensbedrohliche Systemerkrankung, die sich durch die langfristige immunsuppressive Therapie und deren Nebenwirkungen sowie Organschäden und häufige Rezidive deutlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt (Basu et al., 2014) (J. Robson et al., 2015). Zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Langzeitschäden aus ärztlicher Perspektive werden die klinischen Scores BVAS und VDI eingesetzt. Da jedoch gezeigt werden konnte, dass Arzt und Patient häufig zu unterschiedlichen Bewertungen der Erkrankung kommen, nimmt die Bedeutung von Patient-reported Outcomes in der Rheumatologie zu, um die Patientenperspektive in die Gesamtbeurteilung der Erkrankung miteinzubeziehen und somit eine patientenorientierte Gesundheitsversorgung zu erreichen (Herlyn et al., 2010). Da krankheitsunspezifische Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie der SF-36 die Belastung der Patienten durch eine seltene, komplexe, chronische-rezidivierende Erkrankung wie die AAV nicht vollständig erfassen können, wurde der krankheitsspezifische AAV-PRO durch ein internationales Team entwickelt und anhand einer großen Kohorte aus den USA, Kanada und Großbritannien validiert (J.C. Robson et al., 2018). Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des AAV-PRO auf seinen Zusammenhang mit Krankheitsaktivität und Folgeschäden, Depressivität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Therapie, Rezidiven und verschiedenen Organmanifestationen sowie die Validierung des AAV-PRO in einer deutschen Kohorte. Dafür wurde eine prospektive, nicht-interventionelle klinische Kohortenstudie durchgeführt, in die 156 Patienten aus der medius Klinik Kirchheim und dem Universitätsklinikum Tübingen eingeschlossen wurden. Es wurden Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt, in denen sich bei allen AAV-PRO Domänen ein signifikanter Zusammenhang mit dem BDI und allen Domänen des SF-36 zu beiden Untersuchungszeitpunkten zeigte, während hingegen mit dem BVAS oder dem VDI keine der AAV-PRO Domänen einen wesentlichen Zusammenhang aufwies. Insgesamt weisen die Ergebnisse auf konvergente Validität aller sechs Subdomänen des AAV-PRO mit dem BDI und den SF-36 Domänen hin und

bestätigen den Zusammenhang von AAV-PRO mit Depressivität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Der AAV-PRO könnte damit in Zukunft Teil eines Composite-Score für AAV darstellen, welcher wesentliche Informationen zu Depression und gesundheitsbezogener Lebensqualität aus Patientenperspektive zusammenfasst und somit eine umfassende Darstellung der Patientenperspektive ergänzend zu den klassischen Parametern der Aktivitäts- und Schadensquantifizierung durch BVAS und VDI ermöglicht. Die Stärke des AAV-PRO liegt in der Operationalisierung der individuellen Gewichtung von Symptomen. Unsere Daten zeigen auf, dass die Bewertung der Erkrankung durch den Patienten maßgeblich mit seiner psychischen Verfassung zusammenhängt, und der AAV-PRO könnte dabei helfen, Patienten zu identifizieren, die von zusätzlicher psychologischer Unterstützung in der Bewältigung ihrer Erkrankung profitieren. Der AAV-PRO ist eine wertvolle Ergänzung in der Gesamtbeurteilung des Patienten, der in Therapiestudien die Möglichkeit bieten könnte, neue, bisher nicht operationalisierte klinische Endpunkte in der AAV-Therapie in Bezug auf Lebensqualität zu messen.

## 6 Literatur

- Aasarød, K., Iversen, B. M., Hammerstrøm, J., Bostad, L., Vatten, L., & Jørstad, S. (2000). Wegener's granulomatosis: Clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *15*(5), 611–618. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.5.611>
- Al-Hussain, T., Hussein, M. H., Conca, W., Mana, H. Al, & Akhtar, M. (2017). Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. In *Advances in Anatomic Pathology* (Vol. 24, Issue 4, pp. 226–234). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000154>
- Aries, P. M., Hellmich, B., & Gross, W. L. (2006). Diagnostik und therapie der ANCA-assozierten vaskulitiden. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *131*(9), 443–446. <https://doi.org/10.1055/s-2006-932541>
- Aringer, R. M., & Hellmich, D. B. (2019). Rheumatologie Leitthema ANCA-assozierte Vaskulitiden. *Zeitschrift Für Rheumatologie*, *78*, 518–528. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-0632-9>
- Basu, N., Jones, G. T., Fluck, N., Macdonald, A. G., Pang, D., Dospinescu, P., Reid, D. M., & Macfarlane, G. J. (n.d.). *Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq098>
- Basu, N., McClean, A., Harper, L., Amft, E. N., Dhaun, N., Luqmani, R. A., Little, M. A., Jayne, D. R., Flossmann, O., McLaren, J., Kumar, V., Erwig, L. P., Reid, D. M., Jones, G. T., & Macfarlane, G. J. (2014). The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *73*(1), 207–211. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202750>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*(6), 561–571. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1961.01710120031004>
- Bossuyt, X., Cohen Tervaert, J.-W., Arimura, Y., Blockmans, D., Felipe Flores-Suárez, L., Guillevin, L., Hellmich, B., Jayne, D., Charles Jennette, J., M Kallenberg, C. G., Moiseev, S., Novikov, P., Radice, A., Anne Savige, J., Alberto Sinico, R., Specks, U., van Paassen, P., Zhao, M., Rasmussen, N., ... Csernok, E. (2017). *Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis*. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140>
- Carruthers, D., & Bacon, P. (2001). Activity, damage and outcome in systemic vasculitis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, *15*(2), 225–238. <https://doi.org/10.1053/berh.2000.0141>
- Christian Pagnoux, M.D., M.P.H., Alfred Mahr, M.D., Ph. D., Mohamed A. Hamidou, M.D., Jean-Jacques Boffa, M.D., Marc Ruivard, M.D., Jean-Pierre Ducroix, M.D., Xavier Kyndt, M.D., François Lifermann, M.D., Thomas Papo, M.D., Marc Lambert, M.D., Ph.D., José Le Noach, M. D., & Mehdi Khellaf, M.D., Dominique Merrien, M.D., Xavier Puéchal, M.D., Ph.D., Stéphane Vinzio, M.D., Pascal Cohen, M.D., Luc Mouthon, M.D., Ph.D., Jean-François Cordier, M.D., and Loïc Guillevin, M. D. (2008). Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, *359*, 2790–2803. [www.nejm.org](http://www.nejm.org)

- Chung, S. A., Langford, C. A., Maz, M., Abril, A., Gorelik, M., Guyatt, G., Archer, A. M., Conn, D. L., Full, K. A., Grayson, P. C., Ibarra, M. F., Imundo, L. F., Kim, S., Merkel, P. A., Rhee, R. L., Seo, P., Stone, J. H., Sule, S., Sundel, R. P., ... Mustafa, R. A. (2021). Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis 2021 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/VASCULITIS FOUNDATION GUIDELINE FOR ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS. *Arthritis & Rheumatology*, 73(8), 1366–1383. <https://doi.org/10.1002/art.41773>
- Csernok, E., Ahlquist, D., Ullrich, S., & Gross, W. L. (2002). A critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*, 41(11), 1313–1317. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.11.1313>
- Csernok, E., Lamprecht, P., & Gross, W. L. (2006). Diagnostic significance of ANCA in vasculitis. In *Nature Clinical Practice Rheumatology* (Vol. 2, Issue 4, pp. 174–175). <https://doi.org/10.1038/ncprheum0159>
- Damoiseaux, J., Csernok, E., Rasmussen, N., Moosig, F., van Paassen, P., Baslund, B., Vermeersch, P., Blockmans, D., Cohen Tervaert, J. W., & Bossuyt, X. (2017). Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): A multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(4), 647–653. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209507>
- Exley, A. R., Bacon, P. A., Luqmani, R. A., Kitas, G. D., Gordon, C., Savage, C. O. S., & Adu, D. (1997). Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis and Rheumatism*, 40(2), 371–380. <https://doi.org/10.1002/art.1780400222>
- Exley, A. R., Carruthers, D. M., Luqmani, R. A., Kitas, G. D., Gordon, C., Janssen, B. A., Savage, C. O. S., & Bacon, P. A. (1997). Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 90(6), 391–399. <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.6.391>
- Fauci, A. S., Haynes, B. F., Katz, P., & Wolff, S. M. (1983). Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 98, Issue 1, pp. 76–85). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-98-1-76>
- Fitzpatrick, R., Davey, C., Buxton, M. J., & Jones, D. R. (1998). Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technology Assessment*, 2(14). <https://doi.org/10.3310/hta2140>
- Flossmann, O., Berden, A., de Groot, K., Hagen, C., Harper, L., Heijl, C., Höglund, P., Jayne, D., Luqmani, R., Mahr, A., Mukhtyar, C., Pusey, C., Rasmussen, N., Stegeman, C., Walsh, M., & Westman, K. (2011). Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), 488–494. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137778>

- Furuta, S., Iwamoto, T., & Nakajima, H. (2019). Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergology International*, 68(4), 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.06.004>
- Gapud, E. J., Seo, P., & Antiochos, B. (2017). ANCA-Associated Vasculitis Pathogenesis: A Commentary. In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 19, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0641-0>
- Geetha, D., & Jefferson, J. A. (2020). ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. In *American Journal of Kidney Diseases* (Vol. 75, Issue 1, pp. 124–137). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>
- Gossec, L., Dougados, M., & Dixon, W. (2015). Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*, 1:e000019. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014>
- Greco, A., Rizzo, M. I., De Virgilio, A., Gallo, A., Fusconi, M., Ruoppolo, G., Altissimi, G., & De Vincentiis, M. (2015). Churg-Strauss syndrome. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 14, Issue 4, pp. 341–348). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.004>
- Guillevin, L., Durand-Gasselin, B., Cevallos, R., Gayraud, M., Lhote, F., Callard, P., Amouroux, J., Casassus, P., & Jarrousse, B. (1999). Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty- five patients. *Arthritis and Rheumatism*, 42(3), 421–430. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6)
- Guillevin, L., Pagnoux, C., Karras, A., Khouatra, C., Aumaître, O., Cohen, P., Maurier, F., Decaux, O., Ninet, J., Gobert, P., Quémeneur, T., Blanchard-Delaunay, C., Godmer, P., Puéchal, X., Carron, P.-L., Hatron, P.-Y., Limal, N., Hamidou, M., Ducret, M., ... Mouthon, L. (2014). Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 371(19), 1771–1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>
- Guntur, V. P., Manka, L. A., Denson, J. L., Dunn, R. M., Dollin, Y. T., Gill, M., Kolakowski, C., Strand, M. J., & Wechsler, M. E. (2020). Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.054>
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *BDI II Beck Depressions-Inventar Revision*.
- Hellmich, B. (2017). Aktuelle Leitlinien zu ANCA-assozierten Vaskulitiden: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 76(2), 133–142. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0223-y>
- Hellmich, B., Flossmann, O., Gross, W. L., Bacon, P., Cohen-Tervaert, J. W., Guillevin, L., Jayne, D., Mahr, A., Merkel, P. A., Raspe, H., Scott, D. G. I., Witter, J., Yazici, H., Luqmani, R. A., & Frcpe, D. F. (2007). EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: Focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(5), 605–617. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062711>
- Hellmich, B., Lamprecht, P., Spearpoint, P., Gö Tte, D., Deichmann, A., Buchholz, I., Schö Nermark, M. P., & Rutherford, P. (2021). Concise report New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in

- Germany: results from a claims data study. *Rheumatology (Oxford)*, 60(10), 4868–4873. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa924>
- Hellmich, B., Metzler, C., & Gross, W. L. (2006). Churg-Strauss-syndrom - Aktueller stand der diagnostik und therapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 131(41), 2270–2274. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951362>
- Hellmich, B., Sanchez-Alamo, B., Schirmer, J. H., Berti, A., Blockmans, D., Cid, M. C., Holle, J. U., Hollinger, N., Karadag, O., Kronbichler, A., Little, M. A., Luqmani, R. A., Mahr, A., Merkel, P. A., Mohammad, A. J., Monti, S., Mukhtyar, C. B., Musial, J., Price-Kuehne, F., ... Jayne, D. (2023). EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 0, 1–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>
- Hellmich, B., Voswinkel, J., Aries, P. M., & Gross, W. L. (2004). Primäre systemische vaskulitiden: Wege zur diagnose. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129(23), 1322–1327. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826868>
- Herlyn, K., Buckert, F., Gross, W. L., & Reinhold-keller, E. (2014). Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (United Kingdom)*, 53(5), 882–889. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket440>
- Herlyn, K., Hellmich, B., Seo, P., & Merkel, P. A. (2010). Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care & Research*, 62(11), 1639–1645. <https://doi.org/10.1002/acr.20276>
- Hoffman, G. S., Kerr, G. S., Leavitt, R. Y., Hallahan, C. W., Lebovics, R. S., Travis, W. D., Rottem, M., & Fauci, A. S. (1992). Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 116, Issue 6, pp. 488–498). Ann Intern Med. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488>
- Hunter, R. W., Welsh, N., Farrah, T. E., Gallacher, P. J., & Dhaun, N. (2020). ANCA associated vasculitis. *The BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1070>
- Jayne, D. R. W., Merkel, P. A., Schall, T. J., & Bekker, P. (2021). Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, 384(7), 599–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2023386>
- Jennette, J. C., Falk, R. J., Andrassy, K., Bacon, P. A., Churg, J., Gross, W. L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Hunder, G. G., Kallenberg, C. G. M., McCluskey, R. T., Sinico, R. A., Rees, A. J., Es, L. A. V., Waldherr, Rüd., & Wiik, A. (1994). Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 37(2), 187–192. <https://doi.org/10.1002/art.1780370206>
- Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L. F., Gross, W. L., Guillevin, L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Jayne, D. R., Kallenberg, C. G. M., Lamprecht, P., Langford, C. A., Luqmani, R. A., Mahr, A. D., Matteson, E. L., Merkel, P. A., ... Watts, R. A. (2013). 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis and Rheumatism*, 65(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>

- Kaplan, M. J., Manfredi, A. A., Korsten, P., Söderberg, D., & Segelmark, M. (2016). *Neutrophil extracellular Traps in ANCA-Associated vasculitis*. 7, 1. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00256>
- Kerstein, A., Holl-Ulrich, K., Müller, A., Riemekasten, G., & Lamprecht, P. (2017). Granulomatose mit Polyangiitis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 142(1), 24–31. <https://doi.org/10.1055/s-0042-111610>
- Kirwan, J. R., Newman, S., Tugwell, P. S., Wells, G. A., & Kirwan, J. R. (2009). Patient Perspective on Outcomes in Rheumatology - A Position Paper for OMERACT 9. *The Journal of Rheumatology* *J Rheumatol*, 36, 2067–2070. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090359>
- Koutantji, M., Harrold, E., Lane, S. E., Pearce, S., Watts, R. A., & Scott, D. G. I. (2003). *Investigation of Quality of Life, Mood, Pain, Disability, and Disease Status in Primary Systemic Vasculitis*. <https://doi.org/10.1002/art.11471>
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2006). *Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressions-inventars (BDI-II)*. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2098-7>
- Leitung, W., Hasenfuß, G., Märker-Hermann, G. E., Jung, W. N., Mössner, K. J., Neubauer, A., Krasselt, M. L., & Holle, J. U. (2022). CME Zertifizierte Fortbildung ANCA-assoziierte Vaskulitis. *Die Innere Medizin*, 947–960. <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01386-w>
- Leitung Wollenhaupt, W. J., M Aries, H. P., Distler, H. O., Fleck, Z. M., Abbach Grifka, B. J., Abbach Leipe, B. J., Csernok, E., & Hellmich, B. (2020). CME Zertifizierte Fortbildung ANCA-Diagnostik bei Vaskulitiden. *Z Rheumatol*, 79, 669–678. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00805-3>
- Luqmani, R. A., Bacon, P. A., Moots, R. J., Janssen, B. A., Pall, A., Emery, P., Savage, C., & Adu, D. (1994). Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 87(11), 671–678. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068882>
- Lyons, P. A., Rayner, T. F., Trivedi, S., Holle, J. U., Watts, R. A., Jayne, D. R., Baslund, B., Brenchley, P., Bruchfeld, A., Chaudhry, A. N., Willem Cohen Tervaert, J., Deloukas, P., Feighery, C., Gross, W. L., Guillevin, L., Gunnarsson, I., Harper MRC, L. P., Hrušková, Z., Little, M. A., ... James, S. (2012). Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis Europe PMC Funders Group. *N Engl J Med*, 367(3), 214–223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108735>
- Merkel, P. A., Aydin, S. Z., Boers, M., Direskeneli, H., Herlyn, K., Seo, P., Suppiyah, R., Tomasson, G., & Luqmani, R. A. (2011). The OMERACT core set of outcome measures for use in clinical trials of ANCA-associated vasculitis. *Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110276>
- Morfeld, M., & Bullinger, M. (2008). Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin*, 18(5), 250–255. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082318>
- Mukhtyar, C., Lee, R., Brown, D., Carruthers, D., Dasgupta, B., Dubey, S., Flossmann, O., Hall, C., Hollywood, J., Jayne, D., Jones, R., Lanyon, P., Muir, A., Scott, D., Young, L., & Luqmani, R. A. (2009). Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3). *Annals of*



- the Rheumatic Diseases*, 68(12), 1827–1832.  
<https://doi.org/10.1136/ard.2008.101279>
- Nimmerjahn, F., Hellmark, T., Lamprecht, P., Kerstein, A., Klapa, S., Schinke, S., Karsten, C. M., Yu, X., Ehlers, M., Epplen, J. T., Holl-Ulrich, K., Wiech, T., Kalies, K., Lange, T., Laudien, M., Laskay, T., Petersen, F., Weppner, G., Manz, R., ... Müller, A. (2018). Pathogenetic and Clinical Aspects of Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated vasculitides. *Katrin Hasselbacher*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00680>
- Pagnoux, C., Mahr, A., Hamidou, M. A., Boffa, J.-J., Ruivard, M., Ducroix, J.-P., Kyndt, X., Lifermann, F., Papo, T., Lambert, M., le Noach, J., Khellaf, M., Merrien, D., Puéchal, X., Vinzio, S., Cohen, P., Mouthon, L., Cordier, J.-F., & Guillevin, L. (2008). Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 359(26), 2790–2803. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802311>
- Pittam, B., Gupta, S., Ashar, ·, Ahmed, E., David, ·, Hughes, M., Sizheng, ·, & Zhao, S. (2020). *The prevalence and impact of depression in primary systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis*. 40, 1215–1221. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04611-7>
- Robson, J. C., Dawson, J., Doll, H., Cronholm, P. F., Milman, N., Kellom, K., Ashdown, S., Easley, E., Gebhart, D., Lanier, G., Mills, J., Peck, J., Luqmani, R. A., Shea, J., Tomasson, G., & Merkel, P. A. (2018). Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(8), 1158–1165. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212713>
- Robson, J. C., Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Craven, A., Judge, A., Khalid, S., Hutchings, A., Watts, R. A., Merkel, P. A., & Luqmani, R. A. (2022). 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(3), 315–320. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>
- Robson, J. C., Milman, N., Tomasson, G., Dawson, J., Cronholm, P. F., Kellom, K., Shea, J., Ashdown, S., Boers, M., Boonen, A., Casey, G. C., Farrar, J. T., Gebhart, D., Krischer, J., Lanier, G., McAlear, C. A., Peck, J., Sreih, A. G., Tugwell, P. S., ... Merkel, P. A. (2015). Exploration, development, and validation of patient-reported outcomes in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using the OMERACT process. *Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141143>
- Robson, J., Doll, H., Suppiah, R., Flossmann, O., Harper, L., Hö, P., Jayne, D., Mahr, A., Westman, K., & Luqmani, R. (2015). Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology*, 54, 471–481. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu366>
- Rodrigues, R., Santos, A. dos, Cardoso, D., Yuki, E., de Andrade, D., Pasoto, S., Borba, E., Bonfa, E., & Seguro, L. (2022). *Patient-reported Outcomes in Lupus Low Disease Activity State: Impact of Fatigue*.
- Sablé-Fourtassou, R., Cohen, P., Mahr, A., Pagnoux, C., Mouthon, L., Jayne, D., Blockmans, D., Cordier, J. F., Delaval, P., Puechal, X., Lauque, D.,

- Viallard, J. F., Zoulim, A., & Guillevin, L. (2005). Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 143(9), 632–638. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006>
- Saku, A., Furuta, S., Hiraguri, M., Ikeda, K., Kobayashi, Y., Kagami, S., Kurasawa, K., Matsumura, R., Nakagomi, D., Sugiyama, T., Umibe, T., Watanabe, N., & Nakajima, H. (2018). Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Chiba Aoba Municipal Hospital; S.I. Kagami, MD, PhD, Asahi General Hospital; K. Kurasawa, 45*, 1159–1166. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171352>
- Savige, J., Gillis, D., Benson, E., Davies, D., Esnault, V., Falk, R. J., Hagen, E. C., Jayne, D., Jennette, J. C., Paspaliaris, B., Pollock, W., Pusey, C., Savage, C. O. S., Silvestrini, R., Van Der Woude, F., Wieslander, J., & Wiik, A. (1999). International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *American Journal of Clinical Pathology*, 111(4), 507–513. <https://doi.org/10.1093/ajcp/111.4.507>
- Schirmer, J. H., Aries, P. M., de Groot, K., Hellmich, B., Holle, J. U., Kneitz, C., Kötter, I., Lamprecht, P., Müller-Ladner, U., Reinhold-Keller, E., Specker, C., Zänker, M., & Moosig, F. (2017). S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. In *Zeitschrift für Rheumatologie* (Vol. 76, Issue 3, pp. 77–104). <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0394-1>
- Specks, U., Merkel, P. A., Seo, P., Spiera, R., Langford, C. A., Hoffman, G. S., Kallenberg, C. G. M., St. Clair, E. W., Fessler, B. J., Ding, L., Viviano, L., Tchao, N. K., Phippard, D. J., Asare, A. L., Lim, N., Ikle, D., Jepson, B., Brunetta, P., Allen, N. B., ... Stone, J. H. (2013). Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 369(5), 417–427. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1213277>
- Stegeman, C. A. (1994). Association of Chronic Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Higher Relapse Rates in Wegener Granulomatosis. *Annals of Internal Medicine*, 120(1), 12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-1-199401010-00003>
- Suppiah, R., Flossmann, O., Mukhtyar, C., Alberici, F., Baslund, B., Brown, D., Hasan, N., Holle, J., Hruskova, Z., Jayne, D., Judge, A., Little, M. A., Merkel, P. A., Palmisano, A., Seo, P., Stegeman, C., Tesar, V., Vaglio, A., Westman, K., & Luqmani, R. (2011). Measurement of damage in systemic vasculitis: A comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(1), 80–85. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.122952>
- Tedesco, M., Gallieni, M., Pellegata, F., Cozzolino, M., & Alberici, F. (2019). Update on ANCA-associated vasculitis: from biomarkers to therapy. In *Journal of Nephrology* (Vol. 32, Issue 6, pp. 871–882). <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00628-9>
- Walsh, M., Mukhtyar, C., Mahr, A., Herlyn, K., Luqmani, R., Merkel, P. A., & Jayne, D. R. W. (2011). Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care and Research*. <https://doi.org/10.1002/acr.20471>

- Ware, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30(6), 473–483. <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>
- Wechsler, M. E., Akuthota, P., Jayne, D., Khoury, P., Klion, A., Langford, C. A., Merkel, P. A., Moosig, F., Specks, U., Cid, M. C., Luqmani, R., Brown, J., Mallett, S., Philipson, R., Yancey, S. W., Steinfeld, J., Weller, P. F., & Gleich, G. J. (2017). Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *New England Journal of Medicine*, 376(20), 1921–1932. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702079>
- Weldring, T., & Smith, S. M. S. (2013). Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). In *Health Services Insights* (Vol. 6). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.4137/HSI.S11093>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., ... Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Xiao, H., Heeringa, P., Hu, P., Liu, Z., Zhao, M., Aratani, Y., Maeda, N., Falk, R. J., & Jennette, J. C. (2002). Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 110(7), 955–963. <https://doi.org/10.1172/jci200215918>
- Xiao, H., Hu, P., Falk, R. J., & Jennette, J. C. (2015). Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Diseases*, 1(4), 205–215. <https://doi.org/10.1159/000442323>
- Yates, M., Watts, R. A., Bajema, I. M., Cid, M. C., Crestani, B., Hauser, T., Hellmich, B., Holle, J. U., Laudien, M., Little, M. A., Luqmani, R. A., Mahr, A., Merkel, P. A., Mills, J., Mooney, J., Segelmark, M., Tesar, V., Westman, K., Vaglio, A., ... Mukhtyar, C. (2016). EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 75, Issue 9, pp. 1583–1594). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>
- Yun, J.-D., Ha, J., Kim, S., Park, H. A., Yoo, J., Ahn, S. S., Seung, & Jung, M., Song, J. J., Park, Y.-B., & Lee, S.-W. (n.d.). *Predictor of depressive disorders in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04657-4>

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Arbeit wurde in der medius Klinik Kirchheim in der Abteilung für Rheumatologie und Immunologie unter Betreuung von Prof. Dr. B. Hellmich durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. C. Löffler, der die Betreuung der vorliegenden Arbeit übernommen hat.

Das Zusammenstellen der Fragebögen, die Patientenrekrutierung sowie die Datengenerierung wurden nach Einarbeitung und in Rücksprache mit PD Dr. C. Löffler eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung und Unterstützung von Dr. J. Jacoby durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig (nach Anleitung durch PD Dr. C. Löffler) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 14.12.2023

(Annika Maunz)

## 8 Liste der Veröffentlichungen

Teilergebnisse der Arbeit wurden in Rheumatology publiziert:

Maunz, A., Jacoby, J., Henes, J., Robson, J. C., Hellmich, B., & Löffler, C. (2023). Association of the ANCA-associated vasculitis (AAV) patient-reported outcome (AAV-PRO) questionnaire with established outcome measures in AAV. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2023 May; 00,1-7

Desweiteren wurden Teilergebnisse dieser Arbeit auf folgenden Kongressen vorgestellt:

International Vasculitis and ANCA Workshop, 3 – 6 April 2022, Dublin, Ireland

ACR Convergence 2022, 10 – 14 November 2022, Philadelphia, USA

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Personen meinen besonderen Dank aussprechen, die maßgeblich zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Diese Arbeit entstand in der medius Klinik Kirchheim in der Abteilung für Rheumatologie und Immunologie unter der Leitung von Prof. Dr. B. Hellmich. Ihm gilt mein Dank für die Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie die Unterstützung und Förderung während der gesamten Durchführung der vorliegenden Doktorarbeit.

Bedanken möchte ich mich besonders bei Herr PD Dr. C. Löffler für die großartige und intensive Betreuung der Arbeit und die über die fachlichen Belange hinausgehende tatkräftige, professionelle und warmherzige Unterstützung. Er hatte immer ein offenes Ohr und hat durch Motivation, konstruktive Kritik und seinen kompetenten Rat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei Dr. J. Jacoby möchte ich mich für die statistische Beratung bedanken.

Mein Dank gilt Frau Robson.

Vielen Dank an Prof. Henes für die Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen bei der Patientenrekrutierung.

Ich möchte mich beim Team der Rheumaambulanz bedanken, dass sie mich so herzlich aufgenommen haben und für die Hilfe und Zusammenarbeit in der Rekrutierung der Patienten.

Ein großer Dank gilt auch den vielen Patienten, die durch ihre Teilnahme diese Doktorarbeit erst ermöglicht haben.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle für ihre großzügige und liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums danken.

## 10 Anhang

### 10.1 AAV-PRO

#### Fragebogen zu Patient-Reported Outcomes bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV-PRO)

Schätzen Sie Ihre Vaskulitis gerade als **aktiv** oder **nicht aktiv** ein?

- aktiv
- nicht aktiv (= in Remission)

Welchen Schulabschluss haben Sie?

---

## AAV-PRO Fragebogen

### Symptome

**Bitte bewerten Sie für den Zeitraum der letzten 4 Wochen ihre Wahrnehmung der folgenden Probleme, welche als Folge Ihrer Vaskulitis-Erkrankung oder deren Behandlung auftreten können**

Bitte ✓ kreuzen Sie nur ein Kästchen für jede Aussage an.

	Keine	Sehr mild	Mild	Moderat	Heftig
1. Beschwerden im Brustbereich (wie z.B. Keuchen, ‚Engegefühl‘ in der Brust, Husten oder Kurzatmigkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ohrenbeschwerden ( wie z.B. Schmerzen, eingeschränktes Hörvermögen, Druckgefühl oder Blockade)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Augenbeschwerden (wie z.B. Schmerzen, Verschwommensehen oder eingeschränktes Sehvermögen oder Lichtempfindlichkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Beschwerden mit der Nase oder den Nasennebenhöhlen (wie z.B. Schmerzen, Druckgefühl, Nasenbluten, Blockade, eine laufende Nase oder Verkrusten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Beschwerden im Mund oder Rachen (wie z.B. Trockenheit, wunde Stellen im Mund, Heiserkeit, Halsschmerzen oder Schwierigkeiten beim Essen/Schlucken)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Gelenkbeschwerden (wie z.B. Schmerzen oder Schwellungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Schmerzen, Krämpfe oder Schwäche, die die Muskeln betreffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Hautbeschwerden (wie z.B. Schwellungen, Flecken, Hautausschlag, Quetschungen oder Knoten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Müdigkeit und Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Unangenehmes Kälte-, Wärmegefühl oder Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Magenverstimmung, Sodbrennen, Brechreiz oder Übelkeit (Erbrechen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Probleme im Alltag

**Wie stark waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund Ihrer Vaskulitis-Erkrankung oder deren Behandlung, in den folgenden Aktivitäten beeinträchtigt?**

Bitte ✓kreuzen Sie nur ein Kästchen für jede Aussage an.

	Keine Probleme	Etwas schwierig	Mittelschwer	Sehr schwer	Ich konnte dies nicht tun
12. Rundgang durch Geschäfte für <u>mindestens</u> eine Stunde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Treppensteigen (1 Etage)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ausübung von gewünschten körperlichen Aktivitäten (wie z.B. Spaziergehen, Sport oder Fitness-Programme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Waschen und Abtrocknen oder Anziehen <u>ohne</u> die Hilfe einer anderen Person	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ausreichend Schlaf bekommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Soziale und emotionale Auswirkungen

**Aufgrund Ihrer Vaskulitis-Erkrankung oder deren Behandlung, wie oft traf das Folgende im Allgemeinen in den letzten 4 Wochen auf Sie zu?**

Bitte ✓kreuzen Sie nur ein Kästchen für jede Aussage an.

	Niemals	Selten	Manchmal	Oft	Immer
17. Ich war besorgt um mein Gewicht (Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich war verärgert oder frustriert, da ich meine Arbeit oder Alltagsaufgaben nicht ausüben konnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Soziale und emotionale Auswirkungen**  
(Fortsetzung)

***Aufgrund Ihrer Vaskulitis-Erkrankung oder deren Behandlung, wie oft traf das Folgende im Allgemeinen in den letzten 4 Wochen auf Sie zu?***

Bitte ✓kreuzen Sie nur ein Kästchen für jede Aussage an.

	Niemals	Selten	Manchmal	Oft	Immer
19. Ich machte mir Sorgen darüber, was die Zukunft bringt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich war ängstlich, besorgt oder gestresst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ich hatte Konzentrationsschwierigkeiten oder Probleme, mich zu fokussieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ich fühlte mich niedergeschlagen oder depressiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ich war darüber besorgt, auf andere Menschen angewiesen zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ich hatte Schwierigkeiten, langfristige Pläne zu machen (z.B. Pläne, die die Arbeit, enge Beziehungen oder Familie betreffen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Ich war darüber besorgt, Fernreisen zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Ich war aufgrund meines Aussehens oder meiner Symptome verlegen oder unsicher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Ich hatte das Gefühl, dass ich andere Menschen enttäuscht habe (z.B. weil ich nicht helfen konnte oder Verabredungen absagen musste)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Ich hatte das Gefühl, dass sich mein Leben nun darum dreht, mit meiner Krankheit umzugehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Ich machte mir Sorgen um die Langzeitfolgen der Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **10.2 The ANCA-associated Vasculitis Patient-Reported Outcome (AAV-PRO) Questionnaire SCORING GUIDE**

### **The ANCA-associated Vasculitis Patient-Reported Outcome (AAV-PRO) Questionnaire SCORING GUIDE**

Please note:

- This guide applies to the official validated version of the questionnaire, obtained through the licensee: Oxford University Innovation.
- The wording of each of the questionnaire items in this guide is given in an abridged version (not to be used for survey purposes).
- If the order of questionnaire items has been changed – which should not occur – this scoring guide may cause confusion.

The AAV PRO© questionnaire contains 29 items (questions).  
Each item has 5 response options scored from 0 to 4 (higher score representing greater severity).

Questions group together into 6 domains: Organ-Specific Symptoms (5 items), Systemic Symptoms (4 items), Treatment Side Effects (5 items), Social and Emotional Impact (6 items), Concerns about the Future (5 items), Physical Function (4 items).

*The way in which questionnaire items fit with different domains is shown on the next 2 pages, using different colours to represent different domains.*

These 6 domains together offer a coherent profile of the impact of AAV on patients' everyday life.

### **1<sup>st</sup> step to produce raw scale scores**

Scores for each domain are initially calculated as the sum of scores for each of the individual items' responses, making up that domains:

**Organ-Specific Symptoms:** [items: Chest + Ears + Eyes + Nose/sinuses + Mouth/Throat]  
Possible range of domain scores 0 to 20, maximum possible raw score=20 [4+4+4+4+4]

**Systemic Symptoms:** [items: Problems with joints + Muscle pains/cramps + Tiredness/fatigue + Feeling uncomfortably hot]  
Possible range of domain scores 0 to 16, maximum possible raw score=16 [4+4+4+4]

**Treatment Side Effects** [items: Skin problems + Indigestion/heartburn + Enough good sleep + Concern about weight + Embarrassed/self-conscious]  
Possible range of domain scores 0 to 20, maximum possible raw score=20 [4+4+4+4+4]

**Social and Emotional Impact** [items: Upset/frustrated as unable to work + Anxious/worried/stressed + Difficulty concentrating + Felt down/depressed + Felt let other people down + Life now focused on coping]  
Possible range of domain scores 0 to 24, maximum possible raw score=24 [4+4+4+4+4 +4]

**Concerns about the Future** [items: Worried what will happen to me in future + Being dependent on others + Difficulty making long-term plans+ Travelling a long distance from home + Long-term effects of treatment]  
Possible range of domain scores 0 to 20, maximum possible raw score=20 [4+4+4+4+4]

**Physical Function** [items: Walking around shops + Walking up flight of stairs, Doing physical activities you wanted to +Washing drying yourself]  
Possible range of domain scores 0 to 16, maximum possible raw score=16 [4+4+4+4]

### **2<sup>nd</sup> step to convert raw scores to 0 to 100 scales** (higher score representing greater severity)

For each domain, multiply the actual raw scale score by [100 divided by the maximum possible raw score for the domain]:

Organ-Specific Symptoms domain 0-100 score = patient's actual raw score X 100/20

Systemic Symptoms domain 0-100 score= patient's actual raw score X 100/16

Treatment Side Effects domain 0-100 score= patient's actual raw score X 100/20

Social and Emotional Impact domain 0-100 score= patient's actual raw score X 100/24

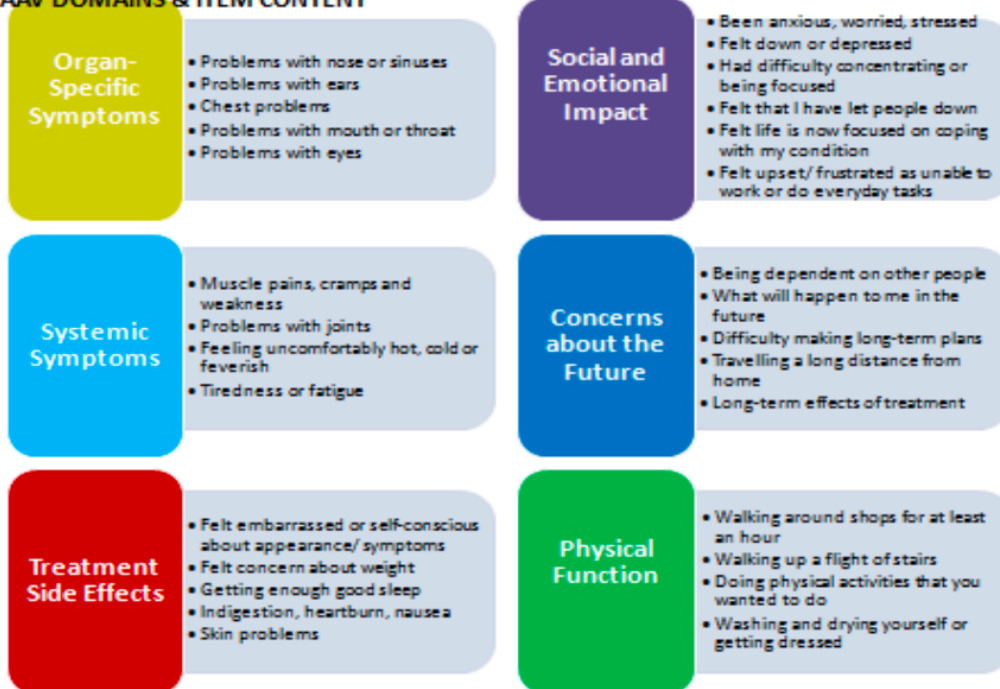
Concerns about the Future domain 0-100 score= patient's actual raw score X 100/20

Physical Function domain 0-100 score= patient's actual raw score X 100/16

*An example of SPSS coding for all of this is offered at the end of this document. Note that the coding presents the scale conversion computation in a slightly different way – although the results are the same i.e. [(patient's actual raw score divided by maximum possible domain score) X100].*

AAV-PRO© 2016 Oxford University Innovation on behalf of University of Oxford, University of the West of England, Bristol, University of Pennsylvania & University of Ottawa.

## AAV DOMAINS & ITEM CONTENT



## AAV-PRO Questionnaire – scoring

### Symptoms

Colours representing different domains

*Due to having vasculitis or its treatment, please rate your experience of the following problems, in general, during the past 4 weeks.*

	None	Very mild	Mild	Moderate	Severe
1. Chest problems.....	0	1	2	3	4
2. Problems with your ears.....	0	1	2	3	4
3. Problems with your eyes.....	0	1	2	3	4
4. Problems with your nose or sinuses....	0	1	2	3	4
5. Problems with your mouth or throat....	0	1	2	3	4
6. Problems with your joints...	0	1	2	3	4
7. Pain, etc affecting your muscles	0	1	2	3	4
8. Problems with your skin ....	0	1	2	3	4
9. Tiredness or fatigue	0	1	2	3	4
10. Feeling uncomfortably hot....	0	1	2	3	4
11. Indigestion, heartburn, nausea, etc	0	1	2	3	4
<b>Difficulties with everyday life</b>	<b>No difficulty</b>	<b>A little difficult</b>	<b>Moderately difficult</b>	<b>Extremely difficult</b>	<b>I could not do this</b>
12. Walking around shops ...	0	1	2	3	4
13. Walking up a flight of stairs	0	1	2	3	4
14. Doing the physical activities that you wanted to ....	0	1	2	3	4
15. Washing & drying yourself, or getting dressed, <u>without help</u> ....	0	1	2	3	4
16. Getting enough good sleep	0	1	2	3	4

Social and emotional impact		None of the time	Rarely	Sometimes	Often	All of the time
17.	I have felt concerned about my weight ...	0	1	2	3	4
18.	I have felt upset or frustrated because unable to work etc	0	1	2	3	4
19.	I have worried about what will happen to me in the future	0	1	2	3	4
20.	I have been anxious, worried or stressed	0	1	2	3	4
21.	I have had difficulty concentrating ...	0	1	2	3	4
22.	I have felt down or depressed	0	1	2	3	4
23.	I have worried about being dependent ...	0	1	2	3	4
24.	I have had difficulty making <u>long-term</u> plans ....	0	1	2	3	4
25.	I have worried about travelling a long distance from home	0	1	2	3	4
26.	I have felt embarrassed or self-conscious ....	0	1	2	3	4
27.	I have felt that I have let other people down ....	0	1	2	3	4
28.	I have felt that my life is now focussed on coping with my condition	0	1	2	3	4
29.	I have worried about the long-term effects of treatment	0	1	2	3	4

An example of SPSS coding for computing AAVPRO Raw score domains and conversion to 0-100 metric

```
***computation of 6 AAVPRO RAW subScales:.
compute AAVorgSympSc=sum.5(AAVnose, AAVears, AAVchest, AAVmouth, AAVeyes).
execute.
VARIABLE LABELS AAVorgSymp 'Organ specific symptoms scale'.
compute AAVSysSymSc=sum.4(AAVmusc, AAVjoints, AAVhot, AAVfatig).
execute.
VARIABLE LABELS AAVSysSymSc 'Systemic symptom scale '.
compute AAVsideFXSc=sum.5(AAVindig, AAVskin, AAVembar, AAVweight, AAVsleep).
execute.
VARIABLE LABELS AAVsideFXSc 'Rx side effects scale'.

compute AAVSocEmSc=sum.6(AAVanx, AAVdepr, AAVconc, AAVletdn, AAVcoping, AAVfrust).
execute.
VARIABLE LABELS AAVSocEmSc 'Social emotional impact scale'.

compute AAVfuture=sum.5(AAVplans, AAVfuture, AAVRxefx, AAVdepend, AAVtrav).
execute.
VARIABLE LABELS AAVfutureSc 'Concerns about future scale'.

compute AAVPhysFuSc=sum.4(AAVshops1, AAVstairs1, AAVphys1, AAVwash1).
execute.
VARIABLE LABELS AAVPhysFuSc1 'Physical function scale baseline'.

****computation for converting baseline AAVPRO Raw scores to 0-100 metric:.
Compute AAVorgSympSc1_100=( AAVorgSympSc /20)*100.
execute.
VARIABLE LABELS AAVorgSympSc1_100 'AAV organ specific symptoms subscale converted from Raw
score to 0-100 scale'.

Compute AAVSysSymSc1_100=(AAVSysSymSc/16)*100.
execute.
VARIABLE LABELS AAVSysSymSc1_100 'AAV systemic symptoms subscale converted from Raw score
to 0-100 scale'.

Compute AAVsideFXSc1_100=(AAVsideFXSc/20)*100.
execute.
VARIABLE LABELS AAVsideFXSc1_100 'AAV Rx side-effects subscale converted from Raw score to 0-
100 scale'.

Compute AAVlowSc1_100=(AAVlowSc1/24)*100.
execute.
VARIABLE LABELS AAVlowSc1_100 'AAV Low feelings subscale converted from Raw score to 0-100
scale'.

Compute AAVFuturSc1_100 =(AAVTrAhSc1/20)*100.
execute.
VARIABLE LABELS AAVFuturSc1_100 'AAV future worries subscale converted from Raw score to 0-100
scale'.

Compute AAVPhysFuSc1_100 =(AAVPhysFuSc1/16)*100.
execute.
VARIABLE LABELS AAVPhysFuSc1_100 'AAV Physical function subscale converted from Raw score to 0-
100 scale'.
```



## 10.3 BDI

### **Beck Depression Inventory-II (BDI-II)**

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppe sorgfältig durch und suchen Sie dann die **eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Woche einschließlich heute gefühlt haben** und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) und Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

#### **1. Traurigkeit**

- (0)  Ich bin nicht traurig.
  - (1)  Ich bin oft traurig.
  - (2)  Ich bin ständig traurig.
  - (3)  Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.
- 

#### **2. Pessimismus**

- (0)  Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.
  - (1)  Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.
  - (2)  Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.
  - (3)  Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.
- 

#### **3. Versagensgefühle**

- (0)  Ich fühle mich nicht als Versager
  - (1)  Ich habe häufiger Versagensgefühle.
  - (2)  Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
  - (3)  Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
- 

#### **4. Verlust von Freude**

- (0)  Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.
  - (1)  Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
  - (2)  Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.
  - (3)  Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.
- 

#### **5. Schuldgefühle**

- (0)  Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
  - (1)  Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.
  - (2)  Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
  - (3)  Ich habe ständig Schuldgefühle.
- 

#### **6. Bestrafungsgefühle**

- (0)  Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
- (1)  Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- (2)  Ich erwarte, bestraft zu werden.
- (3)  Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

**7. Selbstablehnung**

- (0)  Ich halte von mir genauso viel wie immer.
  - (1)  Ich habe Vertrauen in mich verloren.
  - (2)  Ich bin von mir enttäuscht.
  - (3)  Ich lehne mich völlig ab.
- 

**8. Selbstvorwürfe**

- (0)  Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst.
  - (1)  Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.
  - (2)  Ich kritisiere mich für alle meine Mängel.
  - (3)  Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.
- 

**9. Selbstmordgedanken**

- (0)  Ich denke nicht daran mir etwas anzutun.
  - (1)  Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
  - (2)  Ich möchte mich am liebsten umbringen.
  - (3)  Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.
- 

**10. Weinen**

- (0)  Ich weine nicht öfters als früher.
  - (1)  Ich weine jetzt mehr als früher.
  - (2)  Ich weine beim geringsten Anlass.
  - (3)  Ich möchte gerne weinen, aber ich kann nicht.
- 

**11. Unruhe**

- (0)  Ich bin nicht unruhiger als sonst.
  - (1)  Ich bin unruhiger als sonst.
  - (2)  Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen.
  - (3)  Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.
- 

**12. Interessenverlust**

- (0)  Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Tätigkeiten nicht verloren.
  - (1)  Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst.
  - (2)  Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
  - (3)  Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgendetwas zu interessieren.
- 

**13. Entschlussfähigkeit**

- (0)  Ich bin so entschlossen wie immer.
- (1)  Ich fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- (2)  Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- (3)  Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

#### 14. Wertlosigkeit

- (0)  Ich fühle mich nicht wertlos.
  - (1)  Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.
  - (2)  Verglichen mit andere Menschen fühle ich mich viel weniger wert.
  - (3)  Ich fühle mich völlig wertlos.
- 

#### 15. Energieverlust

- (0)  Ich habe so viel Energie wie immer.
  - (1)  Ich habe weniger Energie als sonst.
  - (2)  Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.
  - (3)  Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.
- 

#### 16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten

- (0)  Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
  - (1a)  Ich schlafe etwas mehr als sonst
  - (1b)  Ich schlafe etwas weniger als sonst.
  - (2a)  Ich schlafe viel mehr als sonst.
  - (2b)  Ich schlafe viel weniger als sonst
  - (3a)  Ich schlafe fast den ganzen Tag.
  - (3b)  Ich wache 1-2h früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen.
- 

#### 17. Reizbarkeit

- (0)  Ich bin nicht reizbarer als sonst.
  - (1)  Ich bin reizbarer als sonst.
  - (2)  Ich bin viel reizbarer als sonst.
  - (3)  Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 

#### 18. Veränderungen des Appetits

- (0)  Mein Appetit hat sich nicht verändert.
  - (1a)  Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.
  - (1b)  Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
  - (2a)  Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
  - (2b)  Mein Appetit ist viel größer als sonst.
  - (3a)  Ich habe überhaupt keinen Appetit.
  - (3b)  Ich habe ständig Heißhunger.
- 

#### 19. Konzentrationsschwierigkeiten

- (0)  Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
- (1)  Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.
- (2)  Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgendetwas zu konzentrieren.
- (3)  Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.

**20. Ermüdung oder Erschöpfung**

- (0)  Ich fühle mich nicht müder als sonst.
- (1)  Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.
- (2)  Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft.
- (3)  Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.

---

**21. Verlust an sexuellem Interesse.**

- (0)  Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.
- (1)  Ich interessiere mich jetzt weniger für Sexualität als früher.
- (2)  Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
- (3)  Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

## 10.4 SF-36

### Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. **Bitte kreuzen Sie immer nur eine Zahl an!**

*Vielen Dank für die Beantwortung des Fragebogens!*

**1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?**

- Ausgezeichnet..... 1
- Sehr gut..... 2
- Gut..... 3
- Weniger gut..... 4
- Schlecht..... 5

**2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?**

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1
- Derzeit etwas besser als vor einem Jahr.....2
- Etwa so wie vor einem Jahr..... 3
- Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4
- Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. **Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?**

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. Mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. Einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. Sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. Sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen **aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. musste ich mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen **aufgrund seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre **körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte** zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis **beeinträchtigt**?

- Überhaupt nicht..... 1
- Etwas..... 2
- Mäßig..... 3
- Ziemlich..... 4
- Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre **Schmerzen** in den vergangenen 4 Wochen?

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
- Sehr leicht ..... 2
- Leicht..... 3
- Mäßig..... 4
- Stark..... 5
- Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die **Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen** bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf **behindert**?

- Überhaupt nicht..... 1
- Ein bisschen..... 2
- Mäßig..... 3
- Ziemlich..... 4
- Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.

**Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...**

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6



d. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den letzten 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- Immer..... 1  
 Meistens..... 2  
 Manchmal..... 3  
 Selten..... 4  
 Nie..... 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich schein etwas leichter krank zu werden als andere.	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.	1	2	3	4	5

c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

## 10.5 BVAS

### Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

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

#### References:

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

## 10.6 Glossary and Scoring for BVAS version 3

### GLOSSARY AND SCORING FOR BVAS version 3

#### Rules for scoring BVAS

1. Disease manifestations are scored **only when they are attributable to active vasculitis**. The manifestation should not be scored if there is reasonable evidence of another aetiology for the symptoms e.g. infection, drug reaction, other co-morbidity.
2. Tick "Persistent Disease" box if **all** the abnormalities are due to active (but not new or worse) vasculitis.
3. Specialist opinion, or the results of laboratory or imaging investigations will be required for some items. Excepting those circumstances, the whole form should be completed at the time of the consultation.
4. The bands of serum creatinine should be scored **only** on the first visit.
5. Items marked with an asterisk (\*) are not compatible with 'persistent' disease. These manifestations always suggest new or worse disease when due to active vasculitis.

Manifestation	Definition	Persistent	New / Worse
<b>1. General</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Myalgia	Pain in the muscles	1	1
Arthralgia or arthritis	Pain in the joints or joint inflammation	1	1
Fever ≥38° C	Documented oral / axillary temperature. If rectal temperature is measured, raise threshold to 38.5° C	2	2
Weight Loss ≥2 kg	Loss of dry body weight without dieting	2	2

<b>2. Cutaneous</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Infarct	Area of tissue necrosis or splinter haemorrhages	1	2
Purpura	Subcutaneous or submucosal haemorrhage in the absence of trauma	1	2
Ulcer	A disruption in the continuity of the skin	1	4
Gangrene	Extensive tissue necrosis	2	6
Other skin vasculitis	Livedo reticularis, subcutaneous nodules, erythema nodosum, etc	1	2

<b>3. Mucous Membranes / eyes</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Mouth ulcers / granulomata	Aphthous stomatitis, deep ulcers, strawberry gingival hyperplasia	1	2
Genital ulcers	Ulcers on the genitalia or perineum	1	1
Adnexal inflammation	Salivary or lacrimal gland inflammation.	2	4
Significant proptosis	>2 mm protrusion of the eyeball	2	4
Scleritis / Episcleritis	Inflammation of the sclera	1	2
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	Inflammation of the conjunctiva, eyelids or cornea - but not due to sicca syndrome	1	1
Blurred vision	Deterioration of visual acuity from previous or baseline	2	3
Sudden visual loss*	Acute loss of vision	*	6
Uveitis	Inflammation of the uvea (iris, ciliary body, choroid)	2	6
Retinal changes (vasculitis, thrombosis / exudate / haemorrhage)	Sheathing of retinal vessels or evidence of retinal vasculitis on fluorescein angiography; thrombotic retinal arterial or venous occlusion; soft retinal exudate (exclude hard exudates) / retinal haemorrhage	2	6

<b>4. ENT</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	Bloody, mucopurulent, nasal secretion, light or dark brown crusts frequently obstructing the nose, nasal ulcers or granulomatous lesions observed on rhinoscopy	2	4
Paranasal sinus involvement	Tenderness or pain over paranasal sinuses (usually confirmed by imaging)	1	2
Subglottic stenosis	Stridor or hoarseness due to inflammation and narrowing of the subglottic area observed by laryngoscopy	3	6
Conductive hearing loss	Hearing loss due to middle ear involvement (usually confirmed by audiometry)	1	3
Sensorineural hearing loss	Hearing loss due to auditory nerve or cochlear damage (usually confirmed by audiometry)	2	6

<b>5. Chest</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Wheeze	Wheeze on clinical examination	1	2
Nodules or cavities*	New lesions detected on imaging	*	3
Pleural effusion / pleurisy	Pleural pain and/or friction rub on clinical assessment; radiologically confirmed pleural effusion.	2	4
Infiltrate	Detected on chest X-ray or CT scan	2	4
Endobronchial involvement	Endobronchial pseudotumor or ulcerative lesions. NB: smooth stenotic lesions to be included in VDI; subglottic lesions to be recorded in the ENT section.	2	4
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	Major pulmonary bleeding, with shifting pulmonary infiltrates	4	6
Respiratory failure	The need for artificial ventilation	4	6
<b>6. Cardiovascular</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Loss of pulses	Clinical absence of peripheral arterial pulsation in any limb	1	4
Valvular heart disease	Clinical or echo detection of aortic / mitral / pulmonary valve involvement	2	4
Pericarditis	Pericardial pain / friction rub on clinical assessment	1	3
Ischaemic cardiac pain	Typical clinical history of cardiac pain leading to myocardial infarction or angina.	2	4
Cardiomyopathy	Significant impairment of cardiac function due to poor ventricular wall motion confirmed on echocardiography	3	6
Congestive cardiac failure	Heart failure by history or clinical examination	3	6
<b>7. Abdominal</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
Peritonitis	Typical abdominal pain suggestive of peritoneal involvement	3	9
Bloody diarrhoea	Of recent onset	3	9
Ischaemic abdominal pain	Typical abdominal pain suggestive of bowel ischaemia, confirmed by imaging or surgery	2	6
<b>8. Renal</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
Hypertension	Diastolic >95 mm Hg	1	4
Proteinuria	>1+ on urinalysis or >0.2g/24 hours	2	4
Haematuria	'Moderate' on urinalysis or ≥10 RBC per high power field, usually accompanied by red cell casts	3	6
Serum creatinine 125-249 µmol/L	At first assessment only	2	4
Serum creatinine 250-499 µmol/L		3	6
Serum creatinine ≥500 µmol/L		4	8
>30% rise in creatinine or >25% fall in creatinine clearance *	Progressive worsening of renal function. Can be used at each assessment if the renal function has deteriorated from prior value	*	6
<b>9. Nervous system</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
Headache	Unaccustomed & persistent headache	1	1
Meningitis	Clinical evidence of meningism	1	3
Organic confusion	Impaired orientation, memory or other intellectual function in the absence of metabolic, psychiatric, pharmacological or toxic causes.	1	3
Seizures (not hypertensive)	Clinical or EEG evidence of aberrant electrical activity in the brain	3	9
Stroke	Focal neurological signs lasting >24 hours due to a CNS vascular event	3	9
Spinal cord lesion	Clinical or imaging evidence of spinal cord involvement	3	9
Cranial nerve palsy	Clinical evidence of cranial nerve palsy – score VIII nerve palsy as sensorineural hearing loss, do not score ocular palsies if they secondary to pressure effects	3	6
Sensory peripheral neuropathy	Objective sensory deficit in a non-dermatomal distribution	3	6
Mononeuritis multiplex	Single or multiple specific motor nerve palsies	3	9



## 10.7 VDI

### VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)

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

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

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

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

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

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

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

Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.

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

## 10.8 Erläuterung der erwarteten Korrelationen

Hypothesen für AAV-PRO Organspezifische Symptome (OSS):

- Korrelation mit SF-36 AGES
  - o da organspezifische Symptome an Ohren, Augen, Nase, Mund oder im Brustbereich beeinflussen, wie der allgemeine Gesundheitszustand bewertet wird.
- Korrelation mit SF-36 KÖRO
  - o da Beschwerden die Ausführung von Arbeit beeinträchtigen.
- Korrelation mit SF-36 SCHM
  - o da bei OSS nach Schmerzen im HNO-Bereich, an den Augen, Nase sowie Mund- und Rachenbereich gefragt wird.
- Korrelation mit BVAS
  - o da im BVAS organspezifische Symptome aus ärztlicher Sicht bewertet werden

Hypothesen für AAV-PRO Systemische Symptome (SYS):

- Korrelation mit SF-36 VITA
  - o da SYS ein Item mit der Frage nach „Müdigkeit und Erschöpfung“ enthält
- Korrelation mit SF-36 SCHM
  - o da SYS nach Schmerzen der Muskeln fragt
- Korrelation mit SF-36 AGES
  - o da zu vermuten ist, dass Gelenkbeschwerden, Müdigkeit und Schmerzen Auswirkungen auf das allgemeine Gesundheitsbefinden haben
- Korrelation mit SF-36 KÖRO
  - o da die Ausübung von Arbeit durch Gelenkbeschwerden, Schmerzen, Müdigkeit und Fieber erwartungsgemäß beeinträchtigt ist

Hypothesen für AAV-PRO Therapienebenwirkungen (TNW):

- Korrelation mit SF-36 PSYC und dem BDI
  - o da in der Domäne TNW Schlaf, Sorge um das Gewicht und Verlegenheit aufgrund von Symptomen abgefragt wird und diese Items eine Auswirkung auf das emotionale Befinden erwarten lassen
- Korrelation mit SF-36 VITA
  - o da sowohl VITA als auch TNW ein Item zur Schlafqualität enthalten.
- Korrelation mit SF-36 SOFU
  - o da Unsicherheit aufgrund von Symptomen, wie in TNW abgefragt, zu eingeschränkten Kontakten führen könnte.

Hypothesen für AAV-PRO Soziale und emotionale Auswirkungen (SEA):

- Korrelation mit SF-36 PSYC und BDI
  - o Depressivität und psychisches Wohlbefinden sollten die emotionalen Auswirkungen widerspiegeln
- Korrelation mit SF-36 VITA
  - o SEA enthält Items zu Konzentration und die Ausübung von Alltagsaufgaben, wobei es auf das Energielevel ankommt
- Korrelation mit SF-36 KÖRO und EMRO
  - o Da SEA ein Item zur Frustration darüber, Arbeit/ Alltagsaufgaben nicht ausüben zu können, enthält, ohne dabei nach körperlicher oder emotionaler Ursache für die Beeinträchtigung zu differenzieren

Hypothesen für AAV-PRO Sorgen um die Zukunft (SUZ):

- Korrelation mit SF-36 PSYC und BDI
  - o Da Depressivität und der emotionale Zustand Auswirkungen auf den Blick in die Zukunft haben
- Korrelation mit SF-36 AGES



- Da AGES mit dem Item „Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt“ nach der Zukunftserwartung fragt, die bei Zukunftssorgen negativer zu erwarten ist

Hypothesen für AAV-PRO Körperliche Funktionsfähigkeit (KFF):

- Korrelation mit SF-36 KÖFU
  - Da beide Domänen die körperliche Funktionsfähigkeit messen wollen und dafür ähnliche Items enthalten, z.B. Treppensteigen, für mindestens 1 Stunde gehen, sich waschen und anziehen.
- Korrelation mit BVAS
  - Da zu erwarten ist, dass die körperliche Funktionsfähigkeit und die Krankheitsaktivität zusammenhängen.
- Korrelation mit SF-36 KÖRO
  - Da eine eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit und eine Einschränkung der Ausführung von Arbeit und Alltagsaktivitäten miteinander einhergehen.