

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum

Rheumatologie: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

Die LULA-Studie im 5-Jahres Verlauf: Ergebnisse einer prospektiven

Erhebung an Patienten mit SLE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin/Zahnmedizin/Gesundheitswissenschaften und Sozialmedizin

Der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Teresa Tamayo Korte

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Homey

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	3
2 Forschungsstand	5
2.1 Über den Lupus erythematoses – Prävalenz und Inzidenz	5
2.2 Ätiologie und Pathogenese.....	6
2.3 Symptome und Krankheitsverlauf.....	9
2.4 Therapie und Medikation.....	10
2.4.1 Die konventionelle Therapie.....	10
2.4.2 Immunsuppressiva und Zytostatika.....	12
2.4.3 Neuere Therapieansätze mit selektiven Ansatzpunkten.....	14
3 Methode.....	16
3.1 Forschungsgegenstand und Methode allgemein.....	16
3.2 Die erhobenen Skalen und Parameter.....	17
3.2.1 Der SLAQ – ein patientenbasiertes Erhebungsinstrument für die Krankheitsaktivität bei SLE.....	17
3.2.2 Der SF-12 – subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	18
3.2.3 Medikation	20
3.2.4 Soziodemographische Merkmale und anamnestische Angaben.....	20
3.3 Statistik.....	20
3.3.1 Allgemeines.....	20
3.3.2 Stichprobenvergleiche.....	21
3.3.3 Regressionsanalysen.....	22
4 Ergebnisse.....	23
4.1 Beschreibung der untersuchten Teilstichprobe.....	23
4.1.1 Baseline Charakteristika: Soziodemographische Angaben	24
4.1.2 Baseline Charakteristika: Krankengeschichte.....	27
4.1.3 Begleiterkrankungen.....	28
4.2 Die LULA-Teilnehmerinnen aus subjektiver Sicht.....	33
4.2.1 Subjektive körperbezogene Lebensqualität: Der SF-12.....	33
4.2.2 Summenscores: psychische und körperliche Lebensqualität SF12.....	33
4.2.3 Veränderung der Lebensqualität im Zeitraum von 3 Jahren.....	36
4.2.3.1 Veränderungen des SF-12 im Verlauf von drei Jahren.....	36
4.2.4 Schmerzen und Einschränkungen.....	38

4.2.5 Welche Faktoren begünstigen eine überdurchschnittliche Lebensqualität ?.....	41
4.2.5.1 Soziodemographische und krankheitsbezogene Unterschiede von KSK-high und KSK-low.....	41
4.2.5.2 Soziodemographische und krankheitsbezogene Unterschiede von PSK-high und PSK-low.....	47
4.2.5.3 Regressionsanalyse: Welche Faktoren sind mit einer hohen körperlichen Lebensqualität im Jahre 2005 verbunden?.....	50
4.2.6 Subjektive Krankheitsaktivität: Der Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ).....	57
4.3 Die LULA-Teilnehmerinnen aus medizinischer Sicht.....	63
4.3.1 Lupus-Basismedikation:.....	63
4.3.2 Die Medikation im Verlauf	68
5 Diskussion und Ausblick.....	70
6 Zusammenfassung.....	77
7 Literatur.....	79
8 Abkürzungsverzeichnis.....	93
9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	94

1 Einleitung

Beim systemischen Lupus erythematoses handelt es sich um eine chronisch entzündliche Systemerkrankung an der etwa 40 bis 50 von 100 000 Menschen erkrankt sind.^{1,2} Im Gegensatz zum diskoiden Lupus erythematoses, der auf Hauterscheinungen beschränkt ist, können beim systemischen Lupus erythematoses prinzipiell alle Organsysteme betroffen sein. Noch vor 50 Jahren verlief eine Erkrankung an SLE in 50% der Fälle innerhalb von 10 Jahren tödlich. Dank besserer therapeutischer Möglichkeiten konnte die 10-Jahres Überlebensrate bis heute auf über 90% gesteigert werden.¹ Dies hat zur Folge, dass die Erkrankung häufig einen chronischen Verlauf mit mehreren Krankheitsschüben im Laufe des Lebens nimmt.

Es gibt bislang in Deutschland keine ausreichenden Langzeitdaten über den individuellen Verlauf des systemischen Lupus Erythematoses und über prognostische Faktoren. Langzeitstudien sind kostenintensiv und meist von hohen *drop-out*-Raten begleitet. Nur wenige Patienten sind bereit, über einen längeren Zeitraum an Studien teilzunehmen, oder sind durch Krankheitsphasen an der Teilnahme verhindert.

Umso erfreulicher war es, als 2001 mit der Unterstützung der Selbsthilfegemeinschaft Lupus erythematoses und unter der koordinatorischen Leitung des Rheumazentrums Düsseldorf die Lupus-Langzeitstudie (kurz: LULA) ins Leben gerufen werden konnte. In jedem Jahr wurde von der Selbsthilfegemeinschaft eine Fragebogenaktion veranstaltet, die alle Mitglieder erreichte. Die Studienteilnahme war bis 2005 auch für Neueinsteiger in den späteren Studienjahren offen. Danach wurde die Studie vorerst geschlossen und läuft seit 2006 mit einem festen Patientenkollektiv weiter.

In der vorliegenden Doktorarbeit sollen Ergebnisse der ersten Studienphase zwischen 2001 bis 2005 vorgestellt und diskutiert werden. Dabei geht es hauptsächlich um zwei Aspekte der gesundheitlichen Lage der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses. Zum einen um die medizinische Perspektive, die anhand von „objektiv-ärztlichen“ Parametern wie der Medikation beurteilt wurde; zum anderen um die subjektive Sicht der Betroffenen. Letzteres umfasst die mit dem SLAQ (vgl. Kap.3.2.1) gemessene subjektive Krankheitsaktivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mit der krankheitsübergreifenden, international validierten Skala des SF-12 (vgl. Kap.3.2.2) erfasst wurde. Beide Blickwinkel konnten aufgrund wiederholter Erhebung

im Zeitverlauf und unter Alltagsbedingungen beobachtet werden. Die Analyse der Längsschnittdaten erlaubt z.B. die Suche nach Mustern individueller Patientenkarrieren. Darüber hinaus werden Faktoren ermittelt, welche die Zielvariable Lebensqualität beeinflussen. Diese Faktoren könnten Hinweise auf wirksame Interventionsmöglichkeiten bieten, welche die Lage der Patienten spürbar verbessern und die Akzeptanz von ärztlichen Empfehlungen erhöhen.

Der empirischen Analyse vorangestellt ist ein Überblick über Ursachen und Therapie des systemischen Lupus erythematoses, der den aktuellen Stand der Forschung widerspiegelt. Im Blickpunkt des Kapitels stehen ferner Besonderheiten des Lupus, wie die Unterscheidung von Krankheitsaktivität und Organschädigung, sowie diejenigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten, die bei der Basistherapie am weitesten verbreitet und in der LULA-Studie erfasst worden sind. Im anschließenden Methodenkapitel werden ausführlich die verwendeten Skalen und Instrumente referiert und die statistischen Verfahren der Auswertung erläutert.

Der Ergebnisteil beginnt mit der Vorstellung der sozialen und krankheitsspezifischen Merkmale der Stichprobe. Nach dieser ersten Charakterisierung des Patientenkollektivs folgt die Darstellung der bedeutsamsten *outcome*-Parameter: Medikation und Krankheitsaktivität werden zunächst im Querschnitt und anschließend im Verlauf mehrerer Jahre analysiert. Die Ergebnisse zur subjektiven Lebensqualität sind differenziert nach der körperlichen und psychischen Teilskala. Über multivariate Analyseverfahren werden im Anschluss Faktoren für eine hohe Lebensqualität ermittelt. Die Diskussion der Ergebnisse und der Ausblick bilden den Abschluss der Arbeit.

2 Forschungsstand

2.1 Über den Lupus erythematodes – Prävalenz und Inzidenz

Etwa drei bis sieben von 100 000 Menschen erkranken jährlich an einem systemischen Lupus erythematodes (SLE). Die Prävalenz wird auf ca. 50 / 100 000 Menschen geschätzt² mit regionalen Unterschieden und leicht abweichenden Zahlen je nach zugrunde liegender Erfassungsmethode. In Deutschland, so lässt sich anhand der epidemiologischen Studien schließen, dürfte es rund 30.000 - 40.000 SLE - Patienten geben. Frauen sind etwa fünf bis neun Mal häufiger betroffen.^{3,4} Ein überproportional hoher Anteil von Frauen lässt sich für alle Autoimmunerkrankungen feststellen. Frauen weisen eine verstärkte Immunantwort auf, die einerseits einen Schutz gegen Infektionskrankheiten bietet aber andererseits zu einer erhöhten Autoreaktivität führen kann. Diese Tatsache schlägt sich deutlich auf die Todesursachenstatistik nieder: Autoimmunerkrankungen stehen als Todesursache für Frauen im reproduktionsfähigen Alter sogar an 5. Stelle.⁵

Die Ursachen für dieses geschlechtsspezifische Phänomen sind noch nicht restlos geklärt. Eine Rolle scheinen Östrogene zu spielen, für die ein Einfluss auf das Immunsystem nachgewiesen wurde. Und tatsächlich weichen bei vielen Patienten die Laborwerte beim Östrogen, Testosteron und Progesteron von der Norm ab.⁶⁻⁸ Diese Beobachtung kann mehrere Ursachen haben. Zum einen kommt eine veränderte Verstoffwechselung der Sexualhormone bei SLE-Patienten in Frage, zum anderen eine erhöhte Zufuhr von außen. Der beobachtete Anstieg der Inzidenz- und Prävalenzraten wurde daher immer wieder im Zusammenhang mit Umweltgiften, insbesondere mit Umweltöstrogenen diskutiert. Der Einfluss von exogenen Östrogenen in Pille, Plastik oder Haarfärbemitteln konnte jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden: während klinische Studien am Menschen keinen Zusammenhang mit exogenen Östrogenen (Pille, Haarfärbemittel) beobachten konnten⁹, kurbelten Umweltöstrogene (z.B. in Plastik, Pestiziden oder Detergentien) im Mausmodell die Produktion von B-Zell-Antikörpern an. Die exogen zugeführten Östrogene könnten daher durchaus bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sein.^{10,11}

In erster Linie sind jedoch die körpereigenen Östrogene für das Immunsystem von Bedeutung. Sie haben einen nachgewiesenen Einfluss auf Cytokine (bzw. T-

Helferzellen) als Stimulantien der Immunfunktion.⁸ Ferner sind sie beteiligt bei der Unterdrückung der Apoptose von B-Zell-Vorstufen und haben an vielfältigen Ansatzpunkten einen Einfluss auf B-Zellpopulationen.¹²

Die Verstoffwechselung von Sexualhormonen ist bei vielen Menschen mit Lupus erythematoses ebenfalls auffällig. So entstehen vermehrt Östrogenabbauprodukte bei SLE-Patienten.¹³ Eine Übersicht über die verschiedenen Mechanismen und Ansatzpunkte der Sexualhormone bieten z.B. Ansar Ahmed¹⁴ oder Bouman.¹⁵

Insgesamt werden die steigenden Inzidenraten bislang jedoch weniger mit Umwelteinflüssen in Verbindung gebracht, sondern in erster Linie mit besseren Untersuchungs- und Screeningverfahren, höhere Prävalenzraten mit einer besseren Versorgung und einer niedrigeren Sterblichkeit. So konnte die 10-Jahres Überlebensrate seit den 50-er Jahren von etwa 50%¹⁶ auf über 90% gesteigert werden.¹⁷

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Fortschritte der Zellforschung, der Genforschung und neue Erkenntnisse der Funktionsweise des Immunsystems haben neues Licht in die Entstehungsprozesse der Autoimmunkrankheit Lupus erythematoses gebracht. SLE wiederum ist für die Immunforscher eine äußerst interessante Erkrankung, die das Verständnis für die Immunologie erhellen kann, da viele Schlüsselkomponenten des Immunsystems an der Pathogenese des Lupus beteiligt sind. Die Fortschritte der Immunologie eröffnen darüber hinaus Erklärungsmodelle für die Rolle bestimmter Gene bei der Entstehung der Autoimmunerkrankung.

Ein familiär gehäuftes Auftreten des Lupus erythematoses ist schon lange bekannt.^{18,9} Eine genetische Beteiligung bei der Pathogenese des SLE liegt daher nahe. Jedoch konnten genetische Faktoren die Prävalenz des SLE in Zwillingsstudien nicht vollständig erklären: so liegt die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge bei 25%, für monozygote Zwillinge bei 2%.¹⁹

Genomuntersuchungen in Familien mit einer hohen Prävalenz von SLE haben mehrere Genloci als mögliche Kandidaten für ein erhöhtes SLE-Risiko identifiziert. Die ermittelten Gene waren u.a. jene des Major Histocompatibility Complex (HLA-A1, B8 und DR3).²⁰

Die Immunantwort der T-Lymphozyten auf ein Antigen wird getriggert, wenn ein Rezeptormolekül auf der Zelloberfläche der T-Zelle einen Komplex bindet, der sich aus dem Antigen und einem MHC (Major Histocompatibility Complex) Peptid zusammensetzt, die an der Zelloberfläche einer Antigen präsentierenden Zelle lokalisiert sind. Antigen präsentierende Zellen können z.B. B-Zellen, Makrophagen oder dendritische Zellen sein. Der MHC - Genotyp bestimmt, welche MHC Moleküle den vorhandenen Antigenen zur Verfügung stehen und somit wie gut Antigene von T-Zellen erkannt werden können. Deshalb sind vor allem bestimmte MHC - Gene mit einem erhöhten Risiko für eine Autoimmunantwort auf körpereigene Zellen wie beim Lupus erythematoses verbunden.²⁰

Gene, die mit den Interferonen in Verbindung stehen, sind weitere Kandidaten zur Erklärung einer familiären Häufung von Lupus erythematoses. Erst vor wenigen Jahren wurden Risikogene ausgemacht, die für den Interferon regulatory factor 5 (IRF5) und den Transkriptions-Aktivator 4 (STAT4) codieren.²¹ Weiterhin kommen für eine genetische Prädisposition eine B-zellgesteuerte Hyperreaktivität und eine Fehlregulierung der T-Zellen in Frage.²⁰ Auch für diese Hypothese konnten erst kürzlich Gene lokalisiert werden: ein Promoter-Region Allel, das mit einer erniedrigten Expression der B lymphoid Tyrosin Kinase und einer erhöhten Expression des Chromosoms 8p23.1 assoziiert ist, steht im Verdacht an der Steuerung der Aktivität der B-Zellen beteiligt zu sein. Variationen in der ITGAM-ITGAX – Region, die in derselben Studie als Risikogene ausgemacht werden konnten, scheinen die Differenzierung der T-Zellen vom Typ 17 zu unterdrücken und zudem mit einer erhöhten Zahl von Neutrophilen bei SLE-Patienten assoziiert zu sein.²¹

Die „entfesselten“ und fehlregulierten Autoimmunprozesse führen zu einer erhöhten Antikörperproduktion, die als Ablagerungen in Form von Antikörperkomplexen in Gefäßen oder den Nieren Entzündungsreaktionen in Gang setzen und für einen weiten Teil der klinischen Symptomatik verantwortlich sind.²¹

Anti-double-stranded DNA (Anti-ds-DNA), also Antikörper gegen Bestandteile des Zellkerns, sind spezifisch für Lupus: Während 70% der Lupus-Patienten Anti-ds-DNA positiv sind, finden sich diese Autoantikörper nur bei weniger als 0,5% einer gesunden Population oder bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis.²² Die Höhe der Anti-ds-DNA Antikörper spiegelt in einer Vielzahl von

Patienten die Aktivität der Erkrankung wieder²³ und ein Anstieg der Anti-ds-DNS im Serum geht in 80% der Fälle einem Lupus-Schub voraus.²⁴ Es besteht eine Tendenz zur Steigerung der Menge der Antikörper und der Anzahl der Antikörpertypen bis zum Ausbruch der Erkrankung.¹⁶

Anti-ds-DNS sind u.a. mit einer Nierenbeteiligung assoziiert.²⁰ Andere Bestandteile des Immunsystems wie der N-methyl-D-aspartate (NDMA) Rezeptor sind mit Manifestationen am ZNS verbunden.²⁵ Anti-Ro und Anti-Nucleosome Antikörper scheinen eine Rolle beim kutanen Lupus zu spielen. Die Unterschiede in der Präsenz von bestimmten Antikörpern bei verschiedenen Patienten lassen vermuten, dass hinter der Diagnose Lupus erythematodes verschiedene Krankheitsentitäten stehen.

Der Ausbruch der Erkrankung – die Erstmanifestation des SLE – wird schließlich im Zusammenhang mit Umwelteinflüssen diskutiert (s. Kap 2.1.).

In einigen Fällen gehen virale Infektionen der Erkrankung unmittelbar voraus, was zur Hypothese einer ursächlichen Beteiligung der Erreger an der Entstehung des Lupus geführt hat.^{26,27} Tatsächlich konnte eine Kreuzreaktion zwischen Antikörpern gegen sm-Antigen und dem retroviralen p24 gag Protein gefunden werden, sowie Anti-Ro gegen ein Nukleokapsid-Protein eines „Stomatitis-Virus“. Eine Hypothese ist, dass die körperfremden virale Antigene schließlich über eine Kreuzreaktion eine Immunreaktion gegen körpereigene Bestandteile auslösen.²⁸

In der Praxis berichten viele Patienten, dass einem erneuten Aktivitätsschub der Erkrankung Phasen mit einer hohen psychischen oder physischen Belastung vorausgehen. Der Einfluss von Stress ist daher immer wieder untersucht und in einigen Studien bestätigt worden.²⁹⁻³¹ In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2006 geht eine französische Forschergruppe um Bricou jedoch davon aus, dass der Beweis für eine ursächliche Beteiligung des Stress für den systemischen Lupus erythematodes bislang nicht erbracht worden ist. Vielmehr sei Stress als einer von vielen Einflussfaktoren für die Zunahme der Lupusaktivität - einen sogenannten *flare* oder Schub - anzusehen, der zudem eine großen Wirkung auf die Lebensqualität habe.³²

2.3 Symptome und Krankheitsverlauf

Der Verlauf des systemischen Lupus erythematoses ist sehr variabel. Da im Prinzip alle Organsysteme von den Autoimmunprozessen betroffen sein können, imponiert die Beschwerdesymptomatik je nach Lokalisation vielschichtig und mit großen individuellen Unterschieden. Am häufigsten sind die Gelenke und die Haut betroffen.³³ Bei Beteiligung der Haut finden sich u.a. das schmetterlingsförmige Erythem auf Wangen und Nase, das der Erkrankung seinen Namen gegeben hat, ferner Hyperkeratosen, eine erhöhte Photosensitivität, sowie Erosionen oder Geschwüre der Mundschleimhaut. Manifestationen an den Gelenken können der Symptomatik einer rheumatoiden Arthritis ähneln. Auch das ZNS kann betroffen sein, mit unterschiedlichen Krankheitserscheinungen wie der aseptischen Meningitis (Mollaret),³⁴ epileptischen Anfällen, Konzentrationsstörungen oder psychischen Symptomen (z.B. Depressionen, Psychosen).³⁵ An der Lunge können Serositiden, Pneumonien oder alveoläre Hemorrhagien auftreten und sich klinisch von subklinischen Beschwerden bis hin zu lebensbedrohlichen Manifestationen bemerkbar machen.³⁶ Besonders folgenreich ist eine Beteiligung der Nieren - der Grad der Nierenschädigung bestimmt maßgeblich die Prognose.³⁷

Die meisten dieser Symptome sind auf Endothelschäden durch die Immunangriffe an den Gefäßwänden in den betroffenen Organen zurück zu führen.³⁸ Thrombocytopenie und das Antiphospholipidsyndrom sind hingegen eine Folge von direkten Immunkomplexbildungen.²⁸

Die durch die Immunangriffe geschädigten Gefäße bedeuten ein erhöhtes Risiko für Vaskulitiden und Arteriosklerose³⁹ sowie für deren Folgeerkrankungen wie Thrombosen, Herzinfarkt⁴⁰ oder Schlaganfall.⁴¹

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes ist die frühzeitige Diagnosestellung nicht immer einfach. Es ist jedoch wichtig, rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten, bevor dauerhafte Schädigungen der betroffenen Organe zurück bleiben. Für die klinische Beschreibung des SLE und seine Therapie ist es üblich, die Krankheitsaktivität (*disease activity*) von der Schädigung (*damage*) zu unterscheiden.

Eine hohe Krankheitsaktivität ist gekennzeichnet durch akute klinische Beschwerden und eine hohe Aktivität des Immunsystems. Einige Antikörper steigen Monate bis Jahre vor einem erneuten Aufflackern der Erkrankung an. Z.B. sind Anti-ds-DNS

Antikörper in etwa der Hälfte der Fälle schon ca. 2 Jahre vor Ausbruch der Ersterkrankung präsent.²³ Bei etwa 2/3 der Patienten mit bekanntem systemischen Lupus erythematoses ist ein Anstieg dieses Parameters bereits bis zu 6 Monate vor einem Aufflackern klinischer Symptome festzustellen.²³ Die Antikörper können zudem als Verlaufsmarker genutzt werden. Welche Antikörper am sensibelsten oder am frühesten die Ersterkrankung bzw. einen erneuten Schub anzeigen, ist bei den Patienten individuell verschieden.⁴²

2.4 Therapie und Medikation

Die Behandlung der Folgeerkrankungen ist symptomatisch und je nach Organschädigung zu entscheiden. Sie wird hier nicht weiter ausgeführt. Im Vordergrund steht für die vorliegende Arbeit die Therapie der Grunderkrankung d.h. die Kontrolle der Autoimmunaktivität.

In Phasen niedriger Krankheitsaktivität und ohne Anzeichen für eine Zunahme der Verlaufsmarker (z.B. anti-ds-DNS) ist es in manchen Fällen möglich, ganz auf eine Medikation zu verzichten oder NSAR (Nicht Steroidale Anti Rheumatika) als Basistherapeutika einzusetzen. Bei Auftreten klinischer Symptome ist jedoch ein rascher medikamentöser Behandlungsbeginn empfehlenswert, da jeder Schub mit einem Risiko für Langzeitschäden einher geht.⁴³

Im Folgenden sollen einige der wichtigsten Therapeutika bei Lupus erythematoses vorgestellt werden. Für die ursächliche Behandlung des Lupus erythematoses bzw. die Senkung der Immunaktivität stehen heute eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die je nach Krankheitsaktivität und individuellem Ansprechen ausgewählt werden.

2.4.1 Die konventionelle Therapie

Corticosteroide:

Corticosteroide und ihr bekanntester Vertreter, das Prednison, stellen das Mittel der ersten Wahl sowohl zur Therapie akuter klinischer Beschwerden als auch zur frühzeitigen Intervention bei Anstieg der Immunaktivität dar.⁴⁴ In niedriger Dosierung ist es zur Prophylaxe eines Schubes oder zur Behandlung in Phasen mit niedriger

Krankheitsaktivität geeignet. Für den akuten Schub kann es in höherer Dosierung eingesetzt werden. Auch die Kombination mit weiteren immunsuppressiv wirkenden Medikamenten wie Cyclophosphamid oder Azathioprin (s.u.) bzw. mit neueren Wirkstoffen wie MMF ist möglich.⁴⁵ Corticosteroide beeinflussen auf vielfältige Weise das Immunsystem, was auf den pleiotropen Effekt des Glucocorticoid-Rezeptors auf zahlreiche Signalwege zurückzuführen ist.⁴⁶ Ebenso zahlreich sind die Nebenwirkungen, die bei hoher Dosierung oder langer Einnahme auftreten können: Infektanfälligkeit, Bluthochdruck, Verzögerung der Wundheilung, Osteoporose und metabolische Störungen.

Die Hauptwirkungen der Glucocorticoide ist durch Ihren Einfluss auf Cytokine und andere Entzündungsmediatoren zu erklären, die zentral und peripher (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse) auf das Immunsystem und die Schmerzwahrnehmung einwirken. Glucocorticoide hemmen die Synthese von proinflammatorischen Cytokinen und anderer Entzündungsmediatoren und bilden so eine Negativschleife in der Entzündungskaskade.⁴⁶ Da die Wirkung der Glucocorticoide recht schnell einsetzt, werden auch alternative Mechanismen diskutiert, die nicht über eine Transkriptionsblockade (über Veränderungen in der Genexpression) direkt an der Synthese der Cytokine ansetzen. Hafezi-Moghadam et al.⁴⁷ vermuteten, dass diese schnelle Wirkung über die membranständige Nitric Oxidase Synthase (NOS) vermittelt ist, die gegen eine übermäßige Vasodilatation und Entzündung schützt.⁴⁸

Hydroxychloroquin (HCQ):

Die Entdeckung der immunmodulierenden Wirkung von Hydroxychloroquin hat die Bandbreite der Behandlungsmöglichkeiten des SLE erweitert und stellt für zahlreiche Patienten eine Alternative zur Corticosteroid-Therapie dar oder ermöglicht eine Reduktion der Dosierung von Cortison, mit günstigen Auswirkungen auf das Nebenwirkungsprofil der Therapie. Die entzündungshemmende Wirkung der Antimalariamittel ist noch nicht restlos geklärt.⁴⁹ Man nimmt an, dass Chloroquin in subzellulären Kompartments wie den Endolysosomen konzentriert wird, wo es saure Proteasen hemmt.⁵⁰ Darüber hinaus scheinen die Antimalariamittel die Freisetzung proinflammatorischer Cytokine IL1-, IL-6 und Tumor Nekrose Faktor (TNF) α zu vermindern.^{51,52} Patienten mit einem Genotyp mit der Konstellation niedriges IL-10 und

hoher TNF α sprechen besonders gut auf eine Therapie mit Antimalariamitteln an.⁴⁹ Heutzutage ist HCQ nicht mehr aus der Therapie des Lupus wegzudenken und nimmt auch bei der Therapie von schwangeren Lupuspatientinnen einen zentralen Platz ein.⁵³

2.4.2 Immunsuppressiva und Zytostatika

Azathioprin:

Azathioprin zählt zu den Thiopurinen; es ist eine sogenannte *Prodrug*, da es seine eigentliche Wirkung im menschlichen Körper erst nach seiner Verstoffwechselung durch die Xanthinoxidase zu 6-Mercaptopurin entfaltet. Azathioprin hemmt die Vermehrung der T- und B-Zellen, indem es die Synthese von DNA und RNA in diesen Immunzellen blockiert. Azathioprin hat eine hohe Anwendungsbreite: zur Unterdrückung der Immunabwehr nach Organtransplantationen, bei Malignomen oder bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis und SLE. Trotz dieser weiten Anwendungsmöglichkeiten besitzt Azathioprin einen engen therapeutischen Quotient, so dass abhängig von der Dosierung eine hohe Toxizität beobachtet werden kann.⁵⁴ Außerdem sind idiosynkratische Nebenwirkungen beschrieben worden, die bei etwa 25% der Patienten auftreten. Hierzu zählen Übelkeit, Fieber, Hautausschläge, Arthralgien und grippeähnliche Symptome.

Beim systemischem Lupus erythematodes wird Azathioprin z.B. zur Erhaltungstherapie bei Lupus Nephritis eingesetzt.⁵⁵

Cyclosporin A (CSA):

Ist das erste Immunsuppressivum, das selektiv die T-Zell-vermittelte Immunantwort inhibiert.⁵⁶ CSA blockiert reversibel die T-Helferzell Funktion, indem es die intrazelluläre Signalkaskade der T-Zell Aktivierung und die Transkription von T-Zell spezifischen Cytokinen, z.B. Interleukin 2 oder γ -Interferon blockiert.⁵⁷

Das Medikament wird hauptsächlich in der Transplantationsmedizin eingesetzt, findet aber auch bei Autoimmunerkrankungen eine breite Anwendung. Bereits in den frühen 80-er Jahren wurde CSA für die Therapie bei SLE untersucht.^{58,59} In diesen frühen Therapieversuchen wurden schwere Nebenwirkungen insbesondere aufgrund der nephrotoxischen Wirkung von CSA festgestellt,⁶⁰ die jedoch nach einer Dosisreduktion in späteren Studien seltener auftrat.⁵⁶

Cyclophosphamid:

Cyclophosphamid wird zu den alkylierenden Substanzen gezählt und hat einen festen Platz in der Tumorthherapie. Pharmakologisch gehört das Phosphaoxinan Cyclophosphamid zur Gruppe der Stickstoff-Lost-Verbindungen mit alkylierender Wirkung. Die zytostatische Wirkung wird im Blutkreislauf während seiner Passage durch die Leber aktiviert. Angriffspunkt der zytotoxischen Wirkung von Cyclophosphamid sind Zellen mit einem hohen Gehalt an Aldehyddehydrogenasen. Daher wirkt Cyclophosphamid im Unterschied zu anderen alkylierenden Substanzen weniger toxisch auf Stammzellen und Schleimhäute und weist eine relativ kurze Dauer der Knochenmarktoxizität mit den typischen Blutbildverschiebungen auf.

Beim SLE wird Cyclophosphamid insbesondere zur Therapie einer schweren Lupus-Nephritis oder Proteinurie mit rascher Beeinträchtigung der Nierenfunktion empfohlen.⁴⁵ Dabei ist die intravenöse Gabe mit weniger unerwünschten Langzeiteffekten verbunden als die orale, so dass Cyclophosphamid in oraler Form lediglich Hochrisikopatienten vorbehalten bleiben sollte.⁶¹ Zur Remissionsterhaltung nach Abklingen der Symptome der akuten Nephritis werden Azathioprin oder MMF eingesetzt.^{62,63}

Methotrexat (MTX)

Methotrexat wurde in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zur Therapie der Leukämie entwickelt. Es blockiert irreversibel die Purin Synthese und wirkt somit vornehmlich auf sich teilende Zellen.⁶⁴ Hierüber lassen sich die zum Teil schweren Nebenwirkungen mit Leber- und Nierenschäden, gastrointestinalen Blutungen, Haarausfall usw. ableiten, die vorwiegend bei hoher Dosierung wie z.B. im Einsatz bei der Tumorbehandlung auftreten. Bei der Lupustherapie wird MTX in der Regel niedriger dosiert und weist weniger bzw. mildere Nebenwirkungen auf.

MTX wurde als Folsäureantagonist entwickelt. Über die Hemmung des Enzyms Dihydrofolat Reduktase kommt es zu einer Reduktion des *pools* an „aktiver“ (reduzierter) Folsäure. Diese folsäureantagonisierende Wirkung steht im Verdacht, einige der Nebenwirkungen des Medikaments auszulösen, so dass z.B. von Whittle und Hughes die gleichzeitige Gabe von Folsäure bei der Therapie mit MTX empfohlen wird.⁶⁵ Bei einer Dosierung von unter 15mg pro Woche kann MTX bei SLE über einen

längeren Zeitraum verabreicht werden. Von MTX profitieren besonders SLE-Patienten mit Haut und Gelenkbeteiligungen. Bei schweren Schüben oder bei Versagen von HCQ kann MTX zur Reduzierung der Cortisondosis beitragen.⁶⁶

2.4.3 Neuere Therapieansätze mit selektiven Ansatzpunkten

Mycophenolat mofetil (MMF):

MMF ist eine *Prodrug* der Mycophenolsäure – einem nichtkompetitiven, reversiblen Inhibitor der Inosin-5'-monophosphat Dehydrogenase (IMPDH). Es blockiert auf diesem Wege die Synthese von Guanosin Nukleotiden, die für die DNA und RNA-Synthese benötigt werden.⁶⁷ T- und B- Lymphozyten sind auf diese *de novo* Synthese angewiesen, während die meisten anderen Zellen auf andere *Pathways* der Guanosin-Nukleotide zurückgreifen können.

In Mausmodellen konnte eine von der Dosierung abhängige Wirkung von MMF festgestellt werden.⁶⁸ Während beide verwendeten Dosierungen den Ausbruch von SLE effektiv minderten, unterdrückte lediglich die höhere Dosierung von 100mg/kg/Tag die Autoantikörperproduktion. Die niedrigere Dosierung von 30mg/kg/Tag reduzierte selektiv spezifische IgG2a Antikörperspiegel im Serum, was auf eine selektive Modulierung der TH₁ CD4+ Aktivität schließen lässt.

Da MMF zu einem späteren Zeitpunkt in die Lymphozyten-Proliferation eingreift, als etwa Corticosteroide oder Cyclosporin, sind weniger Nebenwirkungen zu erwarten.⁴² Als unerwünschte Nebenwirkungen sind z.B. Beschwerden des Gastrointestinal Traktes, eine erhöhte Infektionsrate und leichte Leukopenien beschrieben worden.⁶⁹

MMF wurde zunächst zur Therapie der Lupus Nephritis eingesetzt, insbesondere wenn die konventionelle Medikation keinen Erfolg zeigte.⁷⁰ In den letzten Jahren wurde der Anwendungsbereich von MMF jedoch kontinuierlich ausgeweitet und für andere Organbeteiligungen im akuten Schub erprobt: etwa in der Augenheilkunde⁷¹, bei schweren Thrombopenien,^{72,73} bei Kindern und Jugendlichen mit frühem Krankheitsbeginn oder für Hauterkrankungen.⁷⁴

Mittlerweile kommt MMF zudem nicht mehr nur für die aktive, klinisch auffällige Phase – für einen „Lupusschub“ - in Frage, sondern auch als Therapeutikum zur Vermeidung eines Aufflackerns der Erkrankung bei Patienten, bei denen lediglich

serologisch ein Anstieg der Immunaktivität zu beobachten ist, die jedoch ansonsten klinisch unauffällig sind. In einigen klinischen Studien zeigte sich MMF gleichwertig zu konventionellen Therapieansätzen, und wies ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf.^{42,75} Für die Behandlung der Lupusnephritis schnitt MMF außerdem hinsichtlich Lebensqualität und Kosteneffektivität günstiger ab als eine Intervalltherapie mit Cyclophosphamid.⁷⁶

Dennoch ist die Studienlage für den genauen Umgang mit MMF, seiner Dosierung und seinem Anwendungsspektrum⁷⁷ noch immer unzureichend und ist in evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen für den deutschsprachigen Raum noch nicht für die Therapie der Lupusnephritis aufgenommen worden.⁷⁸

Rituximab (RTX):

In der vorliegenden Studie ist Rituximab nicht erfasst worden. Als vielversprechendes selektiv auf die B-Zellen wirkendes Medikament soll es jedoch an dieser Stelle kurz vorgestellt werden. RTX ist ein monoklonaler anti-CD20 Antikörper. Beim CD20 handelt es sich um ein Phosphoprotein, das auf fast allen B-Zellen exprimiert wird, aber nicht an Plasma-Zellen.⁷⁹ RTX kann daher selektiv an bestimmte B-Zellen binden und ihre Aktivität reduzieren, ohne die gesamte Immunabwehr lahmzulegen oder andere Körperzellen zu schädigen. RTX ist bereits zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Da für die immunologische Erscheinung des SLE ebenfalls B-Zellen eine dominante Rolle spielen, erscheint RTX auch für SLE geeignet. Bislang sind die Erfahrungen mit RTX noch nicht ausreichend, um konkrete Empfehlungen bei der Therapie mit SLE auszusprechen.⁸⁰ Insbesondere da trotz des selektiven Ansatzpunktes, ein erhöhtes Infektionsrisiko unter der Therapie festzustellen ist.⁸¹

3 Methode

3.1 Forschungsgegenstand und Methode allgemein

Die Daten der vorliegenden Arbeit entstammen einer Langzeiterhebung zwischen 2001 und 2005, die in Zusammenarbeit des Rheumazentrums Düsseldorf mit der Selbsthilfegemeinschaft Lupus Erythematodes durchgeführt wurde und gemeinhin als LULA-Studie abgekürzt wird. Die Laufzeit der LULA-Langzeitstudie war zunächst bis 2005 vorgesehen und ist bis vorerst 2010 verlängert worden. Um Erkenntnisse aus der ersten Projektphase bis 2005 und den Langzeit-Variablen ziehen zu können, wurde der Datensatz für den ersten 5-Jahres-Zeitraum geschlossen und zur Auswertung freigegeben.

Gesammelt wurden die Daten mit Unterstützung der Selbsthilfegemeinschaft Lupus Erythematodes. Jedes Jahr wurde zusammen mit der Mitgliederzeitschrift ein Fragebogen verschickt, von den Mitgliedern ausgefüllt und dem Rheumazentrum zugesandt. Um die Teilnahme zu erhöhen und die *dropout*-Rate zu verringern, war es der Selbsthilfegruppe möglich, die Patienten über die Studien- und Mitgliedsnummern persönlich zur Teilnahme aufzurufen oder zu erinnern. Die Befragung war insofern anonym, dass der Selbsthilfegruppe lediglich die Mitgliedsnummern bzw. Studiennummern vorlagen, aber nicht die erhobenen Daten. Dem Rheumazentrum Düsseldorf wiederum, das die Auswertung und das Datenmanagement leistete, lagen die Studienergebnisse lediglich in pseudonymisierter Form vor.

Insgesamt sind rund 3000 Patienten in der Selbsthilfegemeinschaft organisiert. Die freiwillige Teilnahme war mit 1731 eingesandten Fragebögen an einzelnen Befragungszeitpunkten hoch. 317 Patienten haben an allen 5 Befragungen von 2001 bis 2005 teilgenommen. Anhand dieser Patientengruppe – etwa 20% der Gesamtstichprobe – ist es möglich, eine Längsschnittanalyse durchzuführen und Veränderungen in Therapie- bzw. *outcome*-Variablen zu ermitteln.

Die Befragungsthemen teilten sich auf in kontinuierlich erhobene Daten und einen Teil mit variablen Themen, die bislang z.B. das Rauchverhalten, Schwangerschaft und Komplikationen, Berentung und andere spezielle Problembereiche für Patienten mit Lupus erythematodes betrafen. Die soziodemographischen Daten wurden insbesondere zum ersten Erhebungszeitpunkt im Jahr 2001 erhoben. Im Jahre 2005 wurde ein Fokus

auf die subjektive Krankheitsaktivität und das Arterioskleroserisiko gelegt. Als Erhebungsinstrument der Krankheitsaktivität wurde das Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) gewählt, das patientenbasiert ausgefüllt werden kann und sich daher gut für eine postalische Befragung eignet.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf den kontinuierlich erhobenen Daten. Hierzu zählte die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mit dem international verbreiteten SF-12 gemessen wurde. Dieses Erfassungsinstrument gibt über die körperliche und mentale Lebensqualität der LULA-Teilnehmerinnen Auskunft. Die jeweils aktuelle lupusspezifische Medikation wurde ebenfalls in jedem Jahr abgefragt und in die Analyse einbezogen. Zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die mentale und körperliche Lebensqualität wird neben den soziodemographischen Variablen auch der in 2005 erfasste SLAQ als Indikator für die Krankheitsaktivität berücksichtigt. Die Ergebnisse des Questionnaires werden aus diesem Grunde ebenfalls vorgestellt.

3.2 Die erhobenen Skalen und Parameter

3.2.1 Der SLAQ – ein patientenbasiertes Erhebungsinstrument für die Krankheitsaktivität bei SLE

Der SLAQ ist ein aus dem SLAM entwickeltes validiertes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Lupus erythematoses.^{82,83} Während der SLAM ärztlichbasiert ausgefüllt wird, kann der SLAQ vom Patienten selbst beantwortet werden und ist daher für postalische Befragungen geeignet (s. Anhang Abb.1).

Beim SLAQ wird zunächst global nach Vorhandensein und Stärke der Lupusaktivität der letzten drei Monate gefragt (SLAQ Item 1). Darauf folgen Fragen zu 24 lupusspezifischen Krankheitssymptomen (SLAQ24): Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Fieber, Hautulzerationen und -rötungen, Photosensitivität, Vaskulitis, Alopezie, Lymphadenopathie, Dyspnoe, Brustschmerzen, Raynauds Phänomen, Bauchschmerzen, Parästhesien, Krämpfe, Schlaganfall, Gedächtnisschwäche, Depressionen, Kopfschmerzen, Myalgien, Muskelschwäche, Arthralgien und Gelenkschwellung. Die 24 Items werden in einem einzelnen numerischen Score abgebildet. In diesen Score fließt die Schwere des Symptoms und die Gesamtzahl der Symptome unterschiedlicher

Ausprägung ein. Bei der Bildung des Summenscores werden die einzelnen Symptome in vorgegebener Weise gewichtet.⁸²

Abschließend werden die Patienten im SLAQ Item 26 gebeten, die Krankheitsaktivität der letzten 3 Monate auf einer Skala von 0-10 zu bewerten mit den Extremwerten 0=keine Aktivität und 10=maximale Aktivität.

3.2.2 Der SF-12 – subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der SF-12 (s. Anhang Abb.2) ist eine Kurzfassung des SF-36⁸⁴, der wiederum in verdichteter Form aus der Medical Outcome Study (MOS)⁸⁵ entwickelt wurde. Als krankheitsübergreifende Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfreuen sich die beiden Kurzfassungen gerade wegen ihrer Prägnanz, hohen Validität und hohen Akzeptanz bei Patienten und Studienärzten⁸⁶ einer großen Beliebtheit und wurden in viele Sprachen übersetzt.⁸⁷ Insbesondere Bullinger und Kirchberger sind für die Validierung und Einführung des SF-36 und des SF-12 in den deutschen Sprachraum zu nennen.^{88,89}

Wie auch im SF-36 werden im SF-12 verschiedene Aspekte des Wohlbefindens abgefragt, die sich den Bereichen körperliche- und psychische Gesundheit zuordnen lassen:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden.

Bei Untersuchungen zur Qualität und Verlässlichkeit des SF-36 stellte sich heraus, dass allein der körperliche und psychische Score 80-85% der Varianz beim SF-36 erklären.⁹⁰

Dies gab den Ausschlag für eine weitere Itemreduktion im SF-12. Reliabilitäts- und Validitätsprüfungen,^{91,92} die auch für das deutsche Erhebungsinstrument durchgeführt wurden,⁹³ konnten zeigen, dass die Verknappung im SF-12 nur mit geringen Informationseinbußen insbesondere auf Seiten der Reliabilität verbunden waren und vergleichbare Ergebnisse mit beiden Instrumenten erzielt wurden.⁹⁴ Allerdings wird beim SF-12 empfohlen, keine Aufspaltung der Ergebnisse in die einzelnen Komponenten der Skala vorzunehmen, da einige Komponenten nur durch eine einzige Frage abgebildet sind. Daher wird beim SF-12 in der Regel nur mit einem Gesamtscore für die körperliche Summenskala (KSK) und einem für die psychische Summenskala (PSK) gearbeitet.⁹⁵ Sowohl der SF-36 als auch der SF-12 wurden bereits für Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis angewendet und erzielten gleichermaßen eine gute Validität.^{96,97} Auch bei Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten mit Lupus erythematodes sind beide Skalen bereits vielfach zum Einsatz gekommen.^{36,98,99}

In der LULA-Studie schließlich wurde der knappe SF-12 favorisiert, weil er gerade wegen seiner Prägnanz und Kürze eine besonders gute Annahme durch die Patienten erwarten ließ.^{86,100}

Ein weiterer Vorteil des SF-12 gegenüber anderen Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist seine große weltweite Verbreitung. Er ist bereits in zahlreichen ethnischen Gruppen angewendet worden¹⁰¹ und macht Vergleiche mit diesen Studienergebnissen möglich.¹⁰² Darüber hinaus sind Vergleiche mit der Durchschnittsbevölkerung oder gesunden Kohorten möglich. Dies wird über eine Eichung der Summenscores erreicht: Ein Score von 50 entspricht dem Durchschnittswert einer bevölkerungsbasierten Stichprobe.

Fünf Punkte Unterschied in einer Verlaufserfassung bedeuten klinisch relevante Veränderungen.^{84,103}

Einige Elemente des SF-36 waren in allen Fragebögen der LULA-Studie im ersten Untersuchungszeitraum von 2001 bis 2005 enthalten. Hierzu zählen die beiden 11-stufigen Skalen, die das Ausmaß von Schmerzen und die Einschränkungen durch die Erkrankung im Alltag abfragen. Der Score 0 steht für die Abwesenheit von Schmerzen bzw. Einschränkungen, der Score 10 ist für extrem hohe Schmerzen bzw. Einschränkungen vorgesehen. Zur Absicherung der Ergebnisse des SF-12, der von 2003

bis 2005 abgefragt wurde, wurde die Lebensqualität in den ersten beiden Erhebungsjahren durch die Befunde der Schmerz- und Einschränkungsangaben abgebildet.

3.2.3 *Medikation*

Die Medikation zählte zu den kontinuierlich erhobenen Parametern. In jedem Jahr wurde den Patienten eine Liste mit den häufigsten lupusspezifischen Medikamenten mit einer Option zum Ankreuzen der zutreffenden Therapieform vorlegt. Dosierungen wurden zunächst nicht abgefragt, sondern nur die Ausprägungen „vorhanden“, nicht vorhanden“ zugelassen. Im Jahre 2003 wurde die Ankreuzoption für Cortisol aufgeteilt in eine Dosierung über 7,5 mg Cortisol und eine Dosierung unterhalb. Um einen Vergleich mit den Vorjahren vornehmen zu können, wurde die Cortisolvariable in dieser Untersuchung lediglich in der Ausprägung „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ untersucht.

3.2.4 *Soziodemographische Merkmale und anamnestische Angaben*

Berücksichtigt wurden die 2001 erhobenen soziodemographischen Merkmale der LULA-Patienten. Hierzu zählten neben Alter und Geschlecht auch Familienstand, Schulabschluss und Ausbildung. Zur Beschreibung der Krankheitsgeschichte wurden das Alter bei Ersterkrankung, die Krankheitsdauer, Vor- und Begleiterkrankungen, Berentungen und die Familienanamnese erfasst.

3.3 *Statistik*

3.3.1 *Allgemeines*

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS for Mac Version 16.0 durchgeführt. Für intervallskalierte Variablen wurden Mittelwerte, für ordinalskalierte Items der Median dargestellt. Wenn der Mittelwert ordinalskalierter Variablen die zentrale Tendenz gut wiederzugeben vermochte (z.B. bei Skalenausprägungen von 0-10) wurde dieser ergänzend angefügt.

3.3.2 Stichprobenvergleiche

Um Selektionseffekte abschätzen zu können, wurde die Teilstichprobe derjenigen Patienten, die an allen 5 Erhebungszeitpunkten teilgenommen hatte mit der Gesamtstichprobe verglichen.

Dabei wurden metrische Daten, wie das Alter oder die Krankheitsdauer, mit dem T-Test, ordinalskalierte Daten, wie Familienstand oder Ausbildung mit dem nichtparametrischen Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht.

Nominalskalierte Daten wie das Geschlecht, wurden mit dem χ^2 -Test verglichen (s. Tabelle 1).

Innerhalb der Teilgruppe der 317 Patienten, die an allen 5 Erhebungszeitpunkten teilgenommen hatten, wurde eine Untersuchung der verschiedenen Ergebnisse im zeitlichen Verlauf als verbundene Stichprobe vorgenommen. Es wurden sowohl Veränderungen zwischen den einzelnen Jahren untersucht, als auch die Verläufe über alle 5 Jahre analysiert:

Der Wilcoxon Test kam im direkten Jahresvergleich bei ordinalskalierten Daten wie etwa der Schmerzsymptomatik zur Anwendung. Mit dem Test nach Friedman wurden schließlich Unterschiede innerhalb der 5 Jahre auf ihre Signifikanz überprüft.

Bei intervallskalierten Daten kam im direkten Jahresvergleich der T-Test zum Einsatz, eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (GLM) schließlich als Signifikanztest über alle 5 Jahre.

Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen wurden über eine Korrelation – nach Spearman für nichtparametrische Daten, nach Pearson für metrische Daten – ermittelt.

Eine Übersicht bietet die folgende Tabelle 1.

Tab.1. Methoden: Stichprobenvergleiche

	Nominalskalierte Daten	Ordinalskalierte Daten	Metrische Daten
Unverbundene Stichproben - Teilgruppenvergleiche	X ² -Test	Mann-Whitney Test ANOVA	T-Test ANOVA
Verbundene Stichproben - Paarvergleiche		Wilcoxon Test	
Verbundene Stichproben - über 5 Jahre.		Friedemann-Test	Varianzanalyse mit Messwiederholung (GLM)
Korrelationen	Spearman	Spearman	Pearson

3.3.3 Regressionsanalysen

Binär logistische Regressionsanalysen wurden zur Analyse dichotomer abhängiger Variablen durchgeführt. Dabei wurde der Wald-Test gewählt. Hierbei werden die im Modell adjustierten Variablen schrittweise (vorwärts) aus dem Modell ausgeschlossen, wenn sie nicht signifikant sind. Um die Aussagekraft der Regressionsanalyse zu verbessern, wurden nach Möglichkeit zunächst Korrelationsanalysen oder Gruppenvergleiche mit der Zielvariable durchgeführt. Anschließend gingen nur Variablen in das Modell ein, die signifikant mit der Zielvariable korrelierten oder im Gruppenvergleich (Kreuztabelle) mit der dichotomisierten Zielvariable signifikant unterschiedlich waren.

Einflussfaktoren auf metrische abhängige Variablen wurden mit der multiplen linearen Regression ermittelt. Als Verfahren wurde die schrittweise Einbeziehung von unabhängigen Variablen gewählt. Die Regressionskoeffizienten werden für das engültige Modell aufgelistet und R^2 zur Zusammenfassung des Modells aufgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der untersuchten Teilstichprobe

317 Patienten haben über fünf Jahre an allen Erhebungszeitpunkten zwischen 2001 und 2005 teilgenommen und die Fragen zur körperbezogenen Lebensqualität beantwortet. Diese Gruppe stellt die primäre Zielgruppe der Untersuchung dar – sie wird im Folgenden als Teilstichprobe bezeichnet. Beziehen sich die Daten auf die Gesamtzahl der 1731 Patienten, die an einem der 5 Befragungszeitpunkte einen Fragebogen eingereicht hat, so ist von der Gesamtstichprobe die Rede.

Die Responserate für die Gesamtstichprobe lag mit rund 61% im mittleren Bereich von postalischen Befragungen. Fast zwei Fünftel aller Angesprochenen hat demnach nicht an der Umfrage teilgenommen. Dass es bei der Umfrage zu Selektionseffekten kam, ist weder zu beweisen noch auszuschließen. Bei einer chronischen und schweren Erkrankung wie dem Lupus erythematoses sind eventuell gerade die von ihrer Erkrankung stärker beeinträchtigten Patienten nicht in der Umfrage enthalten. Ferner könnte ein leichter Mittelschichtsbias vorliegen, wobei davon auszugehen ist, dass die Motivation zur Organisation in einer Selbsthilfegruppe ohnehin in der bildungsorientierten Mittelschicht am größten ist.^I Zur statistischen Repräsentativität für alle vom systemischen Lupus erythematoses betroffenen Menschen der deutschen Bevölkerung kann daher keine gültige Aussage gemacht werden.

Eine genauere Analyse der vermuteten Selektionseffekte ist nicht möglich, da als einzige Information über die Gesamtzahl der Selbsthilfegruppenmitglieder lediglich das Geschlecht bekannt ist. So sind unter den insgesamt 2.827 Personen, die in der Selbsthilfegruppe organisiert sind, knapp über 92% weiblich.^{II} Die Gesamtstichprobe der 1731 Studienteilnehmer ist mit 92,9% Frauenanteil zweifelsohne bezüglich der Geschlechtsvariable repräsentativ für die Gesamtgruppe der Mitglieder der Selbsthilfegemeinschaft.^{III}

Zur Überprüfung der Unterschiede zwischen der Teilstichprobe und Gesamtstichprobe wurden Signifikanztests vorgenommen.

I Nach Ergebnissen einer Studie von A. Trojan steigt die Bereitschaft zur Mitgliedschaft in Verbänden mit dem Alter, der sozialen Schicht und der eigenen Betroffenheit.¹⁰⁴

II Die Selbsthilfegruppe zählt insgesamt 2827 Mitglieder, 2603 davon sind Frauen, 212 Männer, bei 12 Personen ist das Geschlecht unbekannt.

III Von den 1731 Personen der Gesamtstichprobe sind 1106 weiblich und 85 männlich, für 540 Personen lag keine Geschlechtsangabe vor. Der Frauenanteil liegt bei 92,9 gültigen Prozent.

Im Folgenden sollen zunächst die soziodemographischen Merkmale und die Krankengeschichte der Teilstichprobe vorgestellt werden. Im Anschluss erfolgt eine deskriptive Beschreibung der Zielvariablen Lebensqualität und Medikation. In einem nächsten Schritt werden die Verläufe über die Zeit aufgeführt. Abschließend werden Zusammenhänge zwischen den Zielvariablen aufgedeckt.

4.1.1 Baseline Charakteristika: Soziodemographische Angaben

In diesem ersten Ergebnisteil werden zunächst die Patientenmerkmale zu Beginn der Studie vorgestellt, dazu zählen unveränderliche Variablen wie Geburtsjahr (bzw. daraus errechnet das Alter bei Studienbeginn) und Geschlecht. Ferner sind Angaben zum Bildungsstand, der familiären und beruflichen Situation aufgeführt. Die Krankengeschichte ist mit Daten zur Erkrankungsdauer, dem Alter bei Erstdiagnose und Vorhandensein von Begleit- und Vorerkrankungen abgebildet.

Im Jahr 2001 wurde im *baseline*-Erhebungsfragebogen ein erster Schwerpunkt auf soziodemographische Angaben gelegt. Zum Studienbeginn waren die Teilnehmerinnen im Schnitt etwa 45 Jahre alt, 94,3% waren weiblich und über $\frac{3}{4}$ verheiratet oder in fester Partnerschaft. Das Alter der Gesamtstichprobe unterscheidet sich nicht signifikant von der Teilstichprobe der Teilnehmerinnen, die an allen 5 Befragungszeitpunkten einen Fragebogen eingesandt hatten (T-Test für unverbundene Stichproben). Auffallend ist ein hoher Prozentsatz von etwa 30% in der Gesamtstichprobe, der die Frage nach dem Geschlecht nicht beantwortet hat.

Tab.2. *Soziodemographische Merkmale*

Soziodemographie 1	MW	SD	Min	Max
Alter bei Studienbeginn	45,66	12,21	11	77
Soziodemographie 2	Anzahl	Insgesamt (n)	%	
Geschlecht weiblich	299	317	94,3	
Verheiratet oder in fester Partnerschaft	234	301	77,7	
Allein im Haushalt	56	317	17,7	
Kind im Haushalt	107	317	33,8	
Rente (EU-, Altersrente; etc.)	123	317	38,8	
vorzeitige Berentung wg. SLE	87	317	27,4	
vorzeitig wg. and. Erkrankung berentet	21	317	6,6	

Der hohe Frauenanteil in der untersuchten Teilstichprobe entsprach den Erwartungen für Patienten mit systemischem Lupus erythematodes. Nach der Datenlage der UK General Practice Research Database (GPRD), in der etwa 5% der britischen Bevölkerung erfasst sind, ist von einer Geschlechterverteilung bei der Inzidenz des systemischen Lupus erythematodes von etwa 5:1 auszugehen.³ Andere Studien berichten hinsichtlich der Prävalenz von einem Verhältnis von 9:1, was dem in der LULA-Studie beobachteten Verhältnis näher kommt.¹⁰⁵

Die Kombination der schulischen Bildung und der beruflichen Ausbildung kann mit dem Bildungsindex nach Jöckel¹⁰⁶ dargestellt werden. Hierbei werden der Ausbildung und den schulischen Abschlüssen Punktwerte zugeteilt, die folgenderweise verteilt sind:

Tab.3. *Bildungsindex nach Jöckel*

Abschluss der berufl. Ausbildung	Abschluss der schulischen Bildung				
	ohne Abschl.	9. Klasse	10. Klasse	12. Klasse Gymnasium	Abitur
kein Abschluss	1	2	3	5	6
schulisch/betrieblich	3	3	4	5	6
Fachschule	-	4	5	6	6
Fachhochschule	-	-	7	7	7
Universität	-	-	8	8	8

Hohe Punktwerte stehen für einen hohen, niedrige für einen niedrigen Bildungsstatus. Acht Punkte - der Höchstwert - werden für einen Universitätsabschluss vergeben. Das Abitur alleine wird auch ohne weitere Ausbildung mit sechs Punkten versehen. Drei Punkte können entweder über einen Realschulabschluss ohne weitere Ausbildung oder einen Hauptschulabschluss mit Gesellenbrief erreicht werden.

Die Verteilung des Bildungsindex nach Jöckel für die LULA-Teilstichprobe ist in Tabelle 4 aufgeführt:

Tab.4. Verteilung des Bildungsindex in der LULA-Teilstichprobe

Bildungsindexpunkt e	Anzahl	%	Alter bei Erstdiagnose MW (SD)
1	2	0,7	12,5 (0,71)
2	10	3,3	37,8 (11,61)
3	68	22,4	37,72 (12,85)
4	78	25,7	31,53 (10,4)
5	37	12,2	42,11 (12,97)
6	47	15,5	32,96 (12,56)
7	20	6,6	36,9 (13,58)
8	42	13,8	34,4 (11,78)
Gesamt	304	100,0	35,25 (12,56)

Bei den Befragten ohne Abschluss (Skalenwert 1 in Tab. 4) ist zu berücksichtigen, dass es sich bei diesen Personen um junge Menschen handelt, die sich noch in der schulischen Ausbildung befinden können. Insgesamt ist die Rate der Fachhochschul- und Hochschulabsolventen der Lula-Teilstichprobe mit dem Bundesdurchschnitt vergleichbar. Die Quote lag im Jahr 2003 im Landesdurchschnitt bei 19,5%,^{IV} in der LULA-Teilstichprobe bei 20,4%. Demgegenüber erreichen nur 17,7% in der Gesamtstichprobe einen Bildungsscore von sieben oder acht, was für leichte Selektionseffekte spricht, die durch die kontinuierliche Beteiligung der Teilnehmerinnen mit höherer formeller Bildung entstanden ist. Der Unterschied ist jedoch auf 5%-Niveau nicht signifikant.

Die Erwerbslosigkeit durch Berentung, Arbeitslosigkeit oder aus anderen Gründen ist bei SLE recht hoch.¹⁰⁷ In einer aktuellen niederländischen Studie lag der Anteil der

^{IV} Angaben des BMBF, z.B. unter <http://www.bmbf.de/de/2994.php> (24.05.08)

Patienten ohne Beschäftigung bei 59%.¹⁰⁸ Ein ganz ähnliches Bild ist mit 55,2% auch in der untersuchten Teilstichprobe der LULA-Studie zu finden.^v Nur 33,8% sind entweder teilzeit oder vollzeit beschäftigt, weitere 3,5% befinden sich in Ausbildung. 5,7% haben eine Arbeitsstelle, sind jedoch krankgeschrieben (s. Anhang Tab.1). Es ist anzunehmen, dass die Krankheitsepisoden eine berufliche Kontinuität erschweren und Organschädigungen zu langfristigen Berentungen führen. Eine Berentung durch SLE traf auf 27,5% der Fälle zu bei insgesamt 38,8% Beziehern einer Alters- oder EU-Rente. Angesichts der Tatsache, dass in der Lula-Stichprobe über die Hälfte aller Befragten bis zum Alter von 30 Jahren und fast 20% bis zum 20. Lebensjahr an SLE erkrankten, ist denkbar, dass der Lupus erythematodes bereits die schulische und frühe berufliche Karriere unterbrechen oder behindern kann.

4.1.2 Baseline Charakteristika: Krankengeschichte

Die Patienten der LULA-Teilstichprobe sind zu Beginn der Studie im Schnitt seit neuneinhalb Jahren an Lupus erythematodes erkrankt. Das Maximum lag bei einer Krankheitsdauer von 40 Jahren, das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose bei 35,65 Jahren. Im Kindesalter erkrankten fünf Personen (4,4%), die jüngste mit 10 Jahren. Das höchste Ersterkrankungsalter lag bei 71 Jahren.

Tab.5. Krankengeschichte

	MW	SD	Minimum	Maximum
Krankheitsdauer (Jahre)	9,58 MW	7,81	< 1 Jahr	40 Jahre
Alter bei Erstdiagnose	35,65	12,71	10	71

Rund 80% der Studienteilnehmerinnen der Teilstichprobe haben im Alter zwischen 12 und 50 Jahren, dem ungefähren Zeitraum zwischen Menarche und Menopause, von der Diagnose des SLE erfahren. Diese Zahl deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien.¹⁰⁹

Über Lupusfälle bei Verwandten ersten Grades berichten 9,5% der Befragten.

^v Unterschiede zur Gesamtstichprobe auf 5%-Niveau nicht signifikant; Mann-Whitney-Test: nichtparametrischer Test für unverbundene Stichproben.

4.1.3 Begleiterkrankungen

Beim systemischen Lupus erythematodes können praktisch alle Organsysteme in Mitleidenschaft gezogen werden und dauerhafte Schädigungen davontragen, die auch nach Abklingen eines akuten Schubes zurück bleiben. In jedem Jahr wurde den Studienteilnehmerinnen eine Liste von Erkrankungen vorgelegt und gefragt, ob die Diagnose der aufgelisteten Krankheiten bei den Patienten in der Vergangenheit bzw. im jeweiligen Untersuchungsjahr neu gestellt worden war. Dabei wurde nicht zwischen Komorbidität und Krankheitsausprägung unterschieden: Gelistet waren sowohl Erkrankungen, die bei SLE als Organmanifestationen auftreten können (z.B. ein Nierenschaden) als auch Begleiterkrankungen und Nebenerscheinungen durch die Therapie (z.B. Osteoporose bei langjähriger Cortisoneinnahme). Diese Zusammenfassung von Begleiterkrankungen und Organbeteiligungen ist bei einem postalisch versendeten Fragebogen leichter durchzuführen, zumal eine fehlerhafte Zuordnung durch die Befragten möglich wäre.¹¹⁰

Insgesamt sind Organbeteiligungen und Begleiterkrankungen in der untersuchten Teilstichprobe sehr häufig. Nur 11,5% hatten im Jahr 2004 keine Begleiterkrankung, 64% hatten 2 und mehr Begleiterkrankungen. (s. Anhang Tab. 2). In Tabelle 6 sind die häufigsten Einzelnennungen aufgeführt.

Tab.6. Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen im Jahr 2001 und 2004

Begleiterkrankungen (Fälle kumulativ)	2001			2004		
	Anzahl	Insgesamt(n)	%	Anzahl	Insgesamt(n)	%
Hypertonus (jemals)	89	291	30,6	131	314	41,7
Fettstoffwechselstörung	46	261	17,6	101	314	32,2
Thrombose	57	279	19,9	59	314	18,8
Arthrose	77	280	27,5	117	314	37,3
Vernarbende Hauterkr.	61	287	21,9	64	314	20,4
Psychische Erkrankungen	72	287	25,8	79	314	25,2
Osteoporose	80	286	27,9	99	314	31,5
Chron. GIT-Erkrankungen	51	268	19,0	61	314	19,4
Chron. Atemwegserkr.	60	281	21,4	71	314	22,6
Chron. Nierenschaden	60	289	20,8	72	314	22,9
Chron. Leberschaden	24	278	8,6	21	314	6,7

Zwischen 2001 und 2004 ist die Anzahl fast aller in Tabelle 6 aufgelisteten Begleiterkrankungen angestiegen. Den höchsten Zuwachs gab es beim Hypertonus, der Fettstoffwechselstörung und bei der Arthrose.

Die Gesamtzahl der in 2005 genannten Begleiterkrankungen ist nicht aufgeführt, da in jenem Jahr lediglich die neu diagnostizierten Erkrankungen abgefragt wurden. Eine Berechnung der Gesamtzahl für 2005 ist aus der Variable der Neuerkrankungen in 2005 (s. Anhang Tab.3) und den Vorerkrankungen aus dem Jahre 2004 möglich. Doch kam es bei den Befragten möglicherweise zu Verwechslungen mit Erkrankungen, die in den Vorjahren bereits diagnostiziert wurden, da einige Überlappungen festzustellen sind.^{VI}

Bluthochdruck ist mit rund 30% (2001) bzw. über 40% (2004) die häufigste Begleiterkrankung der Befragten. Zusammen mit dem Anstieg der Fettstoffwechselstörung im Laufe der 4 Beobachtungsjahre ergibt sich eine brisante Kombination für ein erhöhtes Arteriosklerosisrisiko.³⁹ Immerhin 58 Befragte (18,5%) wiesen im Jahr 2004 diese Doppelgefährdung durch Bluthochdruck und eine Fettstoffwechselstörung auf (s. Anhang Tab. 4). Die Thrombose als mögliche Folgeerkrankung ist bei jedem fünften LULA-Patienten vertreten.^{VII} Das Risiko für

^{VI} von den genannten 7 Tumorneuerkrankungen bestanden 4 Tumorerkrankungen bereits im Jahr zuvor. Es könnte sich um andere Tumorerkrankungen handeln oder um eine missverständliche Auffassung der Frage.

^{VII} unklar ist ob und wie häufig sich hinter diesen Zahlen als Ursache ein Antiphospholipidsyndrom verbirgt.

weitere Folgeerkrankungen einer Arteriosklerose wie Herzinfarkt oder Schlaganfall ist in dieser Gruppe besonders hoch. Diese Begleiterkrankungen sind in der LULA-Teilstichprobe jedoch recht selten. Im Jahr 2004 berichteten 11 Patienten von einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (2001 waren es 7 von 282), 19 von einem Apoplex (2001 waren es 13 von 282), und 28 haben bereits einen PAVK-Verschluss erlitten (s. Anhang Tab. 5).

Um die Zusammenhänge von Hypertonie und Begleiterkrankungen genauer zu untersuchen, wurden alle Vorerkrankungen, die bis zum Jahr 2004 vorlagen, in ein binär logistisches Regressionsmodell (Wald) einbezogen mit der Hypertonie als abhängige Variable (B, SE, s. Anhang Tab. 6). Das Ergebnis bestätigt auch für die LULA-Stichprobe alle bekannten Risikofaktoren. Folgende Variablen verblieben im Gesamtmodell:

- Nierenerkrankung – OR: 5,07
- Apoplex in der Vorgeschichte – OR: 3,18
- Fettstoffwechselstörungen – OR: 2,36
- BMI – OR: 1,09

Das Odds-Ratio (OR) beschreibt die jeweilige Chance bei Vorliegen bestimmter Begleitumstände, mit der das Ereignis Hypertonie eher eintritt, als bei Nichtvorliegen dieser Umstände. Patienten der LULA-Teilstichprobe mit Nierenschädigung haben also ein fünfmal erhöhtes Risiko, ebenfalls eine Hypertonie zu haben. Aussagen zur Kausalität können hiermit natürlich nicht gemacht werden. Dieses Modell erklärt ferner 25% der Varianz (Nagelkerkes $R^2=0,25$). Das Ergebnis im Rahmen der vorliegenden Untersuchung kann jedoch als Anhaltspunkt dafür gewertet werden, dass die Daten der LULA-Studie den aktuellen Forschungsergebnissen zur Hypertonie und den bekannten Risikofaktoren nicht widersprechen.

Der Anteil der Patienten mit einer Nierenschädigung ist mit 20,6% hoch. Da die Nierenbeteiligung bei SLE mit einer besonders hohen Mortalitätsrate einher geht, sind Einflussfaktoren für einen chronischen Nierenschaden von hohem Interesse.

Begünstigen womöglich Begleiterkrankungen wie Diabetes in der LULA-Stichprobe die Entstehung einer Nierenschädigung? Zur Klärung dieser Frage wurden die neu aufgetretenen Begleiterkrankungen des Jahres 2005 in ein binär logistisches

Regressionsmodell einbezogen (Wald) mit den neu aufgetretenen Nierenerkrankungen als abhängige Variable (B, SE, s. Anhang Tab.7).

Der stärkste Prädiktor für eine neu diagnostizierte chronische Nierenerkrankung war eine ebenfalls neu aufgetretene Hypertonie. Eine Hypertonie erhöhte das Risiko für eine Nierenerkrankung um das 35,5 Fache (Odds-Ratio). Im Modell verblieb außerdem der Diabetes als Begleiterkrankung. Die Neudiagnose eines Diabetes erhöhte das Risiko für eine chronische Nierenbeteiligung um den Faktor 25,6 (Odds-Ratio). Die Fibromyalgie hat im Modell einen geringeren Einfluss auf die Nierenbeteiligung: Das Odds Ratio liegt bei 9,7. Das gesamte Modell wird zu 35,5 % (Nagelkerkes R^2) erklärt.^{vgl.111}

Übersicht über die Einflussfaktoren auf eine neu diagnostizierte chronische Nierenerkrankung im Jahr 2005:

- neu diagnostizierte Hypertonie OR 31,5
- neu diagnostizierter Diabetes OR 25,6
- neu diagnostizierte Fibromyalgie OR 9,7

In einem weiteren Modell wurden bereits bekannte Vorerkrankungen aus dem Jahr 2004 ebenfalls einer binär logistischen Regression nach Wald unterzogen mit einer bekannten Nierenerkrankung als abhängige Variable (B, SE s. Anhang Tab.8): Eine gleichzeitig vorliegende Hypertonie erhöhte das Risiko für eine Nierenerkrankung um das 5-fache. Im Modell verblieb außerdem eine bestehende Osteoporose. Diese war mit einem 2,9-fach erhöhten Risiko für eine Nierenerkrankung verbunden.

Übersicht über Einflussfaktoren auf eine im Jahr 2004 bereits bekannte Nierenerkrankung:

- Hypertonie OR 5,2
- Osteoporose OR 2,9

Die häufigsten Organbeteiligungen bei SLE betreffen die Gelenke und Haut. Arthrose und Hautbeteiligungen sind auch in der LULA-Teilstichprobe zahlenmäßig stark vertreten.³³ Auch wenn nicht klar zwischen Organschädigung durch SLE und anderen Ursachen unterschieden wird, ist anzunehmen, dass die hohe Prävalenz der Arthrose in der untersuchten Stichprobe im Zusammenhang mit SLE zu sehen ist. Die Prävalenz der Arthrose hat im Zeitraum von drei Jahren in der LULA-Teilstichprobe zahlenmäßig

stark zugenommen, während die vernarbenden Hauterscheinungen prozentual leicht abgenommen haben. Mit rund 25% auffällig häufig sind psychische Erkrankungen, die ebenfalls im Zusammenhang mit SLE auftreten können.^{VII}

Diabetes war selten und wurde nur bei 13 Personen von 282 (4,6%) als vorhanden angegeben; Tumore waren bei 14 Personen von 285 (4,9%) bekannt.

^{VII} Um welche psychischen Erkrankungen es sich in der LULA-Studie handelt ist nicht differenziert erfasst worden und damit nicht bekannt. Affektive Störungen und Angststörungen haben Nery et al. zufolge die höchste Verbreitung bei Patienten mit Lupus erythematoses.¹¹²

4.2 Die LULA-Teilnehmerinnen aus subjektiver Sicht

4.2.1 Subjektive körperbezogene Lebensqualität: Der SF-12

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich in den letzten Jahren zu einem Standard *outcome*-Parameter in medizinischen Studien etabliert, um neben den klinischen Kenndaten Aussagen über die subjektive Perspektive des Patienten machen zu können. Erst eine fühlbare Verbesserung der gesundheitlichen Lage der Patienten wird von den Betroffenen als positiv gewertet. Nebenwirkungen und der gefühlte Nutzen werden bei der Beurteilung der eigenen Therapie gegeneinander abgewogen. Letztlich wird aus der Nutzen-Schadenabwägung die Entscheidung zur Einhaltung der ärztlich vorgeschlagenen Therapie abgeleitet.^{VIII}

Neben der deskriptiven Beschreibung der Lebensqualität der LULA-Patienten soll in diesem Kapitel eine Überprüfung von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität erfolgen. Diese Faktoren können Hinweise auf Möglichkeiten zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Lupus erythematoses liefern.

Hieran schließt sich in Kapitel 4.2.6. die Präsentation der Ergebnisse zur Krankheitsaktivität (SLAQ) an. Sie werden ebenfalls der subjektiven Perspektive zugeordnet, da die Einschätzung der Lupus-Aktivität über einen patientenbasierten Fragebogen und subjektive Bewertungen erfolgt. Das Antwortverhalten der LULA-Teilstichprobe im SLAQ wird mithilfe von Korrelationsanalysen näher untersucht.

4.2.2 Summenscores: psychische und körperliche Lebensqualität SF12

Da der SF-12 zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit gesunden Kohorten auf einen Durchschnitts-Summenwert von 50 in der Gesamtbevölkerung geeicht ist, bieten die Summenskalen zur körperlichen und psychischen Lebensqualität eine gute Vergleichsmöglichkeit mit anderen Studien und einen Anhaltspunkt zur Gesamtsituation der Lebensqualität der Patienten der LULA-Studie.^{IX} In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der beiden Summenskalen des SF-12 für die Jahre 2003 bis 2005 aufgelistet, in Tabelle 7 die körperliche, in Tabelle 8 die psychische Summenskala. Ergebnisse aus

VIII Von den ärztlichen Dosierungs-Empfehlungen für Glukokortikoide wichen 35% der SLE-Patienten in einer schwedischen Studie ab.¹¹³

IX In einer repräsentativen griechischen Bevölkerungsstichprobe wurde mit dem SF-12 ein Durchschnittswert beim KSK von 49,42 erzielt, beim PSK48,91.¹¹⁴

2001 und 2002 sind nicht aufgeführt, da in diesen Jahren nicht der komplette SF-12 abgefragt wurde.

Tab.7. Körperliche Summenskala SF-12

KSK	MW	Min	Max	Median	SD	Insgesamt (n)
2003	40,5	13,2	64	41,4	11,7	309
2004	39,8	12,5	63,9	39,8	11,9	311
2005	39,9	13	61,4	40,2	11,6	297

Tab.8. Psychische Summenskala SF-12

PSK	MW	Min	Max	Median	SD	Insgesamt (n)
2003	46,9	15,4	64,0	49,9	11,1	309
2004	46,5	19,1	67,3	48,8	11,2	311
2005	46,4	14,8	66,0	49,0	11,1	297

Im T-Test für verbundene Stichproben sind alle drei Paarvergleiche des KSK und PSK nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,1$).

Legt man den Wert von 50 als Maßstab für eine durchschnittliche körperbezogene Lebensqualität fest, so liegen rund $\frac{3}{4}$ der Lupuspatienten unter diesem Score.^x

Bei der mentalen Lebensqualität sind es immerhin noch 50%, die den Durchschnittswert von 50 nicht erreichen.^{xi} Der Median des PSK befindet sich nur knapp unter dem „Normalwert“ von 50, der Mittelwert hingegen liegt 3-4 Punkte niedriger. Dies lässt auf Fälle mit extrem schlechten Werten schließen, welche die zentrale Tendenz des Mittelwerts beeinflussen. Im Histogramm des PSK ist eine zweigipflige Verteilung des psychischen Summenscores zu erkennen (s. Abb.1). Das Histogramm des KSK ist in Abb. 2 abgebildet.

^x Im Jahr 2003 sind es 74%, 2004 sind es 76,9% und 2005 haben 74,2% einen Score von unter 50 im körperlichen SF-12.

^{xi} Im Jahr 2003 sind es 56,3%, 2004 sind es 61,1% und 2005 erreichen 57,2% nicht den Durchschnittswert von 50.

Abb.1. Histogramm psychische Summenskala SF-12

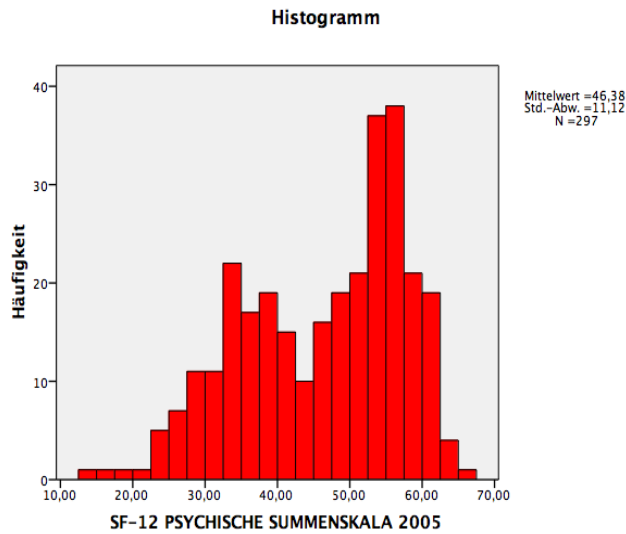
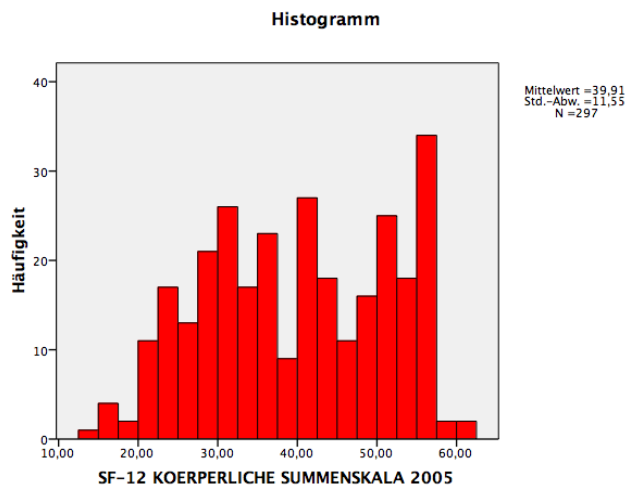


Abb.2. Histogramm körperliche Summenskala SF-12



Der Mittelwert der psychischen Lebensqualität könnte durch Patienten mit einer depressiven Begleitsymptomatik beeinflusst worden sein. Ein Viertel der Patienten hat psychische Begleiterkrankungen (s. Kap. 4.1.3.), welche die Diagnose einer Depression bei einem großen Teil dieser Patienten nahelegen.¹¹² Der erste Gipfel im Bereich des PSK Scores bis unter 46 könnte durch den Anteil der psychisch beeinträchtigten Personen erklärt werden. Tatsächlich hatte im Jahr 2005 nur ein Teilnehmer in der

Gruppe mit PSK-Scores ab 46 ebenfalls eine Depression im Vorjahr, hingegen 19 Teilnehmer in der Gruppe mit PSK-Scores unter 46 (X^2 -Test, $p>0,01$). Auch eine Depression in der Vorgeschichte beeinflusste das PSK-Ergebnis in 2005: 52 Teilnehmer von insgesamt 74 mit Scores unter 46 hatten eine Depression in der Vorgeschichte (X^2 -Test, $p>0,01$). Eine Korrelation beider Parameter (s. Tab. 9) bestätigt diesen Zusammenhang. Das Vorliegen einer psychischen Begleiterkrankung und die Neuerkrankung im Jahr 2005 sind tendenziell mit niedrigeren PSK-Summenscores verbunden.

Tab.9. Nichtparametrische Korrelation: psychische Erkrankung und SF-12 psychische Summenskala

	Psych. Erkrankung ED 2005		Psych. Erkrankung jemals 2004	
	n	rho	n	rho
SF-12 PSK 2005	296	-,249**	294	-,296**
SF-12 PSK 2004	310	-,192**	308	-,316**

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

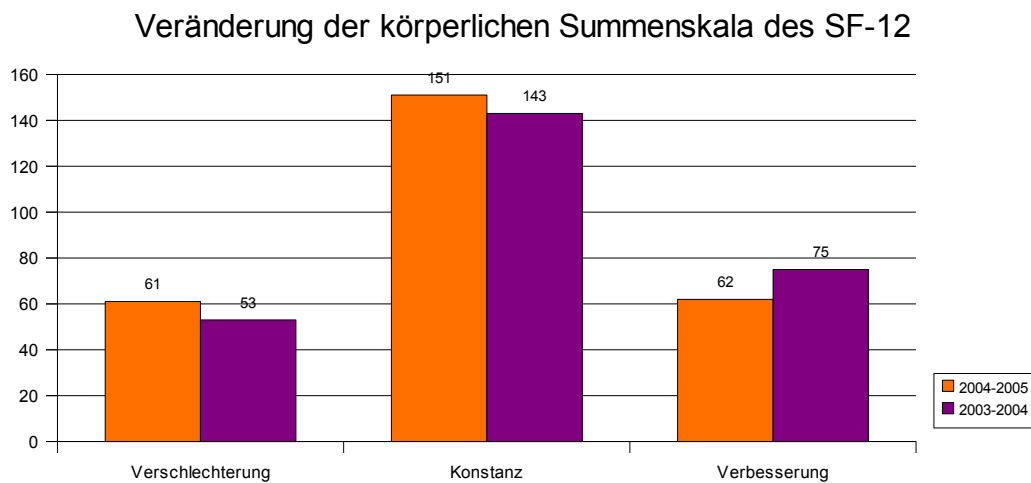
Die Ergebnisse des SF-12 sprechen insgesamt für eine stärkere körperliche als psychische Beeinträchtigung der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses. Für die PSK-Scores ist ein Einfluss durch psychische Begleiterkrankungen (z.B. Depressionen) wahrscheinlich.

4.2.3 Veränderung der Lebensqualität im Zeitraum von 3 Jahren

4.2.3.1 Veränderungen des SF-12 im Verlauf von drei Jahren

Die Lebensqualität ist im direkten Paarvergleich der Summenscores der einzelnen Erhebungszeitpunkte nicht signifikant unterschiedlich (T-Test für verbundene Stichproben), was ein erster Hinweis für eine hohe Konstanz der Ergebnisse ist. Die genauen Verläufe deckt eine Analyse der Veränderung von Jahr zu Jahr auf. Als Veränderung wurde eine Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 5 Skalenpunkten auf der Summenskala gewertet. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung der Scoreveränderungen von mindestens 5 Punkten für die Unterschiede zwischen 2003 und 2004 in lila und für die Jahre 2004 und 2005 in orange. 274 Patienten haben vollständige Angaben in den Skalen gemacht und sind in Abbildung 3 aufgeführt.

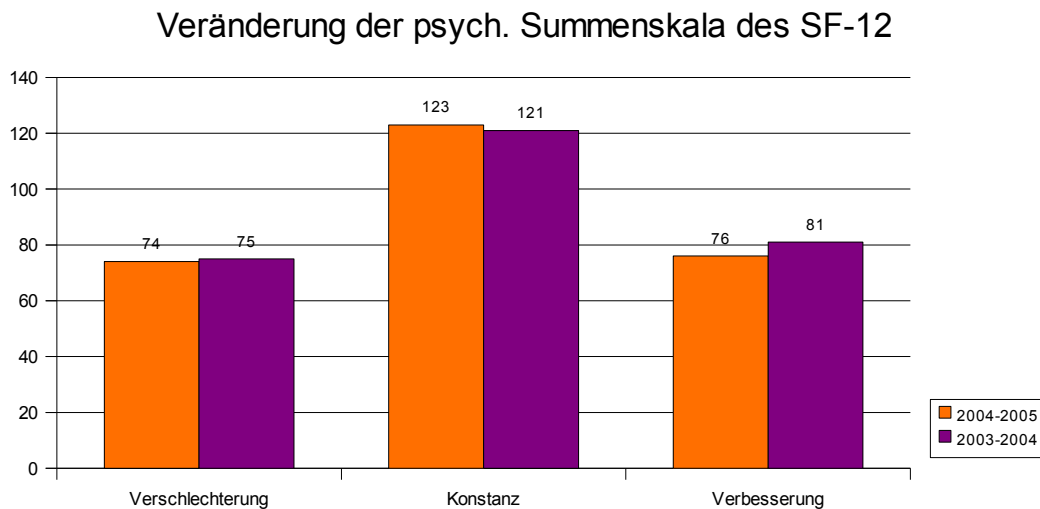
Abb.3. Veränderungen des KSK, Angaben in Fallzahlen



In beiden Vorjahresvergleichen findet sich ein hoher Anteil an Studienteilnehmerinnen, die wenig Veränderungen in der körperbezogenen Lebensqualität aufweisen. Mehr als die Hälfte der Patienten - 55,1% (151) und 52,8% (143) - erreicht auf der körperbezogenen Lebensqualitätsskala Scores, die höchstens um 4 Punkte im Vergleich zum Vorjahr abweichen. Im Jahr 2004 überwiegen die Verbesserungen: 27,7% (n=75) verbesserten ihren Score und 19,6% (n=53) verschlechterten ihn. Verbesserungen des Scores und Verschlechterungen halten sich im Jahr 2005 in etwa die Waage – 22,3% (n=61) Verschlechterungen stehen 22,6% (n=62) Verbesserungen gegenüber.

277 Patienten haben bei der psychischen Summenskala vollständige Angaben gemacht und sind im Diagramm der Abb. 4 abgebildet. Bei der psychischen Summenskala des SF-12 sehen die Veränderungen im Laufe der drei Jahre ähnlich wie beim körperlichen Summenscore (KSK) aus. Der Anteil mit einer hohen Konstanz des Scores ist jedoch etwas geringer: 2005 sind es 45,1% (123), 2004 43,7% (121). Verbesserungen und Verschlechterungen sind in beiden Jahresvergleichen ausgewogen und betreffen jeweils etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten.

Abb.4. Veränderungen des PSK, Angaben in Fallzahlen



Betrachtet man alle zwei Jahresvergleiche von 2003 auf 2004 und von 2004 auf 2005, so findet man in beiden Skalen (PSK und KSK) bei rund 30% der Patienten im Verlauf der drei Jahre keine behandlungsbedürftige Veränderung des Summenscores, also keine Änderung von mindestens 5 Punkten (s. Anhang Abb.3 und Abb.4). Kontinuierliche Verbesserungen und Verschlechterungen sind selten (2,9% beim PSK; 2,1% beim KSK).

Es sind überraschenderweise einzelne Fälle zu beobachten, die sich in der einen Skala kontinuierlich verschlechtern, in der anderen jedoch kontinuierlich verbessern und umgekehrt.

Der Verlauf lässt sich über die erfassten Variablen Krankheitsaktivität (SLAQ24), Medikation in den Jahren 2003-2005, Bildung, Partnerschaft, Komorbiditäten usw. nicht hinreichend erklären.^{xii} Welche Ursache hinter den Schwankungen von Jahr zu Jahr liegt, macht eine detailliertere Befragung der Studienpatientinnen erforderlich.

4.2.4 Schmerzen und Einschränkungen

Schmerzen und Einschränkungen im Alltag werden von vielen Patienten als besonders belastend empfunden. Beim systemischem Lupus erythematoses sind Schmerzen z.B. durch Manifestationen einer Arthritis an den Gelenken häufig. Viele der typischen

^{xii} Eine nichtparametrische Korrelation der PSK und KSK-Verlaufsvariablen ergab keine signifikanten Zusammenhänge mit dem SLAQ-Summenscore, Bildungsindex nach Jöckel, Partnerschaft und Komorbiditäten jemals in 2004. Hinweise für einen schwachen Zusammenhang gab es für die Variablen Lupusschub 2005 (SLAQ Item 1) mit dem KSK-Verlauf in 2005 und der Krankheitsaktivität 2005 (SLAQ Item 26) mit dem KSK-Verlauf von 2004 und 2005, sowie der Medikation 2004 und 2005 mit der PSK-Verlaufsvariable 2005.

Symptome wie z.B. Fieber, Müdigkeit, Nierenerkrankungen bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz sind mit starken Einschränkungen verbunden.

Neben einer guten Abbildung typischer lupusspezifischer Symptome durch beide Variablen bieten sie die Möglichkeit, das Bild der subjektiven Lebensqualität der LULA-Teilstichprobe in den ersten beiden Untersuchungsjahren 2001 und 2003 zu ergänzen: Die Fragen nach Schmerzen und Einschränkungen waren von 2001 bis 2005 fester Bestandteil der Befragungen. Beide Items wurden in Anlehnung an Fragen aus dem SF-36 als 11-stufige Skala konzipiert und im gleichem Wortlaut abgefragt. Der niedrigste Wert „null“ stand für die Abwesenheit von Schmerzen bzw. Einschränkungen. Der höchste Wert 10 für unerträgliche Schmerzen bzw. Einschränkungen. Dazwischen konnten alle ganzen Zahlen gewählt werden, um die persönlichen Schmerzen bzw. Einschränkungen zu beschreiben.

In den folgenden Tabellen 10 und 11 sind als Überblick Mittelwerte, Median, Standardabweichung und die Anzahl der berücksichtigten Teilnehmer über alle 5 Befragungszeitpunkte angeführt. Obwohl die Skala „Schmerzen“ und „Einschränkungen“ als ordinalskaliert verstanden ist, sind die Mittelwerte aufgelistet, da sie in übersichtlicher Form die zentrale Tendenz wiedergeben. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Werte ist im Anhang in Tabelle 9 und 10 einsehbar.

Tab.10. Schmerzen

	2001	2002	2003	2004	2005
Mittelwerte	3,04	3,23	3,11	3,26	3,11
Median	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
SD	2,54	2,62	2,55	2,54	2,5
n	317	317	317	317	317

Tab.11. Einschränkungen

	2001	2002	2003	2004	2005
Mittelwerte	3,23	3,29	3,19	3,17	3,20
Median	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
SD	2,72	2,71	2,62	2,7	2,71
n	315	313	317	314	317

Eine hohe Konstanz der Schmerz und Einschränkungsbeurteilung ist über alle 5 Jahre zu beobachten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Jahren sind im Paarvergleich nicht signifikant (Wilcoxon-Test $p > 0,1$). Die Mittelwerte und Häufigkeitsverteilung zeigen, dass der überwiegende Teil der Patienten sich selbst als moderat durch Schmerzen und Einschränkungen im Alltag beeinträchtigt sieht. Über zwanzig Prozent haben den niedrigsten Skalenwert „null“ gewählt.

Über die Hälfte der Patienten entscheidet sich auf beiden Skalen im gesamten Beobachtungszeitraum für denselben Skalenwert.

4.2.5 Welche Faktoren begünstigen eine überdurchschnittliche Lebensqualität ?

Da der SF-12 auf die Durchschnittsbevölkerung geeicht ist, lässt sich eine durchschnittliche Lebensqualität der LULA-Patienten ab einen SF12-Score von mindestens 50 Punkten definieren. Um einen ersten Eindruck zu bekommen, welche Patienten eine normale bis überdurchschnittliche Lebensqualität haben und in welchen soziodemographischen und krankheitsbezogenen Merkmalen sie sich von Patienten mit schlechterer Lebensqualität unterscheiden, kann für beide Skalen des SF-12 (PSK und KSK) der Summenscore von 50 als *cut off point* festgelegt werden, der für eine hohe Lebensqualität spricht. Man erhält zwei Gruppen: Die erste Gruppe weist einen Summenscore auf, der unterhalb des Durchschnittscores für die Allgemeinbevölkerung von 50 liegt; die zweite Gruppe hat einen Score von mindestens 50.

Zur vereinfachten Darstellung und Beschreibung der vier Gruppen, die aus dieser Einteilung entstehen, werden Abkürzungen verwendet: ***KSK-high*** bezeichnet Teilnehmerinnen mit einem KSK-Score von 50 und höher, ***KSK-low*** diejenigen Patienten mit einem KSK-Score von unter 50. ***PSK-high*** und ***PSK-low*** bezeichnet die entsprechenden Gruppen auf der psychischen Summenskala des SF-12.

4.2.5.1 Soziodemographische und krankheitsbezogene Unterschiede von KSK-high und KSK-low

In den folgenden Tabellen 12 und 13 sind die Gruppenunterschiede zunächst für KSK-high und KSK-low, im Anschluss für PSK-high und PSK-low in den soziodemographischen Merkmalen, ihrer Krankengeschichte und den *outcome*-Variablen Krankheitsaktivität und der Medikationstypologie aufgeführt. Zur einheitlichen Darstellung ist eine Trennung von metrischen und nominal- bzw. ordinalskalierten Variablen vorgenommen worden. Mittelwerte sind für intervallskalierte Daten und Häufigkeiten in Prozent für nominalskalierte Variablen aufgeführt und für die drei Untersuchungsjahre abgebildet, in denen der komplette SF-12 vorlag. Signifikante Gruppenunterschiede auf 5%-Niveau sind mit zwei Sternchen (**) an der Spalte für die Gesamtwerte gekennzeichnet, Unterschiede auf 10%-Niveau mit einem Sternchen (*). ^{XIII}

^{XIII} Da die Anzahl der Männer bei den Gruppenvergleichen in einzelnen Feldern z.T. unter 5 Personen beträgt, wird die Geschlechtsverteilung sowohl in den Gruppenvergleichen als auch in den Regressionsanalysen nicht aufgeführt. Die Geschlechtsverteilung ist in PSK-high/low und KSK-high/low in allen 3 Jahren nicht signifikant unterschiedlich.

Tab.12. Gruppenunterschiede nach KSK-Ergebnis, Mittelwerte

	KSK 2003			KSK 2004			KSK 2005		
	KSK < 50	KSK ≥ 50	gesamt	KSK < 50	KSK ≥ 50	gesamt	KSK < 50	KSK ≥ 50	gesamt
Alter b. Studienbeginn	47,94	38,67	45,38 **	47,27	40,79	45,51 **	47,14	40,38	45,29 **
n	223	85	308	226	84	310	215	81	296
Krankheitsdauer	10,1	8,1	9,5 *	9,98	8,6	9,61 n.s.	10,02	8,28	9,54 *
n	224	85	309	227	84	311	216	81	297
Alter bei Erstdiagnose	37,34	30,28	35,39 **	36,79	31,89	35,46 **	36,69	31,81	35,35 **
n	223	85	308	226	84	310	215	81	296
Summe d. Vorerkrankunge n	2,89	1,39	2,44 **	2,91	1,34	2,45 **	2,76	1,35	2,3 **
n	140	59	199	143	59	202	140	55	195
SLAQ24 Score (2005)	–	–	–	–	–	–	17,26	10,94	16,17 **
n							154	32	186
SLAQ Item 26 (2005)	–	–	–	–	–	–	3,75	1,13	3,03 **
n							213	80	293
SLAQ Item 1 (2005)	–	–	–	–	–	–	0,81	0,26	0,66 **
n							215	81	296
Schmerzscore	3,85	1,05	3,08 **	4,15	0,95	3,28 **	3,95	0,88	3,11 **
n	224	85	309	227	84	311	216	81	297

Zunächst sind hochsignifikante Unterschiede (ANOVA) in der Alterszusammensetzung der beiden Gruppen festzustellen: Patienten der Gruppe KSK-high sind tendenziell jünger als jene mit einem KSK-Wert von unter 50.^{XIV} Zwar ist in der Literatur beschrieben worden, dass die Lebensqualität mit zunehmendem Alter geringer ist, doch lassen sich zur weiteren Eingrenzung der Ursachen für den Alterseffekt in beiden Gruppen weitere Zeitmaße in die Betrachtung einbeziehen. In der LULA-Studie kommen die Krankheitsdauer, das Jahr bei Erstdiagnose und das Alter bei Erstdiagnose (Kohorteneffekt) in Frage.

^{XIV} Diese Auffälligkeit bleibt über alle drei Jahre in vergleichbarem Maße bestehen, was nicht weiter überrascht, da sich das Alter für alle Studienteilnehmer in gleichem Maße erhöht.

Bei der Krankheitsdauer sind die Unterschiede in den beiden Gruppen weitaus weniger stark ausgeprägt und nur für 2003 und 2005 auf 10%-Niveau signifikant.

Ferner ist das Alter bei Erstdiagnose mit auffälligen und signifikanten Gruppenunterschieden verbunden. Die Patienten der Gruppe KSK-high sind tendenziell zu einem früheren Zeitpunkt – im Schnitt im 30. bzw. 31. Lebensjahr - an SLE erkrankt, als die Patienten mit schlechterer Lebensqualität, die im Schnitt erst im 36. Lebensjahr erkrankten. Es gibt in anderen Studien Hinweise darauf, dass Patienten, die in ihren jüngeren Lebensjahren an SLE erkranken fulminantere Autoimmunprozesse aufweisen.^{115,116} Auf der anderen Seite haben Karlson et al. beschrieben, dass ein höheres Alter bei Diagnosestellung und eine längere Krankheitsdauer mit einer höheren *disease damage* verbunden sind.¹¹⁷

Welche Zeitvariablen in der LULA-Kohorte für die Lebensqualität von Bedeutung sind, sollen Korrelationsanalysen zwischen der körperlichen Summenskala des SF-12, dem Alter bei Studienbeginn, der Krankheitsdauer und dem Alter bei Erstdiagnose klären. Die Tab. 13 gibt Aufschluss über die Höhe und Stärke des Zusammenhangs zwischen den Zeitvariablen.

Tab.13. Korrelationen zwischen KSK SF-12, Alter bei Studienbeginn, Krankheitsdauer und Alter bei Erstdiagnose

	Alter bei Studienbeginn		Krankheitsdauer 2001		Alter bei Erstdiagnose 2001	
	n	r	n	r	n	r
SF-12 KSK (2003)	308	-,310**	309	-,097	308	-,229**
Alter bei Studienbeginn (Jahre)			316	,239**	316	,808**
Krankheitsdauer 2001 (Jahre)					316	-,368**

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Das Alter korreliert negativ und hochsignifikant mit den SF-12 Ergebnissen, das Alter bei Erstdiagnose fast in gleicher Stärke und ebenfalls negativ und hochsignifikant. Zwischen Krankheitsdauer und körperlichem Summenscore des SF-12 besteht kein Zusammenhang. Das Alter bei Erstdiagnose und das Alter bei Studienbeginn korrelieren stark und hochsignifikant miteinander. Patienten, die erst im höheren Lebensalter an

SLE erkrankten, sind demnach tendenziell ebenfalls älter bei Studienbeginn. Das bedeutet, dass nur wenige ältere Patienten, die in jungen Jahren an SLE erkrankten in der LULA-Teilstichprobe vertreten sind. Die Ursache dieses Phänomens könnte in dem Anstieg der 10-Jahres Überlebensrate der letzten Jahre zu suchen sein. Aber auch ein stärkeres Engagement der frisch Erkrankten und der älteren Patienten unabhängig vom Ersterkrankungsalter in Selbsthilfegemeinschaften könnte die Stichprobe geprägt haben. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Patienten im höheren Lebensalter tendenziell einen niedrigeren KSK-Score haben. Hierin unterscheiden sich die Patienten der LULA-Studie nicht von der älteren Allgemeinbevölkerung und den Teilnehmern anderer Studien zur Lebensqualität.⁹⁷

Als wichtiger *outcome*-Parameter wurde im Jahre 2005 die Krankheitsaktivität (SLAQ) erhoben. Die Verteilung des Aktivitätsscores in den Gruppen KSK-high und KSK-low ist in Tab. 14 einsehbar. Die subjektive Krankheitsaktivität im Jahre 2005 ist in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Die KSK-low Gruppe hat im Schnitt einen SLAQ-Score, der etwa 6 Punkte über dem Ergebnis in der Gruppe KSK-high liegt. In einer nichtparametrischen Korrelation findet sich ein starker, negativer und hochsignifikanter Zusammenhang insbesondere der körperbezogenen Lebensqualität mit dem SLAQ24-Summenscore. Eine hohe Krankheitsaktivität (SLAQ) ist also tendenziell mit einer niedrigeren körperbezogenen Lebensqualität verbunden. Ein Ergebnis, das die Untersuchungen von Yazdany et al. unterstreicht.⁸³

Tab.14. Nichtparametrische Korrelationen zwischen SLAQ24-Summenscore (2005), PSK-Ergebnis und KSK-Ergebnis (2005)

	PSK-high/PSK-low		KSK-high/KSK-low	
	n	rho	n	rho
Summenscore SLAQ 24	258	-,364**	258	-,562**
PSK-high/PSK-low			297	,145*

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau / * auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Der Annahme zufolge, dass Schmerzen die Lebensqualität besonders stark einschränken, wurden die Gruppenergebnisse dieser Variable, die auf einer Skala von 0 bis 10 abgebildet ist, ebenfalls in Tab. 12 aufgeführt. Hohe Werte stehen für unerträgliche Schmerzen, 0 für Schmerzfreiheit. Beide Lebensqualitäts-Gruppen

unterscheiden sich erwartungsgemäß hochsignifikant hinsichtlich ihres Schmerzscores (ANOVA). Die niedrigen Mittelwerte in der Gruppe mit hoher Lebensqualität sprechen für äußerst geringe Schmerzangaben.

Erwartungsgemäß haben auch die Vorerkrankungen einen Einfluss auf die körperbezogene Lebensqualität. Diejenigen Patienten mit mehreren Vorerkrankungen sind mit höherer Wahrscheinlichkeit in der Gruppe KSK-low zu finden.

In Tabelle 15 ist die Häufigkeitsverteilung für ordinal- bzw. nominalskalierte Variablen im Gruppenvergleich (KSK-high; KSK-low) aufgelistet. Die Angaben sind in Prozent aufgeführt und die Signifikanz der Gruppenunterschiede wurde über χ^2 -Tests ermittelt. Soziodemographische Variablen stehen aus dem Jahr 2001 zur Verfügung, die Medikation für 2001-2005, sodass jedes „Medikationsjahr“ mit dem KSK-Wert des jeweils gleichen Jahres aufgeführt werden kann.

Tab.15. Gruppenunterschiede nach KSK-Ergebnis, Häufigkeitsverteilung

	KSK2003			KSK2004			KSK2005		
	KSK < 50	KSK ≥ 50	gesamt	KSK < 50	KSK ≥ 50	gesamt	KSK < 50	KSK ≥ 50	gesamt
in fester Partnerschaft oder verheiratet	75,1%	75,3%	75,2 n.s.	72,3	83,3%	75,3 p=0,054	72,9	79,0	74,6 n.s.
n	166	64	230	165	70	232	156	64	220
allein im Haushalt	18,8%	15,3%	17,8% n.s.	20,7	9,5	17,7 **	19,9%	16%	18,9% n.s.
n	42	13	55	47	8	55	43	13	56
berentet	47,8%	11,8%	37,9% **	46,6%	16,7%	38,3% **	45,8	12,3	36,7 **
n	107	10	117	105	14	119	99	10	109
ohne Lupustherapie	43,3%	24,7%	38,2% **	15,4	27,4	18,6 **	14,4%	35,8%	20,2% **
n	97	21	118	35	23	58	31	29	60
konventionelle Th.	27,2%	44,7%	32,0% **	37,9	44%	39,5 **	39,4%	29,6%	36,7 **
n	61	38	99	86	37	123	85	24	109
Imunsuppr. Zytostatika	29,5	30,6	29,8 **	46,7	28,6	41,8 **	46,3	36,6	43,1 **
n	66	26	92	106	24	130	100	28	128

** alpha kleiner 0,05 (chi-Quadrat).

Es wird deutlich, dass sich die krankheitsbezogenen Variablen wie Berentung und Art der Lupusmedikation in beiden Gruppen hochsignifikant unterscheiden: Merkmale, die für eine stärkere Beeinträchtigung durch die Erkrankung sprechen oder eine Berentung sind signifikant häufiger in der Gruppe KSK-low. Die dichotomen soziodemographischen Variablen „in fester/nicht in fester Partnerschaft“ und „allein/nicht allein im Haushalt lebend“ als Indikatoren für eine mögliche Unterstützung durch Familienangehörige scheinen für die mit dem KSK gemessene körperbezogene Lebensqualität eine weniger wichtige Rolle zu spielen. Für diese beiden Indikatoren des sozialen Netzes ergibt sich folgendes Bild: Ein etwas größerer Prozentsatz der Gruppe KSK-high lebt in fester Partnerschaft und etwas seltener allein im Haushalt. Als

Hinweis für ein besseres soziales Netz in der KSK-high Gruppe ist nur im Jahr 2004 und nur die Variable „allein im Haushalt lebend“ in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Worauf dieser „Ausreißer“ im Jahr 2004 zurückzuführen ist, lässt sich nur schwer interpretieren. Die niedrigen Fallzahlen, der allein im Haushalt lebenden, könnten der Grund dafür sein, dass leichte Abweichungen bereits eine große Wirkung hinsichtlich der Signifikanz der Unterschiede bewirken können.

4.2.5.2 Soziodemographische und krankheitsbezogene Unterschiede von PSK-high und PSK-low

Bei der psychischen Lebensqualität wurde eine dem körperlichen Lebensqualitätsscore vergleichbare Gruppeneinteilung vorgenommen – es entsteht eine Gruppe PSK-high ab einem Summenscore von 50 und eine Gruppe PSK-low mit einem Summenscore von unter 50 Punkten. In Tabelle 16 sind die Mittelwerte der intervallskalierten Variablen für die beiden Gruppen PSK-high und PSK-low aufgeführt. Um die Gruppenunterschiede zu messen, wurde eine ANOVA durchgeführt.

Tab.16. Gruppenunterschiede nach PSK-Ergebnis, Mittelwerte

	PSK2003			PSK2004			PSK2005		
	PSK < 50	PSK ≥ 50	gesamt	PSK < 50	PSK ≥ 50	gesamt	PSK < 50	PSK ≥ 50	gesamt
Alter b. Studienbeginn	45,03	45,75	45,38	45,24	45,83	45,52	45,06	45,56	45,29
n	155	153	308	165	145	310	156	140	296
Krankheitsdauer	9,5	9,5	9,54	9,5	9,7	9,6	9,39	9,72	9,54
n	155	154	309	165	146	311	156	140	296
Alter bei Erstdiagnose	35,04	35,75	35,39	35,26	35,69	35,46	35,18	35,55	35,35
n	155	153	308	165	145	310	156	140	296
Summe d. Vorerkrankungen	2,46	2,42	2,44	2,64	2,23	2,45	2,58	2,12	2,36
n	97	102	199	107	95	202	102	141	195
SLAQ24 Summenscore	–	–	–	–	–	–	18,51	13,21	16,17 **
n							104	82	186
SLAQItem27	–	–	–	–	–	–	3,58	2,42	3,03 **
							154	139	293
SLAQITEM1	–	–	–	–	–	–	0,76	0,55	0,66 **
							156	140	296
Schmerzscore SF12	3,54	2,62	3,08 **	3,84	2,65	3,28 **	3,68	2,48	3,11 **
n	155	154	309	165	146	311	156	141	297

Beim mentalen Summenscore des SF-12 sind die Gruppengrößen jeweils in etwa gleich. Sie sind hinsichtlich ihres Alters ähnlich zusammengesetzt. Auch bei der Krankheitsdauer und dem Alter bei Ersterkrankung sind keine signifikanten Gruppenunterschiede festzustellen.

Die Gruppe der Patienten mit einer hohen Lebensqualität hat im Schnitt etwas weniger Begleiterkrankungen und eine weitaus geringere Krankheitsaktivität. Über alle drei Jahre ist in beiden Gruppen der Unterschied der Mittelwerte der SF12-Scores und Einzelitems signifikant (ANOVA, $p < 0,05$).

Tab.17. Gruppenunterschiede nach PSK-Ergebnis, Häufigkeitsverteilung

	PSK2003			PSK2004			PSK2005		
	PSK < 50	PSK ≥ 50	gesamt	PSK < 50	PSK ≥ 50	gesamt	PSK < 50	PSK ≥ 50	gesamt
in fester Partnerschaft oder verheiratet	71,9	78,4	75,2	74,2	76,6	75,3	69,5	80,1	74,6 **
n(N)	110	120	230 (306)	121	111	232 (308)	107	113	220 (295)
allein im Haushalt	19,4	16,2	17,8	20,6	14,4	17,7 *	22,4	14,9	18,9
n(N)	30	25	309	34	21	55(311)	35	21	297
berentet	38,1	37,7	37,9	37,6	39,0	38,3	36,5	36,9	36,7
n(N)	59	58	(309)	62	57	311	57	52	297
ohne Lupustherapie	38,1	38,2	38,2	17,6	19,9	18,6	17,9	22,7	20,2
n im jew. Jahr	59	59	118	29	29	58	28	32	297
konventionelle Th.	38,7	25,3	36,2	43,6	34,9	39,5	33,3	40,4	36,7
n	60	39	99	72	51	123	52	57	109
Imunsuppr. Zytostatika	23,2	36,4	29,8	38,8	45,2	41,8	48,7	36,9	43,1
n (N)	36	56	92 (309)	64	66	130 (311)	76	52	297

Bei der psychischen Lebensqualität sind sich beide Gruppen deutlich ähnlicher als bei der körperbezogenen Lebensqualität (vgl. Tab. 12 und Tab. 15). Hochsignifikante Unterschiede in beiden Gruppen sind bei den ordinalskalierten Variablen nur im Jahr 2005 beim Familienstand festzustellen. Patienten in fester Partnerschaft haben eine signifikant bessere psychische Lebensqualität. Auch 2003 und 2004 leben mehr Patienten der Gruppe PSK-high in fester Partnerschaft oder in einer Ehe, doch sind diese Unterschiede nicht signifikant.

Eine Berentung scheint sich in statistischer Hinsicht nicht auf die psychische Lebensqualität auszuwirken - das Bild ist heterogen und die Unterschiede in allen drei Jahren nicht signifikant.

Der Umstand, allein im Haushalt zu leben, spricht für eine geringere soziale Unterstützung. Und tatsächlich erreichen die alleine lebenden Patienten tendenziell einen niedrigeren psychischen Lebensqualitätsscore. Die Unterschiede sind jedoch nur für 2004 und lediglich auf 10%-Niveau signifikant.

Betrachtet man die medikamentöse Therapie der beiden Gruppen PSK-high und PSK-low, so überrascht die hohe Quote der „immunsuppressiven Therapie“ in der Gruppe mit überdurchschnittlicher psychischer Lebensqualität in den Jahren 2003 und 2004. 2005 kehrt sich das Bild um und es finden sich mehr Patienten, die mit Zytostatika und Immunsuppressiva behandelt werden, in der Gruppe mit eher schlechter psychischer Lebensqualität. In den anderen Therapiegruppen „keine Medikation“ und „konventionelle Therapie“ sind keine tendenziellen Auswirkungen auf die Lebensqualität zu beobachten. Die Unterschiede in der Therapie zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant.

Bei den LULA-Patienten mit hoher bzw. niedriger Lebensqualität sind Unterschiede festzustellen, die für die körperliche Lebensqualität stärker und vielfältiger als für die psychische Lebensqualität ausfallen. Korrelations- und Regressionsanalysen können helfen, Zusammenhänge verschiedener Variablen mit der Lebensqualität aufzudecken und die stärksten Einflussfaktoren zu ermitteln.

4.2.5.3 Regressionsanalyse: Welche Faktoren sind mit einer hohen körperlichen Lebensqualität im Jahre 2005 verbunden?

Über Korrelationsanalysen sollen zunächst Zusammenhänge zwischen sozialen und krankheitsbezogenen Merkmalen mit den Zielvariablen KSK-Score und PSK-Score im letzten Untersuchungsjahr 2005 aufgedeckt werden. Zusammenhänge zwischen den beiden *outcome*-Variablen mit den nominal- und ordinalskalierte Variablen werden mit der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman, Zusammenhänge mit den intervallskalierten Variablen mit der Korrelation nach Pearson berechnet.

Signifikante und starke Zusammenhänge können für einen Einfluss der untersuchten Variablen auf die Lebensqualität sprechen. Dies soll in einem zweiten Schritt über eine multiple lineare Regressionsanalyse geklärt werden. Beide Schritte werden zunächst für den körperlichen Summenscore des SF-12 (KSK) vorgenommen und im Anschluss für den psychischen Summenscore des SF-12 (PSK)

Einflüsse auf den körperlichen Summenscore des SF-12 (KSK)

Tab.18. Nichtparametrische Korrelation – Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen mit der körperlichen Summenskala 2005

Ausgewählte ordinal- und nominalskalierte Variablen	SF-12 KSK, rho	Sig.	N
Medikationstyp 2005	-,242**	,000	297
Anzahl der Begleiterkrankungen (jemals) 2004	-,539**	,000	294
Chron. Nierenschaden je 2004	-,096	,101	294
verheiratet oder in fester Partnerschaft	,054	,368	282
allein (Haushalt) 2001	-,127*	,028	297
Berentung	-,283**	,000	297
Bildungsindex Jöckel	,197**	,001	286
Lupusschub letzte 3 Monate 2005	-,547**	,000	293
Krankheitsaktivität letzte 3 Mo (2005) Skala 0-10	-,547**	,000	293
Schmerzen letzte 7 Tage 2005 (Skala 0-10)	-,721**	,000	297
Einschraenkung letzte 7 Tage (Skala 0-10)	-,797**	,000	297

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

In Tabelle 18 ist ein signifikanter Zusammenhang der Merkmale alleine bzw. nicht alleine lebend, Berentung (ja/nein) und Bildungsscore nach Jöckel mit dem körperlichen Summenscore des SF-12 (2005) zu beobachten. Besonders hohe Korrelationen sind bei den beiden Variablen aus dem SF-36 „Schmerzen“ und „Einschränkungen“ festzustellen. Die Parameter SLAQ Item 1 und SLAQ Item 26 (Lupusschub und Krankheitsaktivität), der Medikationstyp und die Summe der Begleiterkrankungen korrelieren ebenfalls hochsignifikant mit dem KSK-Score. Bei den Items Schmerzen, Einschränkungen, Krankheitsaktivität, Lupusschub, Medikation, Vorerkrankungen, allein im Haushalt und Berentung ist die Korrelation negativ, d.h. hohe Werte dieser Variablen stehen in Zusammenhang mit einer niedrigen Lebensqualität. Ebenso korrelieren bei den intervallskalierten Variablen der BMI, der SLAQ24-Summenscore, die Summe der lupusspezifische Medikamente, das Alter bei Studienbeginn und bei Ersterkrankung negativ mit der körperlichen Lebensqualität (s. Tabelle 19).

Tab.19. Korrelation (Pearson) – Zusammenhang zwischen ausgewählten ausgewählten Variablen mit der körperlichen Summenskala 2005

Ausgewählte metrische Variablen	SF-12 KSK, r	Sig.	N
SF-12 körperliche Summenskala 2004	,814**	,000	294
Body-Mass-Index (kg/m ²)	-,260**	,000	297
SLAQ24	-,574**	,000	186
Summe der Lupusmedikamente über 5 Jahre	-,350**	,000	297
Alter bei Studienbeginn	-,287**	,000	296
Alter bei Erstdiagnose	-,224**	,000	296
Krankheitsdauer (Jahre)	-,078	,183	297

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Um die Frage zu klären, welche dieser Parameter einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wurde eine lineare multiple Regressionsanalyse (stepwise forward) durchgeführt. Der KSK des Jahres 2005 ging als abhängige Variable und alle übrigen Parameter^{xv} als unabhängige Variablen in das Modell ein. Zur Adjustierung des Vorjahresergebnisses wurde der KSK-Score aus 2004 ebenfalls in das Modell einbezogen. Die Betakoeffizienten im Endmodell (Tabelle 20) zeigen den Einfluss auf die abhängige Variable an.

xv Unabhängige Variablen: Alter, Krankheitsdauer in Jahren, Alter bei Erstdiagnose, alleine im Haushalt lebend, bzw. in fester Partnerschaft lebend, in Rente, Bildungsscore nach Jöckel, Summe der Vorerkrankungen 2004, chron. Nierenschaden (vorhanden/nicht vorhanden), Medikationstyp 2005, Summe der Medikamente, Gewicht SLAQ Item 1, SLAQ Item 26, SLAQ24-Summenscore, Schmerzen, Einschränkungen und PSK-Score aus 2005.

Tab.20. *Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den körperlichen Summenscore 2005*

Modell	B	SE	T	Sig.
(Konstante)	52,741	5,115	10,311	,000
Einschraenkung letzte 7 Tage (Skala 0-10)	-1,946	,246	-7,898	,000
SF-12 KSK 2004	,300	,054	5,528	,000
SF-12 PSK 2005	-,230	,045	-5,145	,000
Lupusschub letzte 3 Monate (2005)	-1,219	,523	-2,332	,021
verheiratet oder in fester Partnerschaft	2,182	,998	2,186	,030
SLAQ24-Summenscore	-,225	,095	-2,357	,020
Medikationstyp 2005	-1,336	,588	-2,273	,024
Alter bei Studienbeginn	-,084	,040	-2,076	,039

a. Abhängige Variable: SF-12 Körperliche Summenskala 2005

Im Endmodell verbleiben von allen aufgenommenen Variablen der Einschränkungsscore, der KSK-Vorjahresscore aus 2004, der PSK-Score aus 2005, das SLAQ Item 1 (Lupusschub), der SLAQ24-Summenscore, der Familienstand (verheiratet oder feste Partnerschaft), der Medikationstyp und das Alter bei Studienbeginn. Der höchste Einfluss ist bei den Skalen aus dem SF-12 (KSK-Vorjahresscore, PSK-Score) und der Skala „Einschränkung“ aus dem SF-36 anzunehmen. Nach Adjustierung dieser Variablen zur Bestimmung der QoL ist ein hoher Einfluss auf die körperliche Lebensqualität bei denjenigen Parametern, die im Zusammenhang mit der subjektiven Krankheitsaktivität stehen, festzustellen. Hohe Werte der SLAQ Items und der Medikation sprechen für eine hohe subjektive Krankheitsaktivität, der Einfluss dieser Variablen auf die körperliche Lebensqualität ist erwartungsgemäß negativ. Die feste Partnerschaft als Indikator für eine gute soziale Unterstützung ist ein weiterer Prädiktor für eine gute körperliche Lebensqualität. Einen negativen Einfluss hat das Alter bei Studienbeginn. Das gesamte Modell erklärt 74,4% der Varianz der körperlichen Summenskala aus dem Jahr 2005 (R^2).

Einflüsse auf den psychischen Summscore des SF-12 (PSK)

Tab.21. Nichtparametrische Korrelation – Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen mit der psychischen Summenskala 2005

Nominal- und ordinalskalierte Variablen SF-12 PSK, rho	Sig.	N	
Medikationstyp 2005	-,097	,094	297
Anzahl der Begleiterkrankungen 2004	-,140*	,016	294
Chron. Nierenschaden je 2004	,039	,504	294
verheiratet oder in fester Partnerschaft	,120*	,044	282
allein im Haushalt 2001	-,062	,285	297
Berentung	-,017	,769	297
Bildungsindex Jöckel	,148*	,012	286
Lupusschub letzte 3 Mo (2005)	-,190**	,001	296
Krankheitsaktivität letzte 3 Mo (2005) 0-10	-,288**	,000	293
Schmerzen letzte 7 Tage 2005 (Skala 0-10)	-,286**	,000	297
Einschränkung letzte 7 Tage 2005 (Skala 0-10)	-,384**	,000	297

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau /** die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Bei den nominal- und intervallskalierten Variablen Einschränkungen und Schmerzen, der Krankheitsaktivität (SLAQ Item 26), Lupusschub (SLAQ Item 1) und der Anzahl der Begleiterkrankungen ist ein negativer Zusammenhang mit der psychischen Lebensqualität (PSK 2005) zu beobachten. Der Score des Bildungsindex nach Jöckel und das Merkmal verheiratet oder in fester Partnerschaft (nein/ja) korrelieren positiv mit der Zielvariablen PSK 2005.

Bei den metrischen Variablen (s. Tabelle 22) ist neben dem Vorjahresscore des PSK (2004), der positiv mit dem Wert aus 2005 korreliert, lediglich beim SLAQ24-Summscore ein negativer Zusammenhang festzustellen.

Tab.22. Korrelation (Pearson) – Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen mit der psychischen Summenskala 2005

	SF-12 PSK, r	Sig.	N
SF-12 PSK 2004	,613**	,000	294
Body-Mass-Index (kg/m2)	-,078	,180	297
SLAQ24	-,429**	,000	186
Summe der Lupusmedikamente über 5 Jahre	-,101	,083	297
Alter bei Studienbeginn	,024	,675	296
Alter bei Erstdiagnose	,043	,466	296
Krankheitsdauer	-,018	,763	297

Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (**) bzw. von 0,05 (*) zweiseitig signifikant.

Zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die mentale Lebensqualität im Jahre 2005 (s. Tabelle 23) wurden alle Merkmale der Tabellen 21 und 22 in das in das Regressionsmodell einbezogen.^{xvi} Zur Adjustierung wurde ebenfalls der PSK-Score des Vorjahres (2004) aufgenommen. Im Endmodell verbleiben zum einen die Variablen des SF-12, d.h. der Vorjahresscore des PSK (2004) und der KSK-Score aus 2005, sowie der Einschränkungsscore aus dem SF-36; zum anderen der SLAQ24-Summenscore und das soziodemographische Merkmal verheiratet oder in fester Partnerschaft (nein/ja). Das gesamte Modell erklärt 50,7% der Varianz der psychischen Summenskala aus dem Jahr 2005 (R^2).

Tab.23. Multiple linear Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den psychischen Summenscore 2005

Modell	B	SE	T	Sig.
(Konstante)	56,750	6,151	9,226	,000
SF-12 PSK 2004	,433	,059	7,280	,000
Einschraenkung letzte 7 Tage (Skala 0-10)	-1,935	,372	-5,200	,000
SF-12 KSK 2005	-,531	,086	-6,185	,000
SLAQ24	-,403	,128	-3,150	,002
verheiratet oder in fester Partnerschaft	2,968	1,397	2,124	,035

Abhängige Variable: SF-12 psychische Summenskala 2005

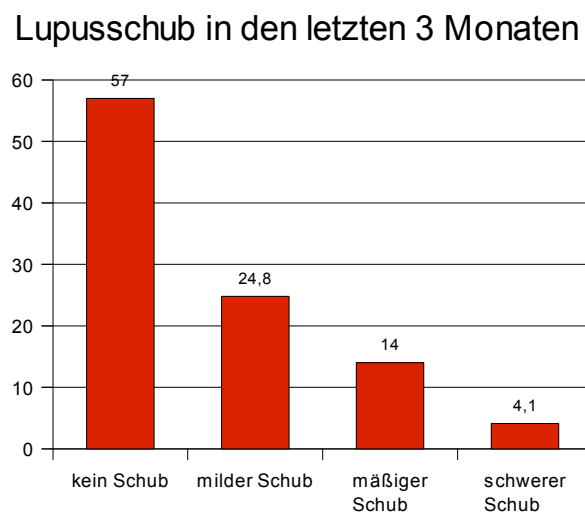
^{xvi} Unabhängige Variablen: Alter, Krankheitsdauer in Jahren, Alter bei Erstdiagnose, alleine im Haushalt lebend, bzw. in fester Partnerschaft lebend, in Rente, Bildungsscore nach Jöckel, Summe der Vorerkrankungen 2004, chron. Nierenschaden (vorhanden/nicht vorhanden), Medikationstyp 2005, Summe der Medikamente, Gewicht SLAQ Item 1, SLAQ Item 26, SLAQ24-Summenscore, Schmerzen, Einschränkungen und PSK-Score aus 2005.

Nach Adjustierung der weiteren Lebensqualitätsindikatoren und des Vorjahresscores der psychischen Summenskala haben der SLAQ Summenscore und die Variable verheiratet oder in fester Partnerschaft als Kennzeichen für den *social-support* den höchsten Einfluss auf die psychische Lebensqualität. Bei den übrigen Krankheitsaktivitäts-Indikatoren des SLAQ und der Medikation ist kein Einfluss auf die psychische Lebensqualität festzustellen. Weder das Alter bei Studienbeginn noch bei Erstdiagnose haben einen Einfluss auf die mentale Lebensqualität. Da das gesamte Modell 50% der Varianz erklärt, ist es wahrscheinlich, dass einige Einflussfaktoren entweder nicht untersucht oder mit dem LULA-Fragebogen nicht erfasst worden sind. Bewältigungsstrategien, kritische Lebensereignisse, eine gute soziale Unterstützung außerhalb der Partnerschaft, die Zufriedenheit mit der beruflichen Situation und andere Faktoren sind zur genaueren Erklärung des psychischen Summenscores denkbar.

4.2.6 Subjektive Krankheitsaktivität: Der Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ)

Im Jahr 2005 beantworteten die LULA-Teilnehmerinnen das Systemic Lupus Activity Questionnaire. Das Instrument gibt einen Anhaltspunkt für die subjektive Krankheitsaktivität der teilnehmenden Patienten. Das erste Item zur globalen Beurteilung, ob in den letzten 3 Monaten ein Lupusschub vorgelegen hatte, wurde von der Teilstichprobe der kontinuierlichen LULA-Teilnehmerinnen folgendermaßen beantwortet (Abb.5):

Abb.5. SLAQ-Item 1: Angaben in Prozent.



Über $\frac{3}{4}$ der Patienten hatten im Untersuchungsjahr 2005 in den letzten 3 Monaten keinen oder einen milden Schub. Patienten, die einen mäßigen oder schweren Schub im gleichen Zeitraum angaben, sind mit etwa 18% vertreten.

Diese Zahl entspricht ungefähr jenem Anteil von 16,4%, der das Item 26 des SLAQ, also die Krankheitsaktivität in den letzten 3 Monaten, mit einem Wert von mindestens 6 auf der Skala von 0-10 bezifferte. Einige Patienten mit mäßigem Schub (n=21) gaben jedoch bei Item 26 eine niedrigere Krankheitsaktivität zwischen 3 und 5 an.

Tabelle 24 gibt die Ergebnisse der weiteren SLAQ-Elemente wieder: zum einen der Summenscore, der aus den 24 lupusspezifischen Symptomen gebildet wurde (SLAQ24)

und zum anderen die globale Beurteilung der Krankheitsaktivität auf einer Skala von 0-10 (SLAQ Item 26).

Tab.24. Mittelwerte: SLAQ24 Summenscore, SLAQItem26

SLAQ	MW	Median	SD	n	Minimum	Maximum
SLAQ24 Summenscore	16,35	16	6,63	195	4	35
SLAQ Item 26 Krankheitsaktivität	2,98	3	2,52	311	0	10

Was misst der SLAQ in der LULA-Studie und welche Teilnehmerinnen berichten von einer besonders hohen subjektiven Krankheitsaktivität? Zur Klärung dieser Frage sollen einige Hypothesen überprüft werden:

Phasen mit hoher Krankheitsaktivität - ein sogenannter Lupusschub – bergen das Risiko für Organschädigungen.¹¹⁸ Eine Korrelationsberechnung auf Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Begleiterkrankungen im Jahre 2004 und dem SLAQ24-Summenscore im Folgejahr unterstützt diese Vermutung. Der Zusammenhang ist deutlich ausgeprägt und signifikant (s. Tabelle 25: $r = 0,318$, $p < 0,05$).

Ferner ist denkbar, dass psychische Erkrankungen und eine depressive Stimmung das Ankreuzverhalten beim SLAQ beeinflussen und zu höheren Scores führen können. Als Kennzeichen für die psychische Situation stehen in der LULA-Studie Angaben zu psychischen Begleiterkrankungen (dichotome Variable) und die mentale Lebensqualität, wie sie mit dem SF12-KSK gemessen wird, zur Verfügung. Die Indikatoren für die psychische Verfassung zeigen tendenziell mit den SLAQ-Items einen eher schwachen Zusammenhang^{xvii} – jedoch fällt die ausgeprägte und signifikante Korrelation des SF12-PSK mit dem symptombezogenen SLAQ24 auf. Der Zusammenhang ist in beiden Richtungen denkbar: sind viele Organsysteme durch den Lupus betroffen und sind die Symptome schwerwiegend, so kann sich dies auf die mentale Lebensqualität auswirken. Auf der anderen Seite kann eine niedrige mentale Lebensqualität die Bewertung der Beschwerden im SLAQ beeinflussen und zu höheren SLAQ-Summenscores führen.

^{xvii} Im SF12-PSK ist dieser negativ: Hohe SF12-Werte sprechen für eine gute mentale Lebensqualität – hohe SLAQ-Werte für eine hohe Krankheitsaktivität. Eine hohe Krankheitsaktivität steht also tendenziell in Verbindung mit einer niedrigeren Lebensqualität.

Tab.25. Korrelation der SLAQ-Scores miteinander und mit Begleiterkrankungen

	Lupusschub (2005)		SLAQ24 (2005)		Anzahl Komorb. 2005		Anzahl Komorb. 2004		Psych. Erkrankung en 2004		SF12-PSK 2005	
	n	r	n	r	n	r	n	r	n	rho	n	r
SLAQ Item 1 (2005)	309	,746**	192	,498**	311	,134*	308	,270**	108	,168*	293	-,273**
Lupusschub (2005)			194	,419**	314	,150**	311	,186**	311	,143*	296	-,164**
SLAQ24 (2005)					195	,230**	194	,318**	194	,142*	186	-,429**

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Der Blick auf die Zusammenhänge des SLAQ-Scores mit der körperlichen Lebensqualität und insbesondere mit körperlichen Einschränkungen und Schmerzen in Tabelle 26 legt nahe, dass bei der Bewertung der Symptome der betroffenen Organsysteme im SLAQ24-Summenscore die körperlichen Einschränkungen im Alltag und die wahrgenommenen körperlichen Schmerzen stärkere Berücksichtigung finden als die psychische Verfassung.

Tab.26. Korrelation des SLAQ mit der körperlichen Lebensqualität (SF-12 KSK)

	Schmerzen		Einschränkung		SF-12 KSK 2005		SF12-PSK 2005	
	n	r	n	r	n	r	n	r
SLAQ Item 1 2005	311	,561**	311	,567**	293	-,533**	293	-,273**
Lupusschub (2005)	314	,393**	314	,338**	296	-,401**	296	-,164**
SLAQ24	195	,599**	195	,636**	186	-,574**	186	-,429**

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Den Zusammenhang der drei SLAQ-Scores mit der Medikation ist in Tabelle 27 aufgelistet.

Kein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen den SLAQ-Scores und solitärer immunsuppressiver Medikation (Azathioprin, MTX, Cyclophosphamid, CSA) sowie der alleinigen Behandlung mit Antimalariamitteln. Dieses Therapieschema ist in der LULA-Teilstichprobe eher selten, denn diese Medikamente werden in den meisten Fällen zusammen mit Steroiden eingenommen. Die Kombination verschiedener Lupus-Basismedikamente hingegen korreliert in der Summe positiv mit den SLAQ-Scores: eine höhere Anzahl der eingenommenen Lupus-Medikamente steht tendenziell in Zusammenhang mit höheren SLAQ-Scores. Keine Lupusmedikation und keine

medikamentöse Behandlung von Begleiterkrankungen korreliert negativ mit den SLAQ-Scores, was tendenziell für niedrigere SLAQ-Scores bei den „unbehandelten“ Teilnehmerinnen spricht.

Tab.27. Korrelationen SLAQ-Medikation und Krankengeschichte

	Σ Lupus- medikamente 2005		NSAR 2005		Steroide über 7,5 mg 2005		keine Basistherapie 2005		keine Begleitmedika- tion 2005	
	n	r	n	rho	n	rho	n	rho	n	rho
SLAQ Item 1 (2005)	311	,351**	311	,249**	311	,327**	311	-,337**	311	-,174* *
Lupusschub (2005)	314	,275**	314	,229**	314	,392**	314	-,215**	314	-,090 n.s.
SLAQ24 (2005)	195	,226**	195	,163**	195	,246**	195	-,124 n.s.	195	-,158*

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Hinsichtlich Krankheitsdauer, Alter und Bildungsstatus ist kein Zusammenhang mit der im SLAQ erfassten subjektiven Krankheitsaktivität festzustellen.

Welche der Begleiterkrankungen die Krankheitsaktivität am stärksten beeinflusst bzw. vorhersagen kann, wird nun in einem zweiten Schritt ermittelt. Hierfür wurde die Teilstichprobe anhand des SLAQ24-Summenscores dichotomisiert. Der Score von 10 bildete dabei denjenigen Wert, ab dem eine hohen Krankheitsaktivität festgelegt wurde. Dieser Wert wurde in Anlehnung an den SLAM-Score gewählt, bei dem ein Cut off bei 10 üblich ist, weil dann von etwa 70% aller Experten eine Behandlung angesetzt wird.¹¹⁹ Somit wurden Werte unter 10 der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität zugewiesen. Alle Vorerkrankungen^{XVIII} waren ebenfalls dichotom erfasst worden (vorhanden/ nicht vorhanden) und wurden in das Regressionsmodell der binär logistischen Regressionsanalyse nach Wald übernommen, die schrittweise vorwärts alle nichtsignifikanten Variablen aus dem Modell entfernt.

XVIII Eine vorzeitige Menopause und Aborte in der Anamnese wurden nicht ins Modell aufgenommen, da diese Vorerkrankungen nur ab einem bestimmten Alter, nur bei Frauen und nur in den Fällen einer vorbestehenden Schwangerschaft auftreten konnten. Eine Verfälschung des Modells durch diese Störfaktoren sollte vermieden werden.

Tab.28. *Regressionsanalyse: Einflussfaktoren auf die Krankheitsaktivität - Begleiterkrankungen*

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Arthrose jemals (2004)	1,125	,489	5,288	1	,021	3,080
Fibromyalgie jemals (2004)	2,007	1,039	3,730	1	,053	7,440
Konstante	1,171	,241	23,535	1	,000	3,227

Lediglich die vorbestehende Diagnose einer Arthrose und einer Fibromyalgie im Jahre 2004 verblieben schließlich im Modell. Diese Begleiterkrankungen erhöhten bei Anwesenheit das Risiko für eine Krankheitsaktivität im SLAQ-Score von mindestens 10 Punkten um den Faktor 7,44 (OR) im Falle einer diagnostizierten Fibromyalgie und um den Faktor 3,08 (OR) im Falle einer vorbestehende Arthrose.

Das Modell erklärt 11,7% (Nagelkerkes R-Quadrat) der Varianz. Begleiterkrankungen sind also nur in begrenztem Maße als Prädiktoren für einen Lupus Schub geeignet.

Als weitere Einflussfaktoren kommen soziodemographische Merkmale wie etwa soziale Unterstützung in Frage, die bereits als Einflussfaktoren für die Krankheitsaktivität bei SLE beschrieben worden sind.¹²⁰ Daher wurden die in Kapitel 4.1.1. vorgestellten soziodemographischen Faktoren und Kenndaten der Krankheitsgeschichte (Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Studienbeginn^{XIX} und bei Ersterkrankung, alleinlebend, in fester Partnerschaft, Bildung (Jöckel-Index), Rente in ein zweites Regressionsmodell (WALD) überführt, mit dem dichotomisierten SLAQ-Score (Score unter 10, Score ab 10 und höher) als abhängige Variable.

Tab.29. *Regressionsanalyse: Einflussfaktoren auf die Krankheitsaktivität - soziodemographische Merkmale*

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Bildung	-,293	,125	5,477	1	,019	,746
Alter (-/+45)	1,290	,476	7,341	1	,007	3,632
Konstante	2,748	,751	13,388	1	,000	15,606

^{XIX}Das Alter wurde in Anlehnung an den Mittelwert von 45,6 dichotomisiert. Dadurch entstanden 2 ungefähr gleich große Gruppen. Eine Gruppe ab 45 und eine unter 45. Bei binär logistischen Regressionen wird für metrische Variablen vom Auswertungsprogramm eine Dummy-Variable erzeugt. Eine Dichotomisierung der Variable nach theoretischen oder statistischen Gesichtspunkten kann die Regressionsberechnungen verbessern

Das Ergebnis überrascht, denn nicht etwa die Kennzeichen für einen hohen *social support* erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine niedrige Krankheitsaktivität, sondern lediglich die Bildungsvariable und das Alter (dichotomisiert) verblieben im Modell. Eine hohe Bildung senkt die Wahrscheinlichkeit für eine höhere Krankheitsaktivität um den Faktor 0,75 (OR). Ein Alter ab 45 Jahren erhöhte die Wahrscheinlichkeit für einen SLAQ24 Summenscore von 10 und mehr um das 3,6 fache (OR). Dieses Modell erklärt 14,1% (Naegelkerkes Quadrat) der Varianz. ^{xx}

Tab.30. Nichtparametrische Korrelation zwischen Alter (dichotomisiert) und Bildung

n= 304	Alter (dichotomisiert)
	rho
Bildungsindex Jöckel	-,126*

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die in den Regressionsanalysen ermittelten soziodemographischen und anamnestischen Risikofaktoren für eine hohe Krankheitsaktivität umschreiben eine Patientengruppe, die besonderer Aufmerksamkeit bedarf. Als Handlungskonsequenz könnte insbesondere älteren Patienten empfohlen werden, besonders gut auf Aktivitätszeichen zu achten und den behandelnden Arzt frühzeitig zu konsultieren.

^{xx} Zwischen Alter und Bildung wird gerade für Frauen häufig ein starker Zusammenhang vermutet. Erst in den letzten Jahren hat der Anteil der Frauen, die Abitur machen bzw. studieren die Männer eingeholt und z.T. bereits überholt. Dieser Zusammenhang zwischen Alter und Bildung ist in der LULA-Teilstichprobe jedoch gering. Die Befragten unter 45 haben lediglich eine schwach ausgeprägte Tendenz, besser ausgebildet zu sein.

4.3 Die LULA-Teilnehmerinnen aus medizinischer Sicht

4.3.1 *Lupus-Basismedikation:*

Die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie bei Lupus erythematoses haben sich in den letzten Jahrzehnten stark verbessert. Es stehen verschiedene immunsuppressive oder antiinflammatorische Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zur Verfügung. Je nach Schwere der Erkrankung und Organbeteiligungen werden unterschiedliche Medikamente und deren Kombinationen eingesetzt (s. Kap. 2.4).

Auch in der LULA-Teilstichprobe sind Kombinationen mit mehreren Lupusmedikamenten häufig. Mehr als die Hälfte der Patienten bekommen zwei und mehr lupusspezifische Medikamente. Der Anteil derjenigen Teilnehmerinnen, die kein Lupusmedikament einnimmt oder nur mit NSAR behandelt wird, ist mit rund 12-17% (je nach Untersuchungsjahr) eher klein. Im Jahr 2001 liegt die Zahl der nicht mit einer lupusspezifischen Therapie medizierten Personen jedoch deutlich niedriger. In diesem Jahr haben besonders viele Studienteilnehmerinnen (n=35) kein Medikament vermerkt und auch nicht die Variable „keine Lupusmedikation“ angekreuzt. Es ist anzunehmen, dass die höhere Zahl fehlender Werte bei der Lupus-Basismedikation im ersten Untersuchungsjahr darauf zurück zu führen ist, dass die Teilnehmerinnen noch nicht so vertraut mit dem Fragebogen waren. Zählt man in allen Untersuchungsjahren die fehlenden Werte zu denjenigen Patienten, die keine Medikation erhalten haben, so ergibt sich eine gleichmäßigere Verteilung. In der folgenden Tabelle 31 ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen medikamentösen Therapieformen aufgelistet.

Tab.31. Medikation insgesamt (Mehrfachnennungen möglich)

Jahresangabe Medikament	2001	2002	2003	2004	2005
Keine Lupus-Medikation	11	42	33	33	47
	3,9%	13,9%	11,3%	11%	15,3%
Nur NSAR	8	5	7	11	8
	2,8%	1,7%	2,4%	3,7%	2,5%
Nur Steroid	42	41	45	45	47
	14,9%	13,5%	15,4%	15,0%	15,3%
Steroide insgesamt	226	226	224	223	212
	80,1%	74,6%	76,4%	74,1%	69,1%
Nur HCQ	27	27	29	23	19
	9,6%	8,9%	9,9%	7,6%	6,2%
Kombination aus NSAR u Steroid u HCQ	57	58	52	58	53
	20,2%	19,1%	17,7%	19,3%	17,3%
Azathioprin	76	71	61	64	73
	27,0%	23,4%	20,8%	21,3%	23,8%
Methotrexat	29	29	29	30	23
	10,3%	9,6%	9,9%	10,0%	7,5%
MMF	8	10	16	19	23
	2,8%	3,3%	5,5%	6,3%	7,5%
CSA	17	15	15	12	16
	6,0%	5,0%	5,1%	4,0%	5,2%
Cyclophosphamid	12	8	14	16	6
	4,3%	2,6%	4,8%	5,3%	2,0%
Fehlend Gesamt	35	14	24	16	10
	317	317	317	317	317

Erwartungsgemäß sind Steroide auch in der LULA-Teilstichprobe das am häufigsten eingenommene Lupus-Basismedikament. Der Anteil der Steroide bleibt bis 2004 konstant bei über 70% und geht im Jahr 2005 leicht zurück. Ob hier ein Trend einsetzt und eine Verlagerung auf andere, evtl. neue Lupusmedikamente, können erst die Befragungen der nächsten Jahre zeigen. Steroide finden sich in der Stichprobe hauptsächlich in Kombination mit anderen Therapiegruppen, nur rund 13-14% der Patienten nehmen das Medikament ohne weitere lupusspezifische Therapeutika.

Hydroxychloroquin wird als Einzelmedikation oder in Kombination mit Steroiden in der LULA-Teilstichprobe eingesetzt. Es ist trotz der guten Verträglichkeit des Medikaments eine leicht rückläufige Tendenz beim Einsatz dieses Medikamentes festzustellen. Im Jahr 2005 lag der Anteil für die Einzelmedikation mit 6% unter den Werten der Jahre 2001 - 2004.

Azathioprin wird in der untersuchten Teilgruppe der Lupuspatienten erwartungsgemäß häufig als Basis- bzw. Begleitmedikation gefunden. Rund 1/5 der Patienten wird mit diesem Immunsuppressivum therapiert.

Als geeignet zur Therapie aktiver Lupusformen zählt auch das neuere Medikament MMF. Der Anteil der mit MMF behandelten Patienten nahm im Verlauf der 5 Untersuchungsjahre kontinuierlich zu. Bei Studienbeginn nahmen 8 Patienten MMF als Lupus-Basismedikation, 2005 waren es bereits 23.

Die Therapie mit dem Immunsuppressivum CSA bleibt in der Teilstichprobe relativ konstant und schwankt im Laufe der 5 Untersuchungsjahre zwischen 17 und 12 Personen, die diese Therapieform erhalten.

Bei den Zytostatika ist mit einem Anteil von fast 10% häufiger Methotrexat zu finden als Cyclophosphamid. Beide Lupus-Basismedikamente erfahren in 2005 einen Rückgang. Insgesamt findet sich die Anwendung von Immunsuppressiva, Zytostatika und MMF bei fast der Hälfte der LULA-Patienten.

In der Praxis kann die Behandlung des systemischen Lupus erythematoses in einem dreistufigen Schema abgebildet werden: Der milde SLE kann mit NSAR oder ganz ohne Lupus-Basismedikation auskommen. Bei stärkeren und persistierenden Schmerzen oder anderen Beschwerden kommen Steroide und Antimalariamittel zum Einsatz. Steroide werden zudem in Phasen höherer Krankheitsaktivität initial mit einer Dosierung von über 7,5mg angewendet. Ist die Erkrankung mit diesen Medikamenten nicht in den Griff zu bekommen, stehen Immunsuppressiva, Zytostatika, MMF und weitere selektive Immunsuppressiva zur Verfügung.

Diese grobe Dreiteilung der Therapie wurde in dieser Untersuchung für die Bildung einer Variable berücksichtigt, die aus ärztlich-therapeutischer Perspektive einen Anhaltspunkt für den aktuellen Schweregrad der Erkrankung bietet. Dabei wurden eine ausschließliche Medikation mit NSAR und das Merkmal „keine lupusspezifische Medikation“ der Stufe eins bzw. dem Label „keine Medikation“ zugeordnet. Als

„konventionelle Therapie“ wurde Stufe zwei bezeichnet. Hier erfolgte die Therapie ausschließlich mit Steroiden, HCQ oder einer Kombination aus beiden Therapeutika. Immunsuppressiva, Zytostatika und der Wirkstoff MMF wurden einer dritten Stufe zugeteilt, die im Folgenden unter dem Begriff „Immunsuppression“ subsummiert wird. Eine feinere Aufteilung (z.B. die Berücksichtigung einer Therapie mit MTX) war durch den Umfang der Teilstichprobe und die zahlenmäßig geringe Einnahme einzelner Medikamente nicht möglich. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die angegebene Medikation nicht die leitliniengetreue Therapie widerspiegeln muss, da bei der Therapieentscheidung weitere, individuelle Faktoren berücksichtigt werden. So kann z.B. die Angst vor einem Rezidiv die Entscheidung beeinflussen, ob die Dosis der aktuellen Medikation verändert wird oder ob Medikamente ganz abgesetzt werden.

In Tabelle 32 sind für jedes Studienjahr die absoluten Zahlen und die Häufigkeiten in Prozent für die drei Medikationsklassen aufgeführt.

Tab.32. Medikationsklassen: Häufigkeitsverteilung 2001 – 2005

Jahresangabe Medikament	2001	2002	2003	2004	2005
1. Keine Medikation (oder nur NSAR)	19	47	40	44	55
	6,7%	15,5%	13,7%	14,6%	17,9%
2., „konventionelle Therapie“	126	126	126	126	119
	44,7%	41,6%	43%	41,9%	38,8%
3., „Immunsuppression“	137	130	127	131	133
	48,6%	43,3%	43,3%	44,2%	43,3%
Fehlend	35	14	24	16	10
Gesamt	282	303	293	301	307

Bei der medikamentösen Behandlung der Grunderkrankung SLE fällt auf, dass mehr als 40% der Patienten der LULA-Teilstichprobe Immunsuppressiva, Zytostatika oder neuere Medikamente wie MMF einnehmen. Etwa gleich häufig ist die „konventionelle Therapie“ zu finden. Die Gruppe „keine Medikation“ ist in der Teilstichprobe im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich kleiner.

Wenn die Medikationsgruppen einen Hinweis auf die Krankheitsaktivität bieten, könnte der Aktivitätsscore SLAQ Auskunft über die regelkonforme Anwendung der Medikamente geben. Da der SLAQ-Score nur für das Jahr 2005 vorliegt, kann ein Vergleich lediglich mit der Medikation desselben Jahres erfolgen.

Hinweise auf den stimmigen Einsatz der Lupus-Basismedikation sind z.B. über das SLAQ-Item 1 und -Item 26 festzustellen. In der LULA-Teilstichprobe geben 19,9% an, dass keine Krankheitsaktivität (Item26) besteht. Diese Zahl ist vergleichbar mit dem Anteil der Patienten ohne Lupus-Basismedikation. Und die beiden globalen SLAQ-Items weisen in einer nichtparametrischen Korrelation vergleichbare Korrelationskoeffizienten mit dem Therapietyp auf: Ein Lupusschub (SLAQ-Item1) in den letzten 3 Monaten korreliert signifikant mit der Medikation im Jahr 2005 (ρ 0,216, $p < 0,01$). Die Krankheitsaktivität (SLAQ Item 26), die mit einer Skala von 0-10 bewertet wird, korreliert ebenfalls signifikant mit der Medikationsklasse des Jahres 2005 (ρ 0,280, $p < 0,01$). vgl. 121

Bei genauerer Betrachtung in einer Kreuztabelle (s. Anhang Tab. 11) mit beiden Variablen (Krankheitsaktivität SLAQ-Item 26 und Medikationsklasse) finden sich einige Patienten mit hohen Krankheitsaktivitätsscores, die keine lupusspezifische Basismedikation erhalten: 5 Patienten mit einem Score von 6 und höher bekommen keine Basismedikation. Umgekehrt erhalten von allen Patienten ohne Krankheitsaktivitätsangabe 17 Patienten Steroide oder HCQ und 20 Patienten Zytostatika oder Immunsuppressiva. Welchen individuellen Umständen vom Standard abweichende Medikationen geschuldet sind, kann durch die postalische Befragung nicht geklärt werden.

Die Tendenz der medizinischen Versorgung ist jedoch stimmig. Während ein Aktivitätsscore von 1 und 2 mit fast gleichmäßig verteilten Medikationstypen einhergeht, erhalten mindestens 50% der Patienten, die sich im Aktivitätsscore bei Stufe 3 und 4 eingeordnet haben eine konventionelle Therapie. Ab einem Score von 5 erhält die Mehrheit der Patienten Immunsuppressiva oder Zytostatika.

Auch die Betrachtung der Begleiterkrankungen unterstützt das stimmige Therapiemuster bei den Studienteilnehmerinnen: Im Jahre 2004 erhalten Patienten mit Nierenerkrankungen in der Vorgeschichte signifikant häufiger (χ^2 -Test, $p < 0,01$) eine „Immunsuppression“ als die übrigen Teilnehmerinnen. (s. Anhang Tab. 12)

Bei Patienten mit weniger mortalitätsbeeinflussenden Begleiterkrankungen wie der Arthrose oder den vernarbenden Hauterkrankungen ist der Unterschied nicht signifikant (X^2 -Test $p > 0,1$) (s. Anhang Tab. 13).

4.3.2 Die Medikation im Verlauf

Die 317 Teilnehmerinnen der Teilstichprobe, die im gesamten Untersuchungszeitraum regelmäßig an den Umfragen partizipierten, lassen sich den Medikationsgruppen 1. „ohne Lupus-Basismedikation“, 2. „konventionelle Lupus-Basistherapie“ (Steroide und/oder HCQ) und 3. „Immunsuppression“ zuordnen (s.o.).

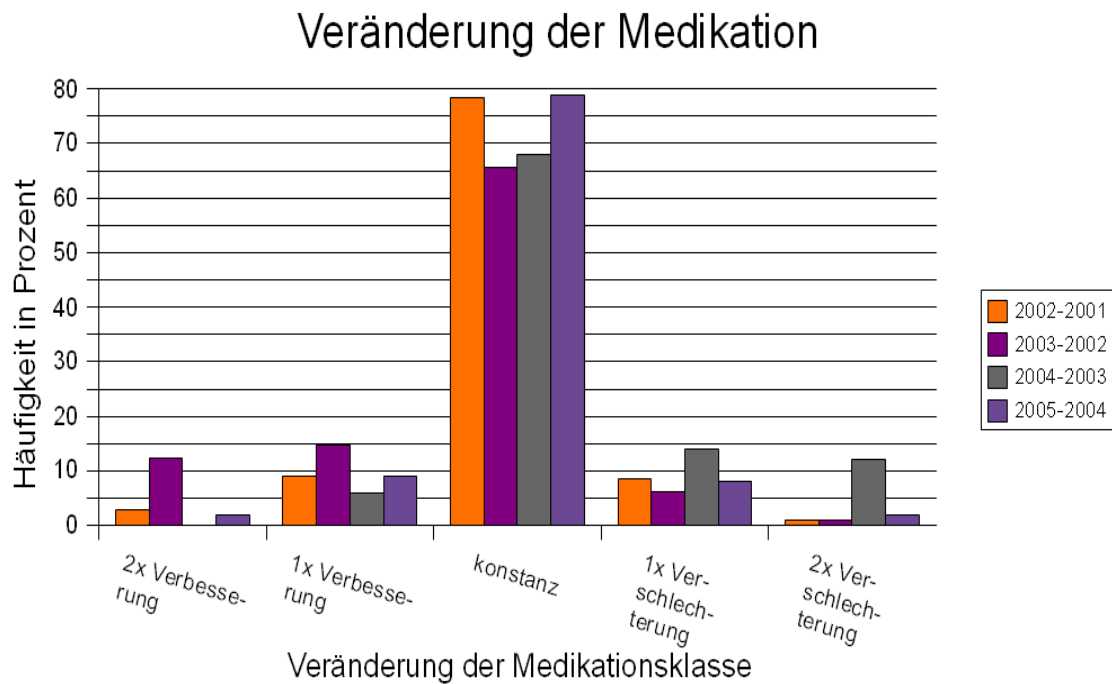
Diese Therapie mit bestimmten „Medikationsklassen“ kann nun über alle 5 Untersuchungsjahre betrachtet werden. Bei einer Auflistung aller in den fünf Jahren angegebenen Medikationstypen ergeben sich zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten, die alle bei zumindest einzelnen Studienteilnehmerinnen zu finden sind. Die kontinuierliche Behandlung über alle 5 Jahre mit ein und derselben Medikamentengruppe ist jedoch das bevorzugte Muster im Verlauf der Medikation: 54 bzw. 17% nehmen über die gesamten 5 Jahre Zytostatika oder Immunsuppressiva ein; 50 bzw. 15,8% bleiben kontinuierlich bei einer „konventionellen Therapie“ und 27 bzw. 8,5% benötigen im gesamten Untersuchungszeitraum keine Basis-Lupusmedikation. Rund 40% der Patienten weisen also Beständigkeit in ihrer Lupustherapie auf.

Eine Auflistung aller Kombinationsmöglichkeiten und die Häufigkeitsverteilung in der LULA-Studie ist dem Anhang (Tab. 14) beigelegt.

Eine nichtparametrische Korrelationsberechnung der Medikationsgruppenvariable bestätigt den Eindruck einer hohen Kontinuität bei der Medikation. In allen 4 Jahresvergleichen finden sich hochsignifikante Zusammenhänge.

Die Medikationsklassenvariable kann als ordinalskaliert aufgefasst werden, da einer Zunahme des Zahlenwertes eine „Zunahme“ der Therapie und vermutlich auch der Krankheitsaktivität entspricht. Über die Differenz zum Vorjahr kann nun die Veränderung der Therapie dargestellt werden. Bei der Subtraktion des Vorjahreswertes ergeben sich für eine Verschlechterung der Therapie positive Werte, für eine Verbesserung negative. Im folgenden Diagramm sind die Differenzbeträge aus allen 4 möglichen Studienvergleichsjahren abgebildet.

Abb.6. Veränderung der Medikation, Angaben in Prozent



Bei etwa 2/3 der Patienten ändert sich in den 4 Jahresvergleichen nichts am Medikationstyp. Im Jahre 2003 überwiegen die Verbesserungen hin zu einer niedrigerem Medikationsklasse gegenüber den Verschlechterungen. Im Jahr 2004 ist es umgekehrt. Hier überwiegen die Verschlechterungen.

5 Diskussion und Ausblick

Es gibt nur wenige überregionale Daten aus Deutschland zur Versorgung von Patienten mit Lupus erythematoses und zum Verlauf der Erkrankung. Gerade zu den Alltagsbedingungen der Lupuspatienten und der ambulanten Behandlung fehlen flächendeckende Informationen. Mit der Unterstützung der Selbsthilfegemeinschaft Lupus erythematoses war es erstmals möglich, eine deutschlandweite Befragung der Lupuspatienten durchzuführen und eine große Zahl von Lupuspatienten in allen Bundesländern zu erreichen. Konzipiert als prospektive Langzeitstudie ermöglicht die Studie außerdem Aussagen über den Verlauf des Lupus bei denjenigen Studienteilnehmerinnen, die über die ganze erste Studienphase von 2001-2005 an den Befragungen partizipierte.

Als methodische Besonderheit fand die Erhebung nicht im ärztlichen *setting* statt sondern als postalische Befragung. Die Teilnahmebereitschaft war trotz der erforderlichen Eigeninitiative der Patienten hoch. Auch beim Ausfüllen der Fragebögen sind insgesamt nur vereinzelt Unstimmigkeiten festzustellen, die auf Missverständnisse zurückzuführen sein könnten. Die patientenbasierten Instrumente wie der SF-12 und SLAQ sind auf eine hohe Akzeptanz gestoßen und gewissenhaft ausgefüllt worden. Ferner sind die Studienergebnisse plausibel und decken sich in weiten Teilen mit Ergebnissen aus anderen internationalen Studien, die nicht mit einer postalischen Befragung gearbeitet haben.

Limitierungen der Studie könnten in den inkompletten Datensätzen im Verlauf der fünf Jahre begründet sein: es ist nicht auszuschließen, dass besonders schwere Verläufe der Befragung entgangen sind. Es sind keine Gründe für den Ausfall an den einzelnen Befragungszeitpunkten erfasst worden, so dass sich hinter den inkompletten Datensätzen Klinikaufenthalte oder Lupusschübe an den Befragungszeitpunkten verbergen könnten. Insgesamt jedoch spricht die Zusammensetzung der LULA-Teilnehmerinnen mit einem hohen Anteil von Patienten mit hohen Aktivitätsscores, einer niedrigen Lebensqualität und einer „aggressiven“ Medikation für eine Selektion der Teilstichprobe ohne gravierende Verzerrungen.

Weitere Hinweise auf eine gute Aussagekraft der Ergebnisse liefern folgende Befunde: Die Gesamtstichprobe und die LULA-Teilstichprobe unterscheiden sich nicht signifikant sowohl in den soziodemographischen Angaben als auch in den untersuchten *outcome*-Merkmale wie Lebensqualität, Krankheitsaktivität und Medikation. In Bezug auf die Mitglieder der Selbsthilfegemeinschaft ist eine vergleichbare Geschlechtsverteilung festzustellen. Es gibt keinen Hinweis auf eine Selektion von Patienten mit hohem Bildungsniveau durch die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen über die Selbsthilfegemeinschaft: Die LULA-Teilstichprobe weist einen ähnlich hohen Anteil von Akademikern auf wie die Gesamtbevölkerung.

Das Beispiel der LULA-Studie könnte auch für andere chronische Erkrankungen eine attraktive Alternative zu klinik- und ärztebasierten Studien darstellen, um Daten zum „natürlichen“ Verlauf und zur Versorgung der jeweiligen Patientengruppen zu gewinnen. Die Zusammenarbeit mit einer Selbsthilfegruppe kann mit relativ geringem Aufwand eine hohe Akzeptanz garantieren. Gleichzeitig wird den Patienten über die Beteiligung der Selbsthilfegruppe der Zugang zu den gewonnenen Erkenntnissen erleichtert.

Was sind nun die Erkenntnisse aus der LULA-Studie?

In der LULA-Studie ist für viele Patienten ein chronischer Verlauf des systemischen Lupus erythematoses festzustellen. Nur etwa 10% der Patienten haben einen so blanden Verlauf, dass sie über längere Zeit ohne Basismedikation auskommen.

Insgesamt weist die medikamentöse Versorgung eine hohe Kontinuität auf. 2/3 der Patienten behalten von Jahr zu Jahr dieselbe Medikationsklasse bei (Abb.6). Bei den kontinuierlich eingenommenen Medikamenten handelt es sich häufig um Immunsuppressiva und Zytostatika, die auf eine hohe Krankheitsaktivität schließen lassen. Zusammen mit dem Anteil an Patienten, die kontinuierlich mit Kortison oder HCQ behandelt werden, ergibt sich ein chronisch aktives Krankheitsmuster für über 40% der Patienten.^{vgl. 122}

Rückfälle und eine kontinuierlich hohe Krankheitsaktivität bergen das Risiko für Organschädigungen. Diese wiederum bestimmen das Ausmaß an Beeinträchtigung und die Sterblichkeit.¹²³

Die hohe Kontinuität der Medikation in der LULA-Studie unterstützt die Vermutung, dass sich das Risiko für Organbeteiligungen und die Chancen für eine Remission beim systemischen Lupus erythematoses bereits in den ersten Krankheitsjahren herauskristallisieren und sich das Krankheitsmuster anschließend verfestigt. Die jeweiligen Krankheitsmuster schließlich können die Prognose maßgeblich bestimmen.¹²⁴ Eine hohe und chronische Krankheitsaktivität wiederum hat einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Als subjektiver Messwert spiegelt der SF-12 in der Studie die vom Patienten selbst wahrgenommenen körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen besonders gut wider. Im Schnitt sind die Patienten der LULA-Teilstichprobe deutlich beeinträchtigt in ihrer körperlichen Lebensqualität. Die mentale Lebensqualität ist weniger stark reduziert, was für gute Bewältigungsstrategien im Umgang mit der chronischen Erkrankung spricht. Im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen ist z.B. eine ähnlich hohe Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) beschrieben worden, die ebenfalls stärker körperlich als psychisch beeinträchtigt sind.^{94,96,125} Weitere Studien rückten die Einschränkung der Lebensqualität bei SLE sogar in die Nähe der Ergebnisse für schwere chronische Erkrankungen wie AIDS oder Krebserkrankungen.⁹⁷

Als wichtiger Einflussfaktor auf die körperliche und psychische Lebensqualität konnte die subjektive Krankheitsaktivität (SLAQ) ermittelt werden. Die Bedeutung der Krankheitsaktivität für die Lebensqualität wird in anderen Studien kontrovers diskutiert. Während Stoll, Fortin und Dobkin ebenfalls einen Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Lebensqualität beobachteten,^{118,126,127} fanden Gladmann und Hanly keinen Einfluss.^{128,129} Ein Grund für diese konträre Beurteilung könnte bei Unterschieden in der Zusammensetzung der untersuchten Stichproben zu finden sein. In der Studie von Gladmann hatten die Patienten eine leichte bis moderate Krankheitsaktivität. Patienten mit starker Aktivität, welche die höchsten Einbußen der Lebensqualität erwarten ließen, waren nicht in der Studie enthalten. Für die Bedeutung der Stichprobenzusammensetzung spricht die Studie von Stoll et al., der einen Anstieg der Lebensqualität mit Absinken der Aktivität nach einem Schub beobachtet hatte. Die Qualität der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit profitiert vermutlich von der heterogenen Zusammensetzung der LULA-Stichprobe.

Strategien zur Verbesserung der Lebensqualität bei Lupus erythematoses sind in der Vermeidung von Schüben und der Reduzierung der Krankheitsaktivität zu suchen. Neben individuellen Strategien (Stressreduzierung, Krankheitsbewältigung usw.) ist die Verbesserung der medikamentösen Therapie ein Ansatzpunkt für eine ärztliche Intervention.

Zusammenfassend lässt sich anhand der LULA-Studie für die medikamentöse Therapie bestätigen, dass der systemische Lupus erythematoses trotz der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten noch immer eine Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen ist. Die hohe Chronizität der Erkrankung, die in der LULA-Studie durch die hohe Kontinuität in der subjektiven Krankheitsaktivität (SLAQ) und Medikation bestätigt wurde, stellt auch heutzutage Herausforderungen an die Therapie. Wie den Patienten geholfen werden kann, dazu können anhand der Ergebnisse der LULA-Studie einige Hypothesen formuliert werden.

Die Therapie der LULA-Studienpatientinnen ist im großen und ganzen stimmig: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Medikationstyp, besonders gefürchteten Organbeteiligungen und der subjektiven Krankheitsaktivität. Es sind lediglich Einzelfälle, in denen eine Optimierung der Therapie möglich scheint – z.B. für diejenigen Patienten, die trotz hoher subjektiver Aktivitätsscores (SLAQ) keine lupusspezifische Therapie erhalten.

Verbesserungen im therapeutischen Bereich könnten neue Medikamente bieten, die ihren Nutzen für die Patienten allerdings erst noch unter Beweis stellen müssen. In der LULA-Studie waren diese neuen Medikamente in der ersten Studienphase nicht erfasst worden. Sie könnten allerdings für den möglichen Trend im Anstieg der Patienten ohne lupusspezifische Basismedikation und das Absinken der konventionellen Therapie und der Zytostatika im Jahr 2005 verantwortlich sein. Auch genauere Dosierungsempfehlungen für bereits verwendete Medikamente könnten sich bei der Therapie des Lupus als hilfreich erweisen und die Prognose der Erkrankung verbessern.¹³⁰ Vielversprechend erscheint zudem die Identifizierung von Patienten mit besonders hohem Risiko für „Schübe“ oder Organbeteiligungen. Besondere Antikörperprofile und serologische Auffälligkeiten werden derzeit als Ansatzpunkte für ein Screening von Hochrisikopatienten diskutiert.^{131,132,133} Doch ist die Vorhersagekraft dieser Parameter bislang begrenzt¹³⁴ und bestimmt in der Praxis nicht die

Therapieentscheidungen.¹³⁵ Aussagen aus den LULA-Daten können hierzu derzeit nicht gemacht werden, die Aufnahme einiger Kenngrößen wäre jedoch in der zweiten LULA-Studienphase denkbar.

Als weitere Einflussfaktoren auf die Lebensqualität können psychosoziale Faktoren zur Verbesserung der Lebensqualität fokussiert werden.^{136,117} Sherbourne stuft soziale Unterstützung als einen vom Alter unabhängigen und bedeutsamen Faktor für die Lebensqualität von chronisch kranken Menschen ein.¹³⁷ Auch in der LULA-Studie konnte ein altersunabhängiger positiver Einfluss einer festen Partnerschaft auf die Lebensqualität festgestellt werden. Dass das Alter in der multiplen linearen Regressionsanalyse in den Modellen mit dem psychischen Summenscore und dem körperlichen Summenscore des SF-12 als abhängige Variable nicht enthalten ist, kann älteren Menschen mit Lupus Hoffnung auf eine gute Lebensqualität geben. Die Bedeutung des Alters bei Erstdiagnose, für das in der multiplen linearen Regression ein Einfluss auf die körperliche Lebensqualität nachgewiesen wurde, ist nicht leicht zu interpretieren. Möglicherweise haben Kohorteneffekte oder das Modell selbst zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt. Ältere Menschen, die bereits im jungen Lebensalter erkrankten, sind aufgrund der höheren Sterblichkeit und unzureichenden Diagnostik vor 50 Jahren seltener und möglicherweise weniger heterogen in ihren Krankheitsmerkmalen.

Die Untersuchung von Alters- und Kohorteneffekten war in der LULA-Studie nur durch das Studiendesign als prospektive Langzeitstudie möglich. Um weitere Effekte, wie den Einfluss des Alters bei Diagnosestellung und die Langzeiteffekte der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten genauer interpretieren zu können, sind Folgestudien mit einem längeren Beobachtungszeitraum abzuwarten.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Lupus erythematodes erscheint den Ergebnissen der LULA-Studie zufolge ein Fokus auf die Begleiterkrankungen. Insbesondere die Zunahme der Hypertonie im Untersuchungszeitraum und die hohe Prävalenz von weiteren das Arteriosklerosisrisiko beeinflussenden Begleiterkrankungen wie der Fettstoffwechselstörung ist angesichts der hohen Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse bei SLE alarmierend.¹³⁸⁻¹⁴¹

Hier bestehen vielfältige Interventionsmöglichkeiten: Für die Fettstoffwechselstörung stehen Statine und Fibrate als medikamentöse Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.¹⁴² Nahezu nebenwirkungsfrei lassen sich bei einigen Patienten die Lipide mit sportlicher Betätigung senken.

Der hohe Anteil an Hypertonikern unterstützt Studienergebnisse, die eine Assoziation von Lupus erythematoses und Hypertonus ermittelt haben. Dabei ist eine Kausalität in beide Richtungen denkbar: Einerseits wird der Hypertonus als Manifestation des Lupus diskutiert, der durch Autoimmunprozesse an den Gefäßen und dadurch hervorgerufene Gefäßschäden entsteht. Andererseits scheint eine durch erhöhten Blutdruck vorgeschädigte Gefäßwand anfälliger für die Angriffe von Autoimmunkomplexen zu sein¹⁴³. Unklar ist, ob diese Gefäßschäden auch Ausdruck eines „Prälupus“ sein könnten, welcher der klinischen Diagnose des Lupus erythematoses vorausgeht.¹⁴⁴ Zu bedenken ist weiterhin, dass einige antihypertensive Medikamente einen Lupus erythematoses auslösen können.¹⁴⁵

In jedem Fall ist der starke Anstieg der Bluthochdruckfälle im Zeitraum von 3 Jahren und die generell hohe Prävalenz der Hypertonie in der Teilstichprobe Besorgnis erregend. Zur Senkung der Hypertonie sollten medikamentöse Therapiemöglichkeiten und eine Lebensstiländerung mit mehr Bewegung und falls nötig eine Gewichtsreduktion in Erwägung gezogen werden.

Zur Reduzierung des Arteriosklerosisrisikos ist eine aktive Beteiligung der Betroffenen unerlässlich. Eine wichtige Rolle kommt dabei den behandelnden Ärzten zu, die das Thema Arteriosklerose und die individuellen zusätzlichen Risikofaktoren ansprechen sollten.¹⁴⁶ Die Aufklärungsarbeit der Ärzte und Selbsthilfegruppen könnte einen besonders großen Beitrag zur Verbesserung der Prognose bei SLE darstellen. Ferner sollte an moderne Motivationsstrategien gedacht werden, um den Erfolg einer langfristigen Lebensstiländerung zu erhöhen.

Mit Spannung werden die Daten für die letzte LULA-Studienphase ab 2006 erwartet. Diese Daten bieten die Möglichkeit der Absicherung der Befunde der vorliegenden Arbeit, zum einen durch höhere Fallzahlen und zum anderen durch eine Änderung der methodischen Vorgehensweise. Alle Patienten dieser zweiten Phase haben sich zur kontinuierlichen Teilnahme bereit erklärt, so dass das LULA-Studienkollektiv seit 2006

über die ganzen Jahre bis 2010 komplett dokumentiert ist, einschließlich der Gründe für einen Ausfall.

6 Zusammenfassung

Durch die Verbesserung der Überlebensrate bei systemischem Lupus erythematoses nimmt die Erkrankung heute meist einen chronischen Verlauf. Neben einer Optimierung der medizinischen Therapie steht die Verbesserung der Lebensqualität und der subjektiven Lage der Patienten im Fokus des medizinischen Diskurses. Ziel der Untersuchung ist es, den Krankheitsverlauf einer Cohorte mit SLE über 5 Jahre anhand ausgewählter subjektiver und objektiver Indikatoren zu beleuchten.

Im Rahmen der LULA-Studie, einer längsschnitt- und selbsthilfegruppenbasierten Untersuchung, nahmen 317 Patienten im Alter zwischen 11 und 77 Jahren über 5 Jahre (2001 bis 2005) an einer postalischen Befragung teil. Neben soziodemographischen Merkmalen und der individuellen Krankengeschichte wurden in der vorliegenden Untersuchung als objektive outcome-Parameter die Medikation und als subjektiv-patientenbasierte die Lebensqualität (SF-12) und Krankheitsaktivität (SLAQ) über den fünfjährigen Studienzeitraum herangezogen.

Bei der LULA-Stichprobe handelt es sich um eine heterogen zusammengesetzte Gruppe. Etwa 10% haben einen blanden Verlauf. Ein chronisch aktives Muster ist bei etwa 40% der Patienten vertreten. Entsprechend häufig werden die Patienten über einen längeren Zeitraum mit Immunsuppressiva, Zytostatika oder neueren Wirkstoffen wie MMF therapiert. Auffällig ist, dass im Jahresvergleich bei der großen Mehrheit der Patienten keine Änderung der Medikationsklasse vorgenommen wurde. Eine ähnlich hohe Kontinuität ist beim subjektiven outcome-Parameter SF-12 zu beobachten, der im Jahresvergleich bei etwa 50% konstant bleibt. Die psychische Lebensqualität weist eine zweigipflige Verteilung auf mit einer Gruppe mit sehr niedrigen Werten und einer weiteren Gruppe, mit hohen Lebensqualitätsscores. Niedrige körperbezogene Lebensqualitäts-Scores korrelieren mit der Anzahl der Begleiterkrankungen und der subjektiven Krankheitsaktivität (SLAQ). Die Zusammenhänge mit der mentalen Lebensqualität sind schwerer auszumachen. Die subjektive Krankheitsaktivität scheint jedoch eine wichtige Rolle zu spielen. Ob psychiatrische Begleiterkrankungen z.B. Depressionen oder Angststörungen für die extrem niedrigen Scores eines Teils der Patienten verantwortlich sind, kann nicht abschließend geklärt werden.

Ein hoher Anteil der LULA-Teilnehmerinnen ist durch SLE subjektiv und objektiv stark beeinträchtigt. Zur Grunderkrankung kommen bei fast 90% der Teilnehmerinnen weitere Begleiterkrankungen. Zu den häufigsten Nennungen zählen die bekannten Risikofaktoren für eine Arteriosklerose und Herz- Kreislauferkrankungen: Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und Übergewicht. Die Therapie dieser Risikofaktoren und die Motivation zu einem gesundheitsbewussten Verhalten stellen Angriffspunkte zur langfristigen Verbesserung der gesundheitlichen Situation der Patienten mit SLE dar.

Zur Verbesserung der mentalen Lebensqualität von Menschen mit SLE könnte eine erhöhte Aufmerksamkeit für psychiatrische Begleiterkrankungen beitragen. Informationen zur Diagnosestellung und Therapie könnte für die behandelnden Ärzte hilfreich sein. Eine Sensibilisierung der Patienten selbst und der lokalen Selbsthilfegruppen für dieses Thema sind weitere mögliche Schritte zur spürbaren Verbesserung der mentalen Lebensqualität. Auf der anderen Seite verfügt eine weitere Patientengruppe mit hohen mentalen Lebensqualitätsscores anscheinend über sehr gute Bewältigungsstrategien im Umgang mit der Erkrankung und körperbezogenen Schmerzen und Einschränkungen. Welche Strategien hierfür im Einzelnen angewendet werden, sind mögliche Themen für zukünftige Forschungsvorhaben.

7 Literatur

1. **Lawrence R.C. et al.**, Estimates of the Prevalence of Arthritis and selected Musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis&Rheumatism* 1998; 41 (5):778-799.
2. **Bernatzky S. et al.**, A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology* 2007; 46(12):1814-1818.
3. **Somers E.C. et al.**, Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arth Rheum* 2007; 57(4):612-618.
4. **Govoni M. et al.**, Incidence and prevalence in Systemic Lupus Erythematosus in a district of north Italy. *Lupus* 2006; 15(2):110-113.
5. **Zandman-Goddard G. et al.**, Gender and Autoimmunity. *Autoimmune Rev* 2007; g(6): 366-372.
6. **Munoz J.A. et al.**, Sex hormones in chronic systemic lupus erythematosus. Correlation with clinical and biological parameters. *Ann Med Interne* 1994; 145 (7):459-463.
7. **Jian J.F. et al.**, Sex hormones in female patients with systemic lupus erythematosus. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 30(3): 315-317.
8. **Lahita G.**, The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5): 352-356.
9. **Bengtsson A.A. et al.**, Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology* 2002; 41:563-571.
10. **Yurino H. et al.**, Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells. *Toxicol Sci* 2004; 81(1):139-147. Epub 2004 May 27.
11. **Vertheli D.**, Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(6):983-993.

- 12.Petri M.**, Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17:412-415.
- 13.Lahita R.G.**, Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22(11):1195-1198.
- 14.Ansar Ahmed S.**, Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol* 1985; 121(3):531-551.
- 15.Boumann A. et al.**, Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005; 11(4):411-423.
- 16.Ar buckle M.R. et al.**, Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM* 2007; 349(16):1526-1533.
- 17.Heller T. et al.**, Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus* 2007; 16(11):908-914.
- 18.Alarcón-Segovia D. et al.**, Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4):1138-47.
- 19.Sullivan K.E.**, Genetics of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:229-256.
- 20.Rahman A., Isenberg D.A.**, Mechanisms of Disease: Systemic Lupus Erythematoses. *NEJM* 2008; 358(9):929-939.
- 21.Hom G. et al.**, Association of Systemic Lupus Erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *NEJM* 2008; 358(9):900-999. Epub 2008 Jan 20.
- 22.Isenberg D.A. et al.**, Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes in the serum of systemic lupus erythematosus patients and of their relatives. *Arthritis Rheum* 1985; 28:999-1007.
- 23.ter Borg E.J. et al.**, Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus: a long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990; 33:634-643.

- 24.Ng K.P. et al.,** Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 55:900-904.
- 25.Kowal C. et al.,** Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(52):19854-19859.
- 26.Ramos-Casals M.,** Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus* 2008; 17:163-166.
- 27.Hsu T.-C. and Tsay G.J.,** Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Theumatology* 2001; 40:152-157.
- 28.Mills J.A.,** Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM* 1994; 330(26):1871-1879.
- 29.Hinrichsen H. et al.,** Effect of acoustic stress on immunoregulatory cells in female patients with systemic lupus erythematoses (SLE), patients with sarcoidosis and normal comparative subjects. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119(49):1771-1773.
- 30.Hinrichsen H. et al.,** Modulation of the immune response to stress in patients with systemic lupus erythematosus: review of recent studies. *Eur J Clin Invest* 1992; 22(1):21-25.
- 31.Pawlak C.R. et al.,** Patients with systemic lupus erythematosus differ from healthy controls in their immunological response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun* 1999; 13(4):287-302.
- 32.Bricou O. et al.,** Stress and coping strategies in systemic lupus erythematosus: a review. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13(5-6):283-293.
- 33.Pistiner M. et al.,** Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:55-64.
- 34.Mikdashi J. et al.,** Recurrent Benign Lymphocytic (Mollaret) Meningitis in Systemic Lupus Erythematosus. *Neurologist* 2008; 14(1):43-45.

- 35. Jennekens F.G., Kater L.,** The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41(6):605-618.
- 36. Bertoli A.M.,** Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic US Cohort: LUMINA XLVII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus* 2007; 16:410-417.
- 37. Seleznick M.J., Fries J.F.,** Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:73-80.
- 38. Steinberg A.D. et al.,** Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; 115:548-559.
- 39. Roman M.J. et al.,** Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *NEJM* 2003; 349(25):2399-406. Erratum in: *NEJM*; 2006; 355(16):1746.
- 40. Farzaneh-Far A. et al.,** Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12):3918-3925.
- 41. Mikdashi J. et al.,** Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 2007; 38(2):281-285.
- 42. Bijl M. et al.** Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythematosus at risk. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(6):534-9.
- 43. Stoll T. et al.,** Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2004; 43:1039-1044.
- 44. Tseng C.-E. et al.,** The Effect of Moderate-Dose Corticosteroids in Preventing Severe Flares in Patients with serologically Active, but Clinically Stable, Systemic Lupus Erythematosus. *Arth Rheum* 2006; 54,11: 3623-3632.
- 45. Ponticelli C.,** New Therapies for Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:863-868.

- 46.Rhen T. and Cidlowski J.A.,** Mechanismas of Disease: Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs. *NEJM* 2005; 353(16):1711-1723.
- 47.Hafezi-Moghadam A. et al.,** Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2002; 8(5):473-479.
- 48.Ortiz P.A., Garvin J.L. ,** Cardiovascular and renal control in NOS-deficient mouse models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:628-638.
- 49.Lopez P. et al.,** Cytokine polymorphisms influence treatment outcomes in SLE patients treated wich antimalarial drugs. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:42.
- 50.MacIntyre A.C., Cutler D.J.,** Role of lysosomes in hepatic accumulation of chloroquine. *J Pharm Sci* 1988; 77:196-199.
- 51.Karres I. et al.,** Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol* 1998, 274:1068-1064.
- 52.Zhu X. et al.,** Chloroquine inhibits macrophage tumour necrosis factor-alpha mRNA transcription. *Immunology* 1993, 80:122-126.
- 53.Ruiz-Irastorza G. and Khamashta M.A.,** Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008; 17:271-274.
- 54.Sahasranaman S. et al.,** Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(8):753-67.
- 55.Moroni G.,** A Randomized Pilot Trial Comparing Cyclosporine and Azathioprine for Maintenance Therapy in Diffuse Lupus Nephritis over Four Years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5):925-32.
- 56.Manger K. et al.,** Cyclosporin A in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Results of an open Clinical Study. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:669-675.
- 57.Kahan B.D.,** Cyclosporine. *NEJM* 1989; 321:1725-34.

- 58. Isenberg D.A. et al.,** Cyclosporin A for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopharmacol* 1981; 3:163-169.
- 59. Feutren G. et al.,** The effects of cyclosporine in patients with systemic lupus. *Transplant Proc* 1986; 18:634-644.
- 60. Bennett W.M., Pulliam J.P.,** Cyclosporin nephrotoxicity. *Ann Intern Med* 1983; 99:851-854.
- 61. Mok C.C. et al.,** Long-term outcome of diffuse Proliferative Lupus glomerulonephritis treated with Cyclophosphamide. *Am J Med* 2006; 119(4):355.e25-33.
- 62. Balow J. D. et al.,** Maintenance therapy for Lupus Nephritis – Something Old, Something New. *NEJM* 2004; 350(10):1044-1046.
- 63. Contreras G. et al.,** Maintenance Therapies for Proliferative Lupus Nephritis: Mycophenolate Mofetil, Azathioprine and Intravenous Cyclophosphamide. *Lupus* 2005; 14 Suppl 1:33-38.
- 64. Wenzel J., Tüting T.,** Identification of type I interferon-associated inflammation in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus opens up options for novel therapeutic approaches. *Exp Derm* 2007; 16:454-463.
- 65. Whittle S.L., Hughes R., A.** Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004; 43:267-271.
- 66. Sato E.I.,** Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(3):162-164.
- 67. Fulton B. et al.,** Mycophenolate mofetil: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996; 51:278-298.
- 68. Ramos M. A. et al.,** Modulation of autoantibody production by mycophenolate mofetil: effects on the development of SLE in (NZBxNZW)F₁ mice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:878-883.
- 69. Riskalla M.M. et al.,** Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003; 30(7):1508-1512.

- 70.Chan T.M. et al.,** Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Proliferative Lupus Nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. NEJM 2000; 343(16):1156-1162.
- 71.Pleyer U. et al.,** Ein Beitrag zur Anwendung von Mycophenolsäure bei Autoimmunerkrankungen des Auges: Können wir die Therapie optimieren? (Mycophenol Acid in Ocular Automimmune Disorders - Can We Optimise this Therapy?). Klin Monatsbl Augenheilkd 2008; 225(1):66-9.
- 72.Vasoo S. et al.,** Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. Lupus 2003; 12(8):630-632.
- 73.Chang H.K.,** Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. J Korean Med Sci 2005; 20(5):883-885.
- 74.Schanz S. et al.,** Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. Br J Dermatol 2002; 147(1):174-178.
- 75.Karim M.Y. et al.,** Mycophenolate mofetil for systemic Lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatology 2002; 41(8): 876-882.
- 76.Wilson E.C. et al.,** The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. Rheumatology 2007; 46(7):1096-2101.
- 77.Pisoni C.N. et al.,** Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with mycophenolate mofetil. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(3):393-6.
- 78.Fischer-Betz R., Hiepe F.; Kommission Pharmakotherapie der DGRh,** Revision of the recommendations of the Commission on Pharmacotherapy of the German Society for Rheumatology. Comment on the use of mycophenolic acid for systemic lupus erythematosus. Z Rheumatol 2007; 66(1):78-82.
- 79.Anolik J.H. et al.,** Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004; 50:3580-3590.

- 80. Arkfeld D.G.,** The potential utility of B cell-directed biologic therapy in autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 2008; 28:205-215.
- 81. van Vollenhoven R.F.,** The Janus of lupus benefits and risks with B-cell therapy. *Lupus* 2008; 17:447-449.
- 82. Karlson E. W. et al.,** Validation of a systemic lupus activity questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus* 2003; 12:280-286.
- 83. Yazdany J. et al.,** Validation of the systemic lupus erythematosus activity questionnaire in a large observational cohort. *Arthritis & Rheum (Arthritis & Research)* 2008; 59(1): 136-143.
- 84. Ware J.E. Jr, Sherbourne C.D.,** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-483.
- 85. Sherbourne C.D.,** The MOS social support survey. *Soc Sci Med* 1991; 32(6):705-714.
- 86. Dempster M., Donnelly M.,** Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart* 2000; 83:641-644.
- 87. Wagner A.K. et al.,** Cross-cultural comparisons of the content of SF-36 translations across 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):925-932.
- 88. Bullinger M.,** Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey. *Rehabilitation (Stuttgart)* 1996; 35(3) XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.
- 89. Bullinger, M., Kirchberger I.,** Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand - Handbuch für die deutschsprachige Fragebogen-Version. Hogrefe, Göttingen, 1998.
- 90. McHorney C.A. et al.,** The MOS 36-item short-form health status survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of Validity in Measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 1993; 31:247-263.

- 91. Ware J.E. et al.,** Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the medical outcomes study. *Medical Care* 1995; 33(4):264-279.
- 92. Ware J.E. et al.,** A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; 34(3):220-233.
- 93. Gandek B. et al.,** Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J of Clin Epi* 1998; 51(11):1171-1178.
- 94. Hurst N. P. et al.,** Comparison of the MOS short Form-12 (SF-12) health status questionnaire with the SF36 in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1998; 37:862-869.
- 95. Jenkinson C. et al.,** A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med* 1997; 19(2):179-86.
- 96. Maurischat C. et al.,** Structural validity of the Short Form 36 (SF-36) in patients with rheumatic diseases. *Z Rheumatol* 2005; 64(4):255-264.
- 97. Thumboo J., Strand V.,** Health-related Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:115-112.
- 98. Ito H. et al.,** Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus after medium to long-term follow-up of hip arthroplasty. *Lupus* 2007; 16:318-323.
- 99. McElhone K. et al.,** A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15:633-643.
- 100. Jenkinson C., Layte R.,** Development and testing of the UK SF-12 (short form health survey). *J Health Serv Res Policy* 1997; 2(1):14-18.
- 101. Ware J.E. et al.,** Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. *International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care.* 1995; 11(3):525-551.

- 102.Jenkinson C. et al.,** An assessment of the construct validity of the SF-12 summary scores across ethnic groups. *J Public Health Med* 2001; 23(3):187-194.
- 103.Spertus J.A. et al.,** Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74(12):1240-1244.
- 104.Trojan A. et al.,** Soziale Einflussfaktoren der Teilnahme an Selbsthilfeszusammenschlüssen: Ergebnisse ausgewählter Fragen des Gesundheitsmonitors *Gesundheitswesen* 2006; 68:364-375.
- 105.Tomioka R. et al.,** Observations on the occurrence of exacerbations in clinical course of systemic lupus erythematosus. *J Med Investigation* 2008; 55:112-119.
- 106.Jöckel K.H. et al.,** Messung und Quantifizierung soziodemographischer Merkmale in epidemiologischen Studien. In : Ahrens et al. (Hrsg.) Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie. Robert Koch-Institut, RKI Schriften 1/98, Berlin 1998.
- 107.Mau W. et al.,** Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol* 2005; 32(4):721-728.
- 108.Bultink I.E. et al.,** High Prevalence of Unemployment in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Association with Organ Damage and Health-Related Quality of Life. *J Rheumatol* 2008; 35(6):1053-1057.
- 109.Cervera R. et al.,** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):1019-1027.
- 110.Hudson M. et al.,** Patients with systemic autoimmune diseases could not distinguish comorbidities from their index disease. *J of Clin Epi* 2008; 61(7):654-62.
- 111.Soares M. et al.,** Rate pattern and factors related to damage in Brazilian systemic lupus erythematoses patients, *Lupus* 2003; 12:788-794.
- 112.Nery F.G. et al.,** Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(3):695-700.

- 113.Nived O. et al.,** Adherence with advice and prescriptions in SLE is mostly good, but better follow up is needed: A study with a questionnaire. *Lupus* 2007; 16:701-706.
- 114.Kontodimopoulos N. et al.,** Validity of SF-12 summary scores in a Greek general population. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007; 5:55.
- 115.Al-Mayouf S.M., Al Sonbul A.,** Influence of gender and age of onset on the outcome in children with systemic lupus erythematoses. *Clin Rheumatol* 2008; 27(9):1159-1162.
- 116.Tucker L.B. et al.,** Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case–control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17(4):314-322.
- 117.Karlson E.W. et al.,** The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:47-56.
- 118.Stoll T. et al.,** Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1608-1614.
- 119.Abrahamowicz M. et al.,** The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. *J Rheumatol* 1998; 25:277-284.
- 120.Bertoli A.M. et al. (LUMINA Study Group),** Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XXVII: factors predictive of a decline to low levels of disease activity. *Lupus* 2006; 15:13-18.
- 121.Bandeira M. et al.,** Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15:515-520.

- 122.Barr S.G. et al.,** Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(12): 2682-2688.
- 123.Swaak A.J. et al.,** Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001; 10:51-58.
- 124.Swaak A.J. et al.,** Systemic lupus erythematosus – changing disease patterns in the disease course. Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Rheumatol Int* 1991; 10:241-244.
- 125.Rugiene R. et al.,** Comparison of health-related quality of life between patients with rheumatic diseases and a control group. *Medicina* 2005; 41(7):561-565.
- 126.Fortin P.R. et al.,** Impact of disease activity an cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus* 1998; 7:101-107.
- 127.Dobkin P.L. et al.,** Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus Patients During More and less active disease states: Differential Contributors to Mental and Physical Health. *Arthritis Care Res* 1999; 12(6):401-410.
- 128.Hanly J.G. et al.,** Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus* 1997; 6:243-247.
- 129.Gladmann D. D. et al.,** Lack of correlation among the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14:305-308.
- 130.Doria A., Briani C.,** Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus* 2008; 17:166.
- 131.Tomioka R. et al.,** Observations on the occurrence of exacerbations in clinical course of systemic lupus erythematosus. *J of Med Investigation* 2008; 55:112-119.
- 132.Kamen D.L. et al.,** Autoantibody Prevalence and Lupus Characteristics in a Unique African American Population. *Arth & Rheum* 2008; 58(5):1237-1247.

- 133.Ravirajan C. T. et al.,** An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2001; 40:1405-1412.
- 134.Yee C.-S. et al.,** Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003; 42:276-279.
- 135.Petri M.,** Long-Term Outcomes in Lupus. *Am J Managed Care* 2001; 7(16): 480-485.
- 136.Dobkin P.L. et al.,** Psychosocial contributors to mental and physical health in patients with systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 1998; 11:23-31.
- 137.Sherbourne C.D. et al.,** Social support and stressful life events: age differences in their effects on health-related quality of life among the chronically ill. *Qual Life Res* 1992; 1(4):235-246.
- 138.Manzi S. et al.,** Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(5):408-415.
- 139.Abu-Shakra M. et al.,** Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22:1259-1264.
- 140.Asanuma Y. et al.,** Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM* 2003; 349(25):2497-2415.
- 141.Frostegård J.S.,** Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus*. 2008; 17(5):364-367.
- 142.Wierzbicki A.S.,** Lipid-lowering drugs in lupus: an unexplored therapeutic intervention. *Lupus* 2001; 10:233-236.
- 143.Geirsson A.J. et al.,** Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:727-733.
- 144.Manzi S.,** Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology* 2000; 39:353-359.

- 145.Adams L.E., Hess E.V.,** Drug-related lupus. Incidence, mechanisms and clinical implications. *Drug Safety* 1991; 6:431-449.
- 146.Scalzi L.V. et al.,** Cardiovascular disease risk awareness in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5):1458-1464.

8 Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
ANOVA	Analysis of Variance
APS	Antiphospholipidsyndrom
BMI	Body Mass Index
CSA	Cyclosporin A
ds-DNS	double-stranded DNS
ED	Erstdiagnose
GLM	General Linar Model
HCQ	Hydroxychloroquin
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
KSK	körperliche Summenskala (SF-12)
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mycophenol Mofetil
MOS	Medical Outcome Study
MTX	Methotrexat
NOS	Nitric Oxidase Synthase
NSAR	Nichtsteroidase Antirheumatika
OR	Odds-Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PSK	Psychische Summenskala (SF-12)
QoL	Quality of Life
RA	Rheumatoide Arthritis
RTX	Rituximab
SE	Standardfehler (standard error)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SF	Short Form
Sig.	Signifikanz
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLAQ	Systemic Lupus Activity Questionnaire
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor α
ZNS	Zentralnervensystem
$\cap$, $\cup$	und, oder (math. Operatoren)

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1 Methoden: Stichprobenvergleiche.....	22
Tab. 2 Soziodemographische Merkmale.....	25
Tab. 3 Bildungsindex nach Jöckel.....	25
Tab. 4 Verteilung des Bildungsindex in der LULA-Teilstichprobe.....	26
Tab. 5 Krankengeschichte.....	27
Tab. 6 Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen im Jahr 2001 und 2004.....	29
Tab. 7 Körperliche Summenskala des SF-12.....	34
Tab. 8 Psychische Summenskala des SF-12.....	34
Tab. 9 Nichtparametrische Korrelation: psychische Erkrankung und SF-12 psychische Summenskala.....	36
Tab. 10 Schmerzen.....	39
Tab. 11 Einschränkungen.....	39
Tab. 12 Gruppenunterschiede nach KSK-Ergebnis, Mittelwerte.....	42
Tab. 13 Korrelation zwischen KSK SF-12, Alter bei Studienbeginn, Krankheitsdauer und Alter bei Erstdiagnose.....	43
Tab. 14 Nichtparametrische Korrelationen zwischen SLAQ24-Summscore , PSK-Ergebnis und KSK-Ergebnis 2005.....	44
Tab. 15 Gruppenunterschiede nach KSK-Ergebnis, Häufigkeitsverteilung.....	46
Tab. 16 Gruppenunterschiede nach PSK-Ergebnis, Mittelwerte.....	48
Tab. 17 Gruppenunterschiede nach PSK-Ergebnis, Häufigkeitsverteilung.....	49
Tab. 18 Nichtparametrische Korrelation – Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen mit der körperlichen Summenskala 2005.....	51
Tab. 19 Korrelation (Pearson) – Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen mit der körperlichen Summenskala 2005.....	52
Tab. 20 Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf die körperlichen Summenskala 2005.....	53
Tab. 21 Nichtparametrische Korrelation – Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen mit der psychischen Summenskala 2005.....	54
Tab. 22 Korrelation (Pearson) – Zusammenhang zwischen ausgewählten Variablen mit der psychischen Summenskala 2005	55
Tab. 23 Multiple lineare Regression: Einfluss ausgewählter Variablen auf den psychischen Summscore 2005.....	55
Tab. 24 Mittelwerte: SLAQ24 Summscore, SLAQItem26.....	58
Tab. 25 Korrelation der SLAQ-Scores miteinander und mit Begleiterkrankungen.....	59

Tab. 26 Korrelation der SLAQ-Scores mit der körperlichen Lebensqualität (SF-12 KSK).....	59
Tab. 27 Korrelationen SLAQ-Medikation und Krankengeschichte.....	60
Tab. 28 Regressionsanalyse: Einflussfaktoren auf die Krankheitsaktivität - Begleiterkrankungen.....	61
Tab. 29 Regressionsanalyse: Einflussfaktoren auf die Krankheitsaktivität: soziodemographische Merkmale.....	61
Tab. 30 Nichtparametrische Korrelation zwischen Alter (dichotomisiert) und Bildung	62
Tab. 31 Medikation insgesamt.....	64
Tab. 32 Medikationsklassen: Häufigkeitsverteilung 2001 – 2005.....	66

Abbildungsverzeichnis

1 Histogramm psychische Summenskala SF-12.....	35
2 Histogramm körperliche Summenskala SF-12.....	35
3 Veränderung des KSK.....	37
4 Veränderung des PSK.....	38
5 SLAQ Item 1: Angaben in Prozent.....	57
6 Veränderung der Medikation.....	69

Anhang: Abbildungsverzeichnis

1 Ausschnitt aus dem LULA-Fragebogen 2005 - SLAQ.....	1
2 Der SF12, Ausschnitt aus dem Fragebogen des Jahres 2005.....	2
3 PSK - Verlauf: Veränderung von 2003 auf 2004 und Veränderung von 2004 auf 2005 in Prozent (n=243).....	6
4 KSK - Verlauf: Veränderung von 2003 auf 2004 und Veränderung von 2004 auf 2005 in Prozent.....	6

Anhang: Tabellenverzeichnis

1 Aktuelle Erwerbstätigkeit 2001.....	2
2 Anzahl der Begleiterkrankungen (jemals) 2004.....	3
3 Begleiterkrankungen: Neuerkrankungen im Jahr 2005.....	3
4 Kreuztabelle: Fettstoffwechselstörung (je 2004) * Hypertonus (je 2004).....	4
5 Begleiterkrankungen: Prävalenz Myokardinfarkt, Apoplex und pAVK (je 2004).....	4
6 Binär logistische Regression – abhängige Variable Hypertonie (jemals, 2004).....	4
7 Binär logistische Regression – abhängige Variable neu aufgetretene chronische Nierenerkrankung 2005.....	5
8 Binär logistische Regression – abhängige Variable bereits bestehende Nierenerkrankung 2004.....	5
9 Häufigkeitsverteilung (in %) der Schmerzangaben von 2001-2005.....	7
10 Häufigkeitsverteilung (in %) der Einschränkungsangaben 2001-2005.....	7
11 Kreuztabelle: SLAQ Item 26 (Krankheitsaktivität) * mit Medikationsklasse.....	8
12 Kreuztabelle: chron. Nierenschaden (jemals) 2004 * Medikation nach SLE-Aktivität 2004.....	9
13 Kreuztabelle: Arthrose jemals 2004 * Medikationsklasse.....	9
14 Medikationsklassen im Verlauf 2001-2005.....	10

Anhang

Abb.1. Ausschnitt aus dem LULA-Fragebogen 2005 - SLAQ

SLAQ-Item1: Lupusschub; SLAQ-Item2-25: 24 Symptomausprägungen; SLAQ-Item26: Krankheitsaktivität global

Hatten Sie in den letzten 3 Monaten einen Lupus-„Schub“ (Schub = Verschlechterung des Lupus) ?
Welche der folgenden Antworten stellt Ihre Situation am besten dar? (Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an).

☐ nein, kein Schub ☐ ja, milder Schub ☐ ja, mäßiger Schub ☐ ja, schwerer Schub

Bitte lesen Sie sich die folgende Liste mit Lupus-Symptomen (Krankheitszeichen) durch. Wie ausgeprägt trat jedes dieser Krankheitszeichen in den letzten 3 Monaten auf? (Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an).

	gering	mäßig	schwer	kein Problem
Gewichtsverlust (ohne Diät)	☐	☐	☐	☐
Erschöpfung	☐	☐	☐	☐
Fieber über 38,5 Grad Celsius (Thermometermessung)	☐	☐	☐	☐
Entzündete Stellen im Mund oder in der Nase	☐	☐	☐	☐
Hautausschlag im Bereich der Wangen (schmetterlingsförmig)	☐	☐	☐	☐

Fortsetzung von Seite 2:
Bitte lesen Sie sich die folgende Liste mit Lupus-Symptomen (Krankheitszeichen) weiter durch. Wie ausgeprägt trat jedes dieser Krankheitszeichen in den letzten 3 Monaten auf? (Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an.)

	gering	mäßig	schwer	kein Problem
Andere Hautausschläge (wenn ja, an welchen Stellen?)	☐	☐	☐	☐
Tastbare dunkelblaue oder lilafarbene Veränderungen der Haut	☐	☐	☐	☐
Hautausschlag (kein Sonnenbrand) oder Übelkeit nach Aufenthalt in der Sonne	☐	☐	☐	☐
Kahle Stellen auf der Kopfhaut bzw. Haarbüschel auf dem Kopfkissen	☐	☐	☐	☐
Geschwollene Lymphknoten an Hals oder Nacken	☐	☐	☐	☐
Kurzatmigkeit/Luftnot	☐	☐	☐	☐
Brustschmerzen beim tiefen Einatmen	☐	☐	☐	☐
Weißliche oder bläuliche Verfärbung der Finger oder Zehen bei Kälte (Raynaud Syndrom)	☐	☐	☐	☐
Magen- oder Bauchschmerzen	☐	☐	☐	☐
Anhaltendes Kribbeln oder Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen	☐	☐	☐	☐
Krampfanfälle (Epilepsie)	☐	☐	☐	☐
Schlaganfall	☐	☐	☐	☐
Vergesslichkeit	☐	☐	☐	☐
Gefühl der Niedergeschlagenheit	☐	☐	☐	☐
Ungewöhnliche Kopfschmerzen	☐	☐	☐	☐
Muskelschmerzen	☐	☐	☐	☐
Muskelschwäche	☐	☐	☐	☐
Schmerzen oder Steifigkeit der Gelenke	☐	☐	☐	☐
Schwellung von Gelenken	☐	☐	☐	☐

Bitte beurteilen Sie die Krankheitsaktivität Ihres Lupus in den letzten 3 Monaten auf der folgenden Skala; 0 bedeutet keine Aktivität, 10 bedeutet höchste Aktivität. (Bitte kreuzen Sie das Kästchen für den Tag mit der höchsten Lupus-Aktivität an.)

keine Aktivität 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 höchste Aktivität

Abb.2. Der SF12, Ausschnitt aus dem Fragebogen des Jahres 2005

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?

☐ ausgezeichnet ☐ sehr gut ☐ gut ☐ weniger gut ☐ schlecht

Sind Sie durch Ihren jetzigen Gesundheitszustand bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt?

anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben ☐ ☐ ☐

mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen ☐ ☐ ☐

Ja, stark eingeschränkt
Ja, etwas eingeschränkt
Nein, nicht eingeschränkt

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?

Ich habe weniger geschafft als ich wollte.
☐ ja ☐ nein

Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.
☐ ja ☐ nein

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

Ich habe weniger geschafft als ich wollte.
☐ ja ☐ nein

Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.
☐ ja ☐ nein

Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?

☐ überhaupt nicht ☐ ein bisschen ☐ mäßig ☐ ziemlich ☐ stark

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ruhig und gelassen?

☐ immer ☐ meistens ☐ ziemlich oft ☐ manchmal ☐ selten ☐ nie

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen voller Energie?

☐ immer ☐ meistens ☐ ziemlich oft ☐ manchmal ☐ selten ☐ nie

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen entmutigt und traurig?

☐ immer ☐ meistens ☐ ziemlich oft ☐ manchmal ☐ selten ☐ nie

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

☐ immer ☐ meistens ☐ manchmal ☐ selten ☐ nie

Tab.1. Aktuelle Erwerbstätigkeit 2001

	Häufigkeit	%
Vollzeit erwerbstätig	63	19,9
Teilzeit erwerbstätig	44	13,9
Erwerbstätig und krankgeschrieben	18	5,7
Hausfrau/mann	46	14,5
In Ausbildung	11	3,5
Arbeitslos	5	1,6
Arbeitslos und krankgeschrieben	5	1,6
Berentet	123	38,8
Gesamt	317	100,0

Tab.2. Anzahl der Begleiterkrankungen (jemals) 2004

	Häufigkeit	%
0	36	11,5
1	41	13,1
2	50	15,9
3	53	16,9
4	36	11,5
5	29	9,2
6	26	8,3
7	20	6,4
8	10	3,2
9	6	1,9
10	5	1,6
11	1	,3
14	1	,3
Gesamt	314	100,0

Tab.3. Begleiterkrankungen: Neuerkrankungen im Jahr 2005

Begleiterkrankungen Neuerkrankungen im Jahr 2005	2005		
	Anzahl	Insgesamt(n)	%
Hypertonie	36	317	11,4
Diabetes mellitus	3	315	1
Tumorerkrankung	7	316	2,2
Fettstoffwechselstörung	36	316	11,4
Thrombose	15	316	4,7
Arthrose	55	317	17,4
Vernarbende Hauterkr.	27	317	8,5
Psychische Erkrankungen	23	316	7,3
Fibromyalgie	16	316	5,1
Osteoporose	30	317	9,5
Chron. GIT-Erkrankungen	19	317	6
Chron. Atemwegserkr.	22	316	7
Chron. Nierenschaden	12	316	3,8
Chron. Leberschaden	12	316	3,8

Tab.4. Kreuztabelle: Fettstoffwechselstörung (je 2004) * Hypertonus (je 2004)

		Hypertonus		
		nein	ja	Gesamt
Fettstoffwechselstrg.	nein			
	Anzahl	140	73	213
	% von Fettstoffwechselstrg.	65,7%	34,3%	100,0%
ja	% von Hypertonus	76,5%	55,7%	67,8%
	Anzahl	43	58	101
	% von Fettstoffwechselstrg.	42,6%	57,4%	100,0%
Gesamt	% von Hypertonus	23,5%	44,3%	32,2%
	Anzahl	183	131	314
	% von Fettstoffwechselstrg.	58,3%	41,7%	100,0%
		% von Hypertonus	100,0%	100,0%

Tab.5. Begleiterkrankungen: Prävalenz Myokardinfarkt, Apoplex und pAVK (2004)

Myokardinfarkt	Anzahl	%	Apoplex	Anzahl	%	pAVK	Anzahl	%
nein	296	96,4	nein	293	93,9	nein	282	91,0
ja	11	3,6	ja	19	6,1	ja	28	9,0
Gesamt	307	100,0	Gesamt	312	100,0	Gesamt	310	100,0

Tab.6. Binär logistische Regression – abhängige Variable: Hypertonie (jemals, 2004)

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Nagelkerkes R ²
1	390,792a	,145
2	378,287a	,192
3	367,631a	,231
4	362,627a	,248

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 4, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1a	Nierenerkr. (je 2004)	1,680	,297	32,057	1	,000	5,365
	Konstante	-,724	,137	27,915	1	,000	,485
Schritt 2b	Nierenerkr. (je 2004)	1,652	,302	29,888	1	,000	5,220
	BMI (2005)	,087	,026	11,581	1	,001	1,091
	Konstante	-2,907	,661	19,316	1	,000	,055
Schritt 3c	Fettstoffwechselstrg. (je 2004)	,867	,267	10,551	1	,001	2,380
	Nierenerkr. (je 2004)	1,614	,308	27,448	1	,000	5,023
	BMI (2005)	,084	,026	10,589	1	,001	1,088
	Konstante	-3,123	,679	21,170	1	,000	,044
Schritt 4d	Apoplex (je 2004)	1,157	,529	4,786	1	,029	3,179
	Fettstoffwechselstrg. (je 2004)	,860	,270	10,159	1	,001	2,364
	Nierenerkr. (je 2004)	1,623	,311	27,245	1	,000	5,071
	BMI (2005)	,085	,026	10,520	1	,001	1,089
	Konstante	-3,213	,687	21,862	1	,000	,040

Tab.7. Binär logistische Regression - abhängige Variable neu aufgetretene chronische Nierenerkrankung 2005

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Nagelkerkes R ²
1	79,559a	,248
2	74,567a	,301
3	69,425a	,355

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 7, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1a	Hypertonie (ED 2005)	3,018	,645	21,909	1	,000	20,444
	Konstante	-4,234	,504	70,686	1	,000	,014
Schritt 2b	Hypertonie (ED 2005)	3,298	,706	21,798	1	,000	27,062
	Diabetes (ED 2005)	3,821	1,355	7,949	1	,005	45,667
	Konstante	-4,515	,581	60,480	1	,000	,011
Schritt 3c	Hypertonie (ED 2005)	3,449	,750	21,147	1	,000	31,468
	Diabetes (ED 2005)	3,244	1,532	4,485	1	,034	25,629
	FMS (ED 2005)	2,268	,947	5,734	1	,017	9,659
	Konstante	-4,838	,648	55,674	1	,000	,008

Tab.8. Binär logistische Regression – abhängige Variable bereits bestehende Nierenerkrankung 2004

Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Nagelkerkes R ²
1	302,280a	,164
2	289,316a	,218

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 5, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1a	Hypertonie (jemals 2004)	1,680	,297	32,057	1	,000	5,365
	Konstante	-2,098	,237	78,412	1	,000	,123
Schritt 2b	Hypertonie (jemals 2004)	1,644	,303	29,382	1	,000	5,175
	Osteoporose (jemals 2004)	1,064	,296	12,921	1	,000	2,899
	Konstante	-2,483	,275	81,317	1	,000	,084

Abb.3. PSK - Verlauf: Veränderung von 2003 auf 2004 und Veränderung von 2004 auf 2005 in Prozent (n=243)

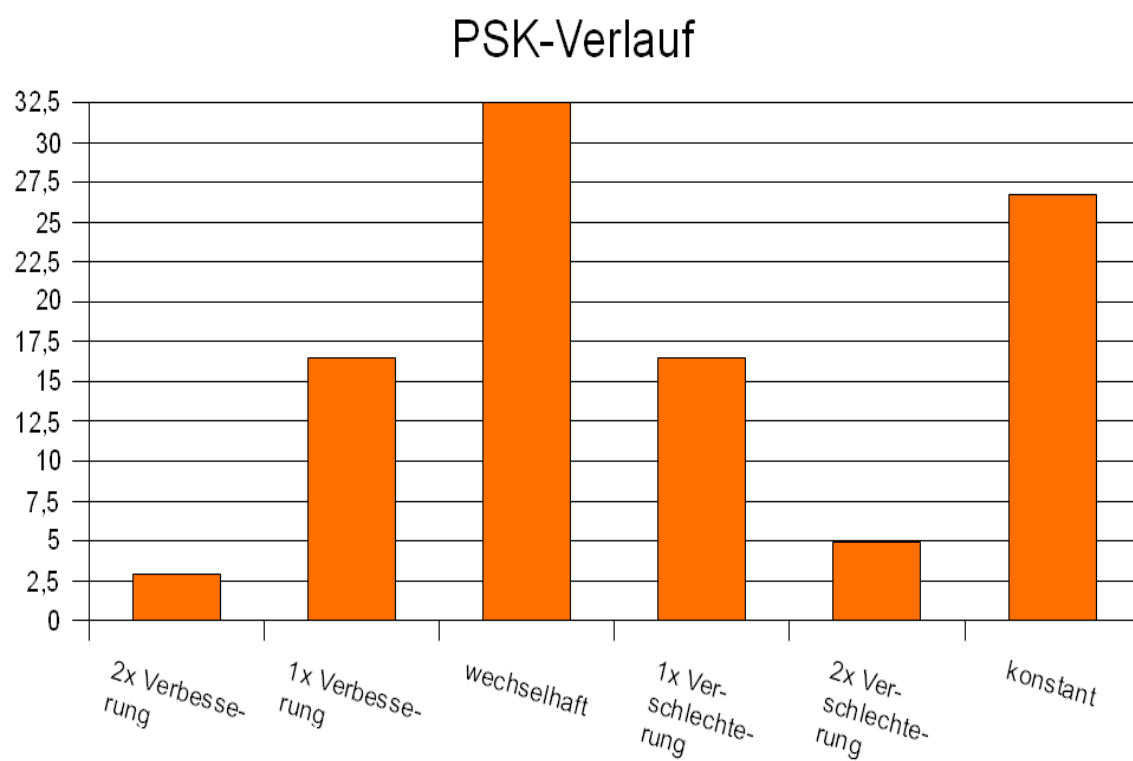
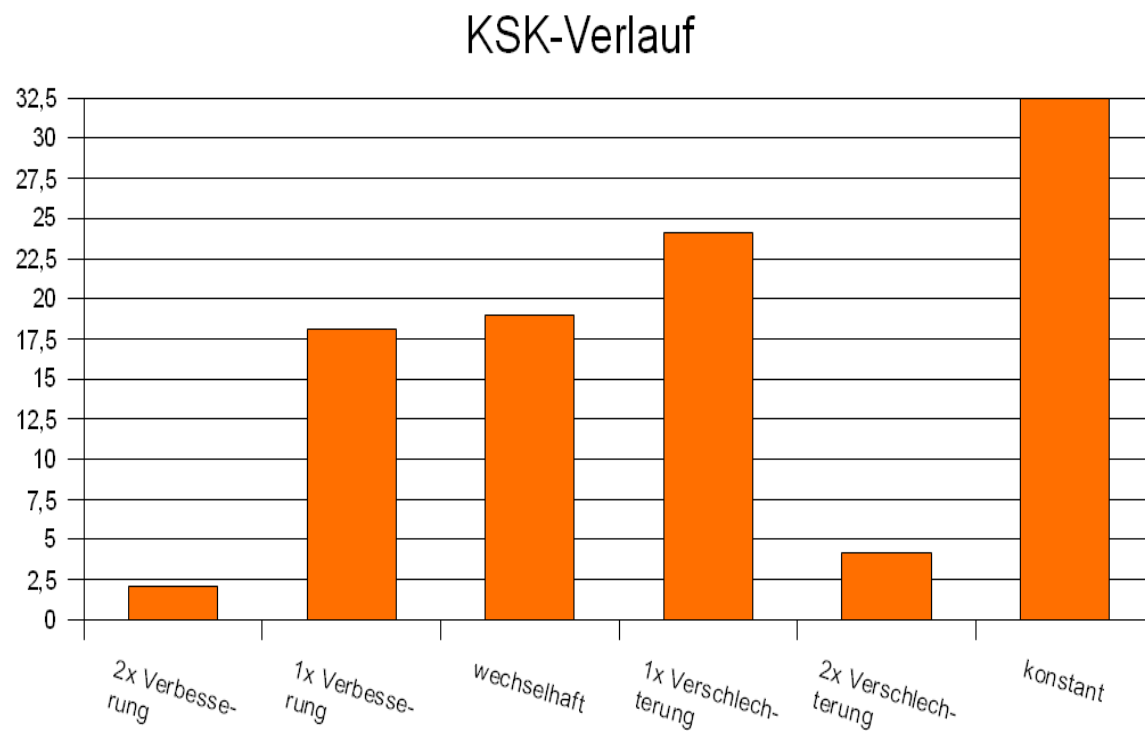


Abb.4. KSK - Verlauf: Veränderung von 2003 auf 2004 und Veränderung von 2004 auf 2005 in Prozent



Tab.9. Häufigkeitsverteilung (in %) der Schmerzangaben von 2001-2005

Skalenwert	2001	2002	2003	2004	2005
0	23,7	22,1	20,5	20,5	22,1
1	12,6	10,1	13,2	8,5	7,3
2	8,2	11,4	11,7	13,6	16,1
3	15,1	14,5	14,8	13,6	16,1
4	10,4	9,5	10,1	11,0	7,3
5	10,1	9,5	9,8	13,2	12,6
6	7,5	9,5	7,6	7,9	6,9
7	6,6	6,6	6,6	3,2	6,6
8	5,0	4,7	3,5	7,3	3,5
9	0,6	1,9	1,3	0,9	0,6
10	0	0,3	0,9	0,3	0,9
n	317	317	317	317	317

Tab.10. Häufigkeitsverteilung (in %) der Einschränkungsangaben 2001-2005

Skalenwert	2001	2002	2003	2004	2005
0	23,5	22,4	23,0	23,9	23,0
1	11,8	9,9	8,8	8,9	9,8
2	8,9	10,2	12,9	15,6	13,9
3	13,0	15,7	13,9	11,5	12,6
4	7,6	9,3	8,8	7,0	7,9
5	14,3	10,9	10,1	11,1	10,7
6	5,7	5,4	7,3	6,4	6,9
7	6,7	6,4	10,1	7,6	7,9
8	5,7	7,0	2,8	6,1	4,4
9	2,5	2,2	1,9	1,0	0,9
10	0,3	0,6	0,3	1,0	1,9
n	315	313	317	314	317

Tab.11. Kreuztabelle: SLAQ Item 26 (Krankheitsaktivität) * mit Medikationsklasse

		Medikation nach SLE-Aktivität (2005)			
	Krankheitsaktivität letzte 3 Mo (2005) SLAQ Item1	keine Therapie	„konventionelle Therapie“	„Immunsuppresion“	Gesamt
0	Anzahl	25	17	20	62
	% von Krankheitsaktivität	40,3%	27,4%	32,3%	100,0%
	% von Medikation	38,5%	14,7%	15,4%	19,9%
1	Anzahl	13	17	16	46
	% von Krankheitsaktivität	28,3%	37,0%	34,8%	100,0%
	% von Medikation	20,0%	14,7%	12,3%	14,8%
2	Anzahl	12	15	15	42
	% von Krankheitsaktivität	28,6%	35,7%	35,7%	100,0%
	% von Medikation	18,5%	12,9%	11,5%	13,5%
3	Anzahl	3	27	16	46
	% von Krankheitsaktivität	6,5%	58,7%	34,8%	100,0%
	% von Medikation	4,6%	23,3%	12,3%	14,8%
4	Anzahl	4	15	11	30
	% von Krankheitsaktivität	13,3%	50,0%	36,7%	100,0%
	% von Medikation	6,2%	12,9%	8,5%	9,6%
5	Anzahl	3	12	19	34
	% von Krankheitsaktivität	8,8%	35,3%	55,9%	100,0%
	% von Medikation	4,6%	10,3%	14,6%	10,9%
6	Anzahl	3	7	10	20
	% von Krankheitsaktivität	15,0%	35,0%	50,0%	100,0%
	% von Medikation	4,6%	6,0%	7,7%	6,4%
7	Anzahl	1	3	10	14
	% von Krankheitsaktivität	7,1%	21,4%	71,4%	100,0%
	% von Medikation	1,5%	2,6%	7,7%	4,5%
8	Anzahl	0	2	5	7
	% von Krankheitsaktivität	,0%	28,6%	71,4%	100,0%
	% von Medikation	,0%	1,7%	3,8%	2,3%
9	Anzahl	1	1	2	4
	% von Krankheitsaktivität	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
	% von Medikation	1,5%	,9%	1,5%	1,3%
10	Anzahl	0	0	6	6
	% von Krankheitsaktivität	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% von Medikation	,0%	,0%	4,6%	1,9%
Gesamt	Anzahl	65	116	130	311
	% von Krankheitsaktivität	20,9%	37,3%	41,8%	100,0%
	% von Medikation	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab.12. Kreuztabelle: chron. Nierenschaden (jemals, 2004) * Medikation nach SLE-Aktivität 2004

		keine Therapie	„konventionelle Therapie“	„Immunsuppression“	Gesamt
Chron. Nierenschaden					
nein	Anzahl	49	106	87	242
	% von Chron. Nierenschaden	20,2%	43,8%	36,0%	100,0%
	% von Medikation	81,7%	84,8%	67,4%	77,1%
ja	Anzahl	11	19	42	72
	% von Chron. Nierenschaden	15,3%	26,4%	58,3%	100,0%
	% von Medikation	18,3%	15,2%	32,6%	22,9%
Gesamt	Anzahl	60	125	129	314
	% von Chron. Nierenschaden	19,1%	39,8%	41,1%	100,0%
	% von Medikation	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 13,76.

b. Die Gruppenergebnisse sind im Chi-Quadrat-Test nach Pearson (2-seitig) signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$).

Tab.13. Kreuztabelle: Arthrose jemals 2004 * Medikationsklasse

		keine Therapie	„konventionelle Therapie“	„Immunsuppression“	Gesamt
Arthrose je 2004					
nein	Anzahl	41	79	77	197
	% von Arthrose je 2004	20,8%	40,1%	39,1%	100,0%
	% von Medikation	68,3%	63,2%	59,7%	62,7%
ja	Anzahl	19	46	52	117
	% von Arthrose je 2004	16,2%	39,3%	44,4%	100,0%
	% von Medikation	31,7%	36,8%	40,3%	37,3%
Gesamt	Anzahl	60	125	129	314
	% von Arthrose je 2004	19,1%	39,8%	41,1%	100,0%
	% von Medikation	100,0%	100,0%	100,0%	100,0

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 22,36.

b. Die Gruppenergebnisse sind im Chi-Quadrat-Test nach Pearson (2-seitig) nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

Tab.14. Medikationsklassen im Verlauf 2001-2005

n=317								
Medikationsklassen*	Häufigkeit	%	Medikationsklassen*	Häufigkeit	%	Medikationsklassen*	Häufigkeit	%
00000	27	8,5	10000	2	,6	30000	1	,3
00001	5	1,6	10003	1	,3	30013	1	,3
00003	3	,9	10010	1	,3	30033	1	,3
00010	1	,3	10100	1	,3	30110	1	,3
00011	1	,3	10111	1	,3	30113	1	,3
00013	1	,3	10131	1	,3	30133	1	,3
00031	2	,6	11000	1	,3	31001	1	,3
00033	2	,6	11010	3	,9	31011	4	1,3
00103	1	,3	11011	14	4,4	31033	1	,3
00111	4	1,3	11013	2	,6	31100	2	,6
01000	2	,6	11033	1	,3	31111	7	2,2
01001	1	,3	11100	2	,6	31113	1	,3
01010	1	,3	11101	4	1,3	31133	1	,3
01011	1	,3	11110	4	1,3	31300	1	,3
01013	1	,3	11111	50	15,8	31331	1	,3
01033	2	,6	11113	5	1,6	33001	1	,3
01111	4	1,3	11131	1	,3	33003	2	,6
03033	2	,6	11133	2	,6	33010	1	,3
03133	1	,3	11311	2	,6	33011	2	,6
03333	3	,9	11330	1	,3	33013	1	,3
			11331	1	,3	33030	1	,3
			11333	2	,6	33033	22	6,9
			13013	1	,3	33103	1	,3
			13031	1	,3	33111	1	,3
			13033	4	1,3	33113	1	,3
			13111	1	,3	33133	4	1,3
			13313	1	,3	33301	1	,3
			13333	9	2,8	33303	1	,3
						33311	6	1,9
						33330	1	,3
						33331	8	2,5
						33333	54	17,0

*Kodierung: 0=keine Medikation; 1=konventionelle Therapie; 3=Immunsuppression. Die erste Ziffer steht für die Medikation im Jahr 2001, die zweite für 2002 usw. bis 2005