

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Klinik für Endokrinologie, Rheumatologie und Diabetologie  
Rheumatologie: Universitätsprofessor Dr. med. M. Schneider**

*Abhängigkeit der Therapiestrategie beim systemischen Lupus erythematoses  
Auswertung einer Internetgestützten Expertenumfrage*

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von**

**Gamal Chehab**

**2006**

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

gez.: Dekan Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

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

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Specker



# Inhaltsverzeichnis

<b>A Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>A.1 Systemischer Lupus erythematoses - Übersicht</b>	<b>1</b>
<b>A.2 Gesicherte Therapieformen</b>	<b>3</b>
A.2.1 Antimalariamittel	3
A.2.2 Cyclophosphamid	4
A.2.3 Glukocorticoide	5
<b>A.3 Fragestellung</b>	<b>6</b>
<b>B Material und Methoden</b>	<b>8</b>
B.1.1 Aktivitätsscores	8
B.1.2 Vignetten	13
B.1.3 Expertenauswahl	14
B.1.4 Datenerfassung	17
B.1.5 Vignettenzuordnung	20
B.1.6 Vignettenbeschreibung	21
B.1.7 Standardvignetten	24
<b>B.2 Technische Voraussetzungen</b>	<b>27</b>
B.2.1 Hardwareauswahl, Softwareauswahl, Internetanbindung	28
B.2.2 Relationale Datenbank	28
B.2.3 Hypertext Markup Language als Front-End zur Datenerfassung	28
B.2.4 Serverseitige Skriptsprache	29
B.2.5 Sicherheitskonzept	29
B.2.6 E-Mail als Kommunikationsweg	30
B.2.7 Systemerstellung	30
<b>B.3 Durchführung</b>	<b>30</b>
<b>B.4 Statistische Verfahren</b>	<b>31</b>
<b>C Ergebnisse</b>	<b>33</b>
<b>C.1 Teilnehmerstatistik</b>	<b>33</b>
<b>C.2 Vignetten</b>	<b>38</b>
<b>C.3 Therapieabhängigkeit von der Krankheitsaktivität</b>	<b>42</b>

C.3.1 Abhängigkeit vom Score	42
C.3.1.1 Demographische Unterschiede	46
C.3.2 Abhängigkeit von der Aktivitätseinschätzung des Arztes	47
C.3.2.1 Demographische Unterschiede	51
<b>C.4 Therapiewahl in Abhängigkeit der Organbeteiligung</b>	<b>53</b>
C.4.1 Organbeteiligung	53
C.4.2 Therapieabhängigkeit verschiedener Organbeteiligungen	53
C.4.2.1 Demographische Unterschiede	54
<b>C.5 Analyse der fünf Standardvignetten</b>	<b>57</b>
C.5.1 Vignette 54	57
C.5.2 Vignette 89	58
C.5.3 Vignette 109	59
C.5.4 Vignette 137	60
C.5.5 Vignette 167	62
<b><i>D Diskussion</i></b>	<b>64</b>
<b><i>E Zusammenfassung</i></b>	<b>72</b>
<b><i>F Abkürzungsverzeichnis</i></b>	<b>74</b>
<b><i>G Literaturverzeichnis</i></b>	<b>75</b>
<b><i>H Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</i></b>	<b>80</b>
<b><i>I Anhang</i></b>	<b>82</b>
Curriculum vitae	82
Danksagung	83
Abstract	84



# A Einleitung

## A.1 Systemischer Lupus erythematodes - Übersicht

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Multisystemerkrankung mit einem weiten Spektrum klinischer Manifestationen. Die Ursache der Erkrankung ist bisher nicht eindeutig geklärt. Im Verlauf der Erkrankung kommt es über die Aktivierung des humoralen und zellulären Immunsystems zu rezidivierenden Krankheitsaktivierungen mit Beteiligung verschiedenster Organsysteme.

### Epidemiologie

Der SLE tritt in allen Altersklassen auf mit einem Schwerpunkt vom 16. bis 55. Lebensjahr. Das weibliche Geschlecht zeigt eine höhere Prävalenz mit einem Verhältnis gegenüber dem männlichen Geschlecht von 9:1. Die Gesamtprävalenz schwankt je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 4 und 250 Fällen pro 100000 Einwohner.

### Klinik

Klassifikationskriterien für die Erkrankung wurden erstmals 1971 von dem American College of Rheumatology (ACR; früher ‚American Rheumatism Association‘; ARA) definiert [13] und 1982 und 1997 überarbeitet [44]. Diese ermöglichen es, die Diagnose des systemischen Lupus erythematodes mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 89 % von anderen Autoimmunerkrankungen abzugrenzen [18].

**Tabelle 1: Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology 1982**

Kriterium	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion

6. Serositis	a) Pleuritis--convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion OR b) Pericarditis--documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	a) Persistent proteinuria greater than 0.5 grams per day or greater than 3+ if quantitation not performed OR b) Cellular casts--may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	a) Seizures--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance OR b) Psychosis--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	a) Hemolytic anemia--with reticulocytosis OR b) Leukopenia--less than 4,000/mm <sup>3</sup> total on 2 or more occasions OR c) Lymphopenia--less than 1,500/mm <sup>3</sup> on 2 or more occasions OR d) Thrombocytopenia--less than 100,000/mm <sup>3</sup> in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	a) Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer OR b) Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR c) Positive finding of antiphospholipid antibodies based on 1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, 2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or 3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test.
11. Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drug-induced lupus" syndrome
* The proposed classification is based on 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person shall be said to have systemic lupus erythematosus if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation.	
Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-1277.	
Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthritis Rheum 1997;40:1725.	

Erkrankungsbeginn wie auch Verlauf zeichnen sich durch eine hohe Variabilität aus mit zahlreichen möglichen Organbeteiligungen. Die Allgemeinsymptomatik kann durch Malaise, Fieber und Lymphadenopathie gezeichnet sein, des weiteren können die in Tabelle 1 aufgeführten Organsysteme häufig mitbetroffen sein. Diese Organbeteiligungen entwickeln sich zumeist im Verlauf der Erkrankung. Während einige Krankheitsausprägungen symptomatisch, zum Beispiel mit nichtsteroidalen

Antirheumatika oder Topika, behandelt werden können, erfordern andere Organbeteiligungen eine intensiviertere Behandlung mit immunmodulierenden oder immunsuppressiven Medikamenten.

Eine longitudinale Vergleichsstudie hat 1999 eine Verdreifachung der Inzidenz des SLE in den Jahren 1980-1992 im Vergleich zum Kontrollzeitraum 1950-1979 [48] gezeigt. Begründet wurde dies zum einen durch die verbesserte Erkennung milder Erkrankungsformen, sowie mit der besseren Verfügbarkeit von Tests zum Nachweis der charakteristischen Autoantikörper. Andere Autoren konstatieren einen Zusammenhang der Zunahme der Inzidenz mit der zunehmenden Anwendung oraler Kontrazeptiva [40], postmenopausaler Hormontherapien [41], einer erhöhter UV-Exposition [36] oder einem erhöhten Nikotinkonsum [9].

Der Vergleich der historisch unterschiedlichen Kohorten zeigte ferner eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit und eine Änderung der Therapiestrategien im zeitlichen Verlauf des Untersuchungszeitraumes. Es wurde der verminderte Einsatz von Glukocorticoiden und Immunsuppressiva (z. B. Cyclophosphamid und Azathioprin) dokumentiert, wohingegen sich ein deutlich vermehrter Einsatz von Antimalariamittel bemerkbar machte. Dies kann ebenfalls über die Erkennung des systemischen Lupus erythematoses im früheren, respektive milderen, Stadium erklärt werden, jedoch lässt sich auch eine Änderung der Therapiestrategien über die Zeit postulieren.

## **A.2 Gesicherte Therapieformen**

### **A.2.1 Antimalariamittel**

Antimalariamittel (Chloroquin, Hydroxychloroquin) finden seit Mitte des 20. Jahrhunderts breitere Anwendung in der Therapie des SLE. Bereits aus den 40 er Jahren gab es Berichte über den krankheitsmodifizierenden Einfluss der Behandlung, die sich im Verlauf zu einer der Standardtherapien entwickelte. Erste kontrollierte Studien bestätigten Mitte der 70er Jahre, dass Antimalariamittel die Krankheitsaktivität vermindern und damit das Risiko des Auftretens einer Reaktivierung reduzieren [39]. Bestätigt wurde dies durch die Placebo kontrollierte randomisierte Studie der Canadian Hydroxychloroquine Study Group, in welcher sich unter remissionserhaltender Therapie mit Hydroxychloroquin signifikant weniger Reaktivierungen des SLE zeigten als unter Placebo. Das relative Risiko einer

leichten Reaktivierung unter Placebo war um den Faktor 2,5 erhöht, das Risiko einer schwerwiegenden Reaktivierung um den Faktor 6,1 [1]. Die erweiterte retrospektive Nachbeobachtung des untersuchten Kollektives für weitere 3 Jahre bestätigte das Ergebnis des verminderten Auftretens einer relevanten Reaktivierung unter Remissionserhaltung mit Hydroxychloroquin, obgleich der Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant war [47].

Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie untersuchte die Effektivität von Hydroxychloroquin bezüglich Gelenkbeteiligungen, zeigte jedoch lediglich eine signifikante Reduktion der subjektiv erfassten Arthralgien. Eine Reduktion von Gelenkschwellungen oder Anzahl betroffener Gelenke konnte nicht dokumentiert werden [53]. Demgegenüber konnte Meinao [31] in seiner Studie, in welche leichte bis moderate Verläufe des SLE eingeschlossen wurden, eine signifikante Häufung von Gelenkbeteiligungen in der Placebo Gruppe gegenüber der Chloroquin Gruppe beobachten, sowie eine deutliche, jedoch nicht signifikante Häufung der Hautbeteiligungen. Ferner zeigte sich das Risiko einer Exazerbation in der Placebo Gruppe um den Faktor 4,6 erhöht und die mittlere Glukocorticoiddosis war zu den Erhebungszeitpunkten signifikant höher als in der Chloroquin Gruppe [31].

Weitere bei Antimalariamitteln diskutierte Effekte umfassen die Senkung der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Low-Density Lipoproteinen (LDL) [23,37,52] bei SLE Patienten, sowie eine antithrombotische Wirkung [29,51]. Ferner zeichnet sich Hydroxychloroquin neben der oben beschriebenen Effekte auch während der Schwangerschaft durch eine gute Verträglichkeit für den Fetus aus. Eine Toxizität wurde bisher nicht dokumentiert [10,27].

### **A.2.2 Cyclophosphamid**

Das Alkylanz Cyclophosphamid ist eine etablierte Substanz in der Behandlung schwerwiegender Organmanifestationen beim SLE, zum Beispiel einer renalen Beteiligung. Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit einem Vergleich der Wirksamkeit von Cyclophosphamid gegenüber anderen Immunsuppressiva, wie auch mit der wirksamsten Applikationsform (intravenöse Bolusgabe oder orale Einnahme) beschäftigen. Eine randomisierte Untersuchung des National Institute of Health (NIH) verglich in den 70er Jahren die Anwendung verschiedener immunsuppressiver Therapieschemata bei

nachgewiesener Lupusnephritis bezüglich des Therapieerfolges und möglicher Therapie Nebenwirkungen. Hier erwies sich die intravenöse Cyclophosphamidbolusgabe als signifikant wirksamer als eine hochdosierte Glukocorticoidtherapie bei reduziertem Nebenwirkungsprofil gegenüber einer oralen Cyclophosphamidgabe [6]. In der verlängerten Nachbeobachtung der behandelten Patienten bestätigte sich die Beobachtung, ferner zeigte sich ein signifikanter langfristiger Vorteil der oralen Cyclophosphamidtherapie und intravenösen Cyclophosphamidbolustherapie gegenüber der alleinigen höherdosierten Glukocorticoidtherapie [42]. In einer weiteren randomisiert kontrollierten Studie des NIH wurden die monatliche Cyclophosphamidbolustherapie, monatliche Bolusgaben von Methylprednisolon, sowie die Kombination aus beiden verglichen. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit der Verdopplung der Serumkreatininwerte und eine signifikant verminderte Wahrscheinlichkeit einer Remission in der Methylprednisolon Gruppe. Die Kombinationstherapie und alleinige Cyclophosphamidbolustherapie unterschieden sich nicht signifikant [20].

Boumpas et al. verglichen ein monatliches Methyprednisolon-Bolus-Schema mit einem kurzen (6 Monate) und einem langen (bis zu 30 Monate) Schema der Cyclophosphamidbolustherapie. Patienten, die in das lange Schema randomisiert wurden, zeigten im Verlauf seltener eine Verdopplung ihrer Serumkreatininwerte, seltener die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz und im Vergleich zum kurzen Schema der Cyclophosphamidbolustherapie seltener eine Exazerbation ihrer renalen Beteiligung. In der verlängerten Nachbeobachtung des Kollektives konnte der Vorteil der Cyclophosphamid gestützten Therapieansätze weiter dokumentiert werden. Dies zeigte sich insbesondere über niedrigere Serumkreatininspiegel und fehlende signifikante Unterschieden in Nebenwirkungsraten [24]. Kritisch gesehen wird die Cyclophosphamid Behandlung wegen Ihrer zahlreichen toxischen Nebenwirkungen, unter anderem die dosisabhängige Knochenmarkssuppression, die Toxizität auf Gonaden und Blasenschleimhaut, sowie der Induktion von Neoplasien.

### **A.2.3 Glukocorticoide**

Glukocorticoide haben sich in der Therapie zahlreicher rheumatischer Erkrankungen als effektiver Therapieansatz insbesondere des Akutgeschehens bewährt und finden auch in der Behandlung des systemischen Lupus erythematodes häufige Anwendung.

Sie wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv über eine Depletion der T-Lymphozyten, einer Funktionshemmung der B-Lymphozyten und Hemmung pro-inflammatorischer Proteine über die Bindung an intrazellulären Glukocorticoidrezeptoren. Glukocorticoide finden als Topika und als systemische Applikation Anwendung bei kutanen Manifestationen, sowie als systemische Applikation bei pulmonaler, renaler oder ZNS-Beteiligung sowie bei Serositis, hämolytischer Anämie und Autoimmunthrombozytopenie.

Das Nebenwirkungsprofil mit unter anderem einem erhöhten Infektionsrisiko, möglichen Hyperglykämien, arterieller Hypertonie, Osteoporose, Osteonekrose, Katarakt, Glaukom sowie psychischen Problemen sollte bei Stellen der Therapieindikation und –dosis mit in Betracht gezogen werden.

### **A.3 Fragestellung**

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung mit den unterschiedlichsten relevanten Organbeteiligungen erfolgt in den Klinischen Studien zumeist eine Beschränkung auf eine wesentliche Organbeteiligung unter Ausschluss anderer relevanter Organbeteiligungen. Ähnlich verhält es sich mit den möglichen Vor- und Begleitmedikationen, die zumeist strengen Restriktionen unterliegen. Durch dieses Vorgehen wird eine hohe Aussagekraft der Studie bezüglich der vorgegebenen Kriterien erreicht, jedoch gehen nur selten generelle allgemeingültige Empfehlungen für die Gesamterkrankung hervor. Folglich muss die Wahl der Therapie immer im Kontext des klinischen Bildes und in Abwägung der Begleiterkrankungen durchgeführt werden.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, gängige, von Experten praktizierte Therapiestrategien beim systemischen Lupus erythematoses aufzuzeigen, sowie deren Abhängigkeiten vom Schweregrad der Erkrankung, von unterschiedlichen Organmanifestationen und subjektiver Einschätzungen darzustellen. Dabei sollen demographische Gegebenheiten und deren möglicher Einfluss auf die Therapiewahl hervorgehoben werden.



## **B Material und Methoden**

Die in dieser Arbeit untersuchten Daten wurden im Rahmen der „SLE-Response“ Studie, die von dem American College of Rheumatology initiiert wurde, erhoben. In der „SLE-Response“ wurde die minimal notwendige Änderung eines Aktivitätsscores gesucht die sich in der klinischen Beurteilung durch die Experten widerspiegelt.

Die Ergebnisse dokumentierten eine gute Aktivitätsbeurteilung aller untersuchten Scores und quantifizierten die jeweils notwendige Differenz zum Ausgangswert um eine klinische Änderung zu beschreiben. In fünf der sechs untersuchten Aktivitätsscores war der Betrag der Scoredifferenz für die Beschreibung einer klinischen Verschlechterung höher als für die Beurteilung einer klinischen Besserung [3].

Die folgenden Abschnitte beschreiben die genutzten Daten sowie die methodische Umsetzung der durchgeführten Untersuchung.

### **B.1.1 Aktivitätsscores**

Beim systemischen Lupus erythematoses bedient man sich diverser Aktivitätsscores, um die vorliegende Krankheitsaktivität abzuschätzen oder Verlaufsbeobachtungen durchzuführen. Ferner ermöglichen sie dem Untersucher den Vergleich unterschiedlicher Patientenkollektive im Rahmen klinischer Studien. Die Aktivitätsscores bieten eine systematische Bewertung der jeweiligen Organbeteiligungen und deren Ausprägung. In dieser Umfrage waren diverse Aktivitätsscores, die aus den Originalpatientendaten gebildet worden waren, hinterlegt. Im einzelnen waren dies der SLAM, SLEDAI, SELENA-SLEDAI, ECLAM, RIFLE und BILAG.

#### **SLEDAI**

Der verwendete Systemic Lupus Erythematoses Disease Activity Index (SLEDAI) wurde durch eine Konsensfindung von nordamerikanischen rheumatologischen Experten 1985 in Toronto als Instrument zur globalen Abschätzung der Krankheitsaktivität entwickelt. Es werden neun Organsysteme durch Deskriptoren beschrieben und entsprechend der Relevanz unterschiedlich gewichtet [8].

**Tabelle 2: SLEDAI Score**

Organsystemgruppen	Deskriptor	Punkte
Neurologische Manifestationen	Schlaganfall	8
	Psychose	8
	Hirnorganisches Psychosyndrom	8
	Sehstörungen	8
	Hirnnervenschädigung	8
	Lupus Kopfschmerz	8
Vaskuläre Komplikationen	Zerebrovaskuläres Ereignis	8
	Vaskulitis	8
Muskel- und Gelenksmanifestationen	Arthritis	4
	Myositis	4
Renale Manifestationen	Harnzylinder	4
	Hämaturie	4
	Proteinurie	4
	Pyurie	4
Haut- und Schleimhäute	Neu aufgetretenes Exanthem	2
	Alopezie	2
	Schleimhautulzera	2
Serositiden	Pleuritis	2
	Perikarditis	2
Immunologische Manifestationen	Komplementerniedrigung	2
	DNA Antikörper	2
Allgemeine Manifestationen	Fieber	1
Hämatologische Manifestationen	Thrombozytopenie	1
	Leukozytopenie	1

Als maximal erreichbare Punktzahl ergibt sich ein Wert von 105. In der Praxis erreicht der SLEDAI selten höhere Werte als 45. Als milde Krankheitsaktivität kann man einen Wert unter 11 betrachten, Werte größer als 10 sprechen für eine höhere Lupusaktivität. Ein konstant hoher SLEDAI Score korreliert, im Gegensatz zu Patienten mit hohem Initial- oder Maximalscore, mit einer verminderten Überlebenszeit der Patienten [8,32].

## **ECLAM**

Der European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) wurde durch eine Konsensfindung der European Consensus Study Group 1992 als Maßstab für die Krankheitsaktivität beim systemischen Lupus erstellt. Beteiligt waren 29 Zentren aus 14 verschiedenen Nationen, und es wurden 704 Patientenfälle in die Analyse miteinbezogen. Neben der Dokumentation der Krankheitsaktivität ist der ECLAM auch in der Verlaufsbeurteilung verwendbar.

**Tabelle 3: ECLAM Score**

Organsystemgruppen	Deskriptor	Punkte
Allgemeinsymptome	Fieber	0,5
	Müdigkeit	
Gelenkbeschwerden	Arthritis	1,0
	Neue Arthralgien	
Haut-Schleimhaut Beteiligung	Schmetterlingserythem	0,5 (neu oder verschlechtert +1)
	Generalisiertes Erythem	
	Diskoides Erythem	
	Vaskulitis der Haut	
Orale Ulzera		
Myositis*		2,0
Perikarditis		1,0
Intestinale Beteiligung	Vaskulitis	2,0
	Sterile Peritonitis	
Pulmonale Beteiligung	Pleuritis	1,0
	Pneumonitis	
	Zunehmende Dyspnoe	
ZNS-Beteiligung*	Kopfschmerzen, Migräne	2,0 (nur neu oder schlechter)
	Krampfanfälle	
	Schlaganfall	
	Hirnorganisches Psychosyndrom	
Psychose		
Nierenbeteiligung*	Proteinurie (>=500 mg/Tag)	0,5 (neu oder verschlechtert +2,0 - Pat. mit terminaler NI werden nicht gewertet)
	Pathologisches Sediment	
	Hämaturie	
	Funktionseinschränkung	
Hämatologische Beteiligung	nicht-hämolytische Anämie	1,0
	hämolytische Anämie	
	Leuko- oder Lymphozytopenie	
	Thrombozytopenie	
BSG		1,0
Komplementerniedrigung	C <sub>3</sub>	1,0 (oder verschlechtert +1,0)
	CH <sub>50</sub>	
*sollte dies die einzige Manifestation sein, werden 2 Punkte zusätzlich addiert		

Der ECLAM kann maximal einen Score von 10 erreichen, höhere Werte werden auf 10 abgerundet. Nicht ganzzahlige Werte werden bei <6 abgerundet und bei >6 aufgerundet [7,49,50].

## SELENA

Der SELENA Score wurde in der gleichnamigen Studie (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment) entwickelt zur Abschätzung eines Schubes mit erhöhter Krankheitsaktivität. Ein chronischer Schaden wird durch den Score nicht beschrieben.

Zur Berechnung werden die aktuellen Symptome über Einzeldescriptoren mit unterschiedlicher Gewichtung (siehe SLEDAI, Tabelle 2) vom Untersucher erhoben und zum Aktivitätsscore aufaddiert. Die Summe gibt Aufschluss über die Krankheitsaktivität zum Erhebungszeitpunkt und deckt sich mit dem SLEDAI. Die beschriebenen Symptome sollten bei Erfassung immer dem SLE zuzuordnen sein. Ist dies nicht der Fall, so sollte dem Symptom eine Notiz hinzugefügt werden. Die Symptome werden nur gezählt, wenn sie zum Zeitpunkt der Vorstellung oder in den vorangegangenen zehn Tagen vorhanden waren [16,35].

Über die Differenz zwischen dem aktuellen und dem vorherigen SLEDAI Score, die aktuelle Symptombeurteilung, die aktuelle Glukocorticoiddosis, die weitere Medikation und eine ärztliche Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität auf einer visuellen Analogskala von 0 (keine) über 1 (mild), 2 (moderat) bis 3 (schwer) kann eine Schubbeurteilung erfolgen (Tabelle 4).

**Tabelle 4: SELENA Score**

Keine Schubsituation oder besser	$\Delta$ SLEDAI < 3 und SLEDAI < 12
	Keine Symptome oder verbessert
	Glukocorticoiddosis unverändert oder reduziert
	Keine Zusatzmedikation
	Globale Einschätzung < 1 oder reduziert
milde bis moderate Schubsituation	$\Delta$ SLEDAI > 2, aber SLEDAI < 12
	Neue oder verschlechterte milde und moderate Symptome
	Glukocorticoiddosis erhöht aber < 0,5 mg/kg/Tag
	NSAR oder Antimalariamittel
	Globale Einschätzung $\geq$ 1 und $\leq$ 2,5
schwere Schubsituation	$\Delta$ SLEDAI Steigerung auf > 12
	Neue oder verschlechterte schwere Symptome
	Glukocorticoiddosis erhöht auf > 0,5 mg/kg/Tag
	Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat)
	Globale Einschätzung > 2,5

## SLAM-R

Der Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) wurde von M. Liang, ebenfalls in einer Konsensfindung, mit Lupusspezialisten des American College of Rheumatology erstellt. Dieser Score umfasst 32 Deskriptoren, davon 25 klinische und 7 Laborparameter. In Abhängigkeit der Ausprägung wird ein Deskriptor mit 0 bis 3 bewertet. Der Maximalscore im SLAM beträgt 85 [28].

**Tabelle 5: SLAM Organsysteme und Deskriptoren**

Klinische Parameter	
Konstitutionell	Gewichtsverlust
	Müdigkeit
	Fieber
	Integument
	Orale/Nasale Ulzera, Erythem, Exanthem, Sonnenempfindlichkeit, Nagelfalzveränderungen
	Alopezie
	Hautveränderung
	Vaskulitis
Auge	Hämorrhagie oder Episkleritis
	Papillitis oder Pseudotumor cerebri
Retikuloendothelial	Lymphadenopathie
	Hepato- oder Splenomegalie
Pulmonal	Pleuraerguss oder Pleuritis
	Pneumonitis
Kardiovaskulär	Raynaud Syndrom
	Bluthochdruck
	Karditis
Gastrointestinal	Abdomineller Schmerz (Serositis, Ischämie)
Neuromuskulär	Schlaganfall
	Anfall
	Kortikale Dysfunktion
	Kopfschmerz (auch Migräne)
	Myalgien/Myositis
Gelenke	Arthralgien, Synovitis oder Tenosynovitis
Laborparameter	
	Hämatokrit
	Leukozyten
	Lymphozyten
	Thrombozyten
	Blutsenkungsgeschwindigkeit
	Serumkreatinin oder Kreatininclearance
	Urinsediment

## BILAG

Die British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) vereinigt mehrere rheumatologische Experten in Großbritannien, die den BILAG als Aktivitätsindex für den SLE entwickelten. Mithilfe des BILAG kann die aktuelle Krankheitsaktivität, wie auch die Aktivitätsänderung im Verlauf beschrieben werden.

Beim BILAG werden 86 Deskriptoren in acht Organsystemen (generelle, mukokutan, neurologisch, muskuloskelettal, kardio-respiratorisch, vaskulär, renal, hämatologisch) bezüglich ihres Verlaufes im Vormonat evaluiert. Die Einzeldescriptoren werden für die letzten vier Wochen und im Vergleich zur vorherigen Vorstellung erhoben. Sie können als fehlend (0), verbessert (1), unverändert (2), schlechter (3) oder neu (4) eingestuft werden. Die Ergebnisse der Einzeldescriptoren eines Organsystems werden ergänzend nach systematischen Regeln untersucht und erhalten einen separaten organbezogenen Score von A bis E [7,21,22,43]. Eine Summenbildung über alle Einzeldescriptoren oder Organsysteme zum Gesamtscore wird nicht durchgeführt.

**Tabelle 6: BILAG Organscores**

Kategorie	Bedeutung
A	Aktive Organbeteiligung. Therapieeinleitung/-modifikation notwendig.
B	Milde aktive Organbeteiligung. Weitere engmaschige Kontrollen notwendig, gegebenenfalls symptomatische Therapie.
C	Stabile oder abgelaufene Organbeteiligung.
D	Frühere aktive Organbeteiligung, aktuell inaktiv.
E	Bisher keine Beteiligung des Organsystems.

### B.1.2 Vignetten

Zur Durchführung der Untersuchung wurden 310 reale Patientenfälle aufgearbeitet und in strukturierte Vignetten gewandelt. Die Daten wurden Fällen aus dem Montreal General Hospital (n=86), einer Multicenterstudie über Plasmapherese und Cyclophosphamid (n=93) [15] sowie einer Europäischen Studie zur Erhebung der Krankheitsaktivität beim systemischen Lupus erythematodes (n=131) [7] entnommen. Die strukturierten Vignetten enthielten demographische Angaben zum Patienten, Anamnesen sowie klinische Angaben mit Untersuchungsbefund und ergänzenden Laborparametern zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, sowie zu Wiedervorstellungszeitpunkten nach zwei (n=116) und

gegebenenfalls sechs Monaten (n=194).

## **Vignette # 89 Two month follow up**

### **Former Clinical History:**

44 year old white woman. She is G5, P2, A3. She has had lupus for 10 years and was initially diagnosed on the basis of a malar rash, photosensitivity, mouth ulcers, arthritis, pleuropericarditis, and renal abnormalities. She has a 3 week history of new mouth ulcers and a malar rash. She complains of mild shortness of breath on extreme exertion. She complains of pain and swelling of both knees and ankles in addition to occasional gastrointestinal pain without a change in her bowel habits. Examination reveals a BP of 180/100. Head and neck exam confirms the presence of multiple mouth ulcers and a malar rash. Respiratory exam is normal. Cardiovascular exam is normal. MSK exam reveals joint effusions and pain in both knees. She also has a swollen and tender left ankle and left wrist. CNS exam is within normal limits.

### **Actual Clinical History:**

The patient no longer complains of shortness of breath, abdominal pain, or joint pain or swelling. Her mouth ulcers have resolved but a malar rash has recurred. She otherwise feels well. Exam shows BP 150/100, and a faint malar rash. The rest of the examination is within normal limits.

### **Former Laboratory:**

White count 9.1, Lymph 7.0, Hemoglobin 118, Hematocrit 0.34, Platelets 345, ESR 20, creatinine 142, creatinine clearance 80 ml/min (70% normal). DNA binding negative. Complement down. Urinalysis: 24 hour protein 6.2 g/l, >30 RBC/hpf, >30 WBC/hpf. One red blood cast. Chest x-ray shows small bilateral pleural effusions.

### **Actual Laboratory:**

White count 6.8, Lymph 544, Hemoglobin 128, Hematocrit 0.40, Platelets 323, ESR 19, creatinine 88, Urinalysis: protein 0.5 g/l on dipstick, 0-2 RBC/hpf, 0-2 WBC/hpf, no casts.

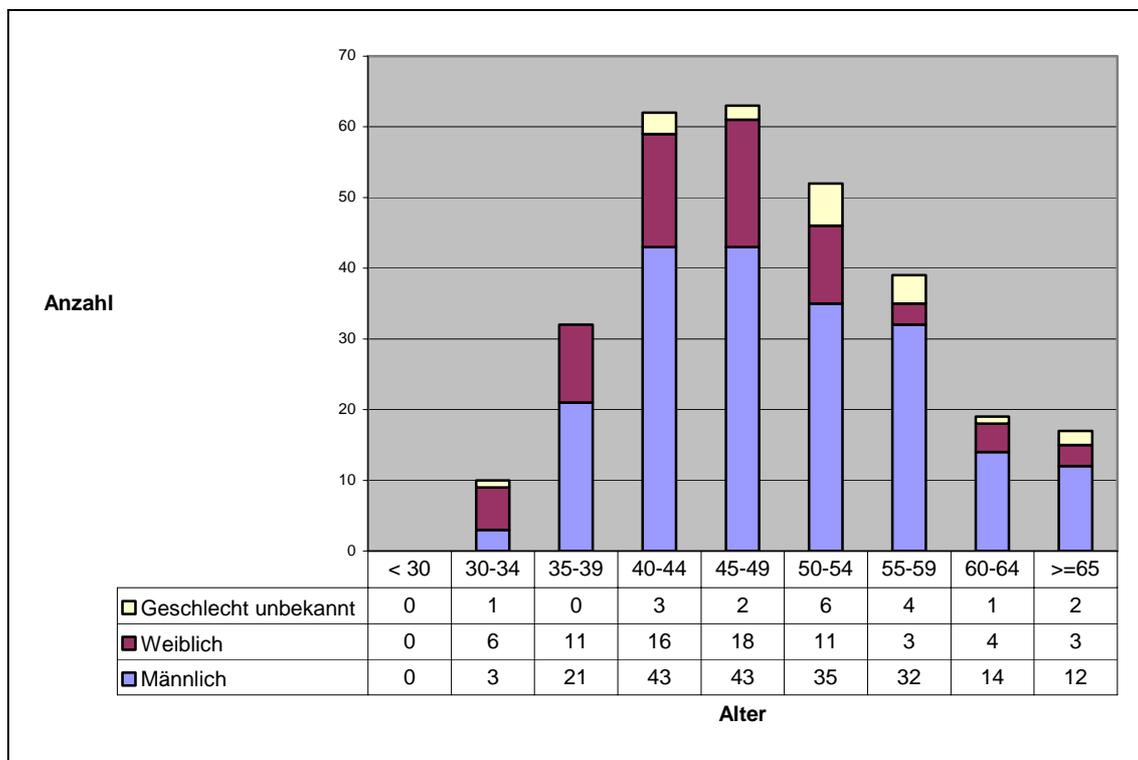
**Abbildung 1: Beispielvignette #89 zum Zeitpunkt des 2-Monate Follow-Up**

### **B.1.3 Expertenauswahl**

Es wurde 338 Experten auf dem Gebiet der Behandlung des SLE zur Teilnahme vorgeschlagen. Diese stammten aus dem Mitgliederkreis der Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) und des American College of Rheumatology, dem Redaktionsausschuss der Zeitschrift „Lupus“ sowie aus Sprechern und Autoren der ACR Kongresse und der Fünften Internationalen Lupuskonferenz. Diese sollten die Onlineevaluation vornehmen. Von diesen Personen waren 44 ohne Angabe einer E-Mail Adresse und schieden somit von der Teilnahme aus.

Die anvisierten 294 Teilnehmer zeigten in der Altersverteilung ein Maximum im Bereich

der 40-49 Jährigen. Weibliche Teilnehmer waren insgesamt mit einem Prozentsatz von 26,2% in diesem Gesamtkollektiv vertreten.



**Abbildung 2: Alters- und Geschlechtverteilung der anvisierten Teilnehmer**

Die anvisierten Teilnehmer waren aus 28 verschiedenen Nationen auf fünf verschiedenen Kontinenten. Schwerpunkt war hier der amerikanische Kontinent, vor allem mit US-Amerikanern und Kanadiern, gefolgt von Europäern und Asiaten.

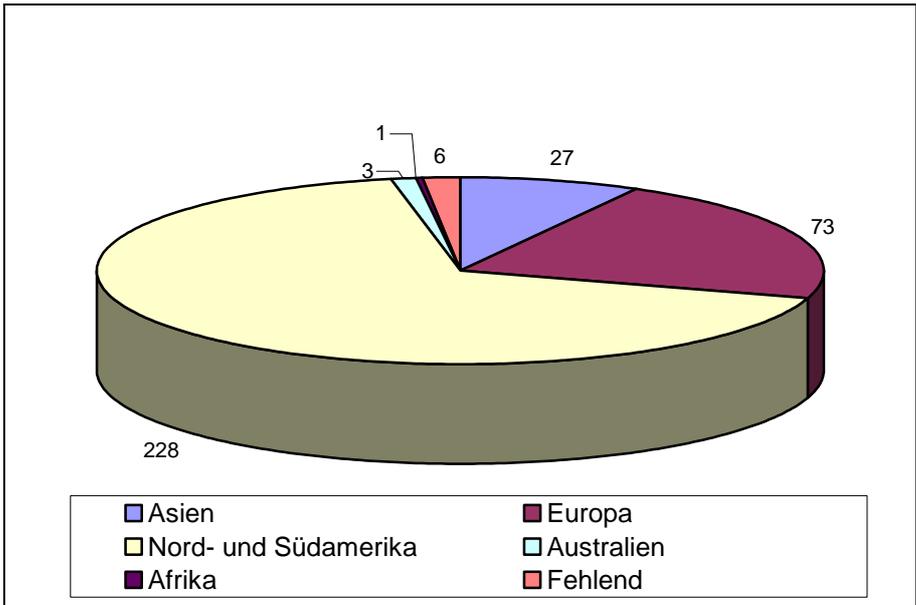


Abbildung 3: Kontinentale Verteilung der aufgeforderten Teilnehmer

Tabelle 7: Herkunftsländer der aufgeforderten Teilnehmer

Herkunft	Anzahl	Prozent
Argentinien	1	0,3
Australien	3	0,9
Österreich	3	0,9
Belgien	4	1,2
Brasilien	2	0,6
Kanada	37	10,9
Chile	1	0,3
England (UK)	10	3
Frankreich	4	1,2
Deutschland	20	5,9
Griechenland	5	1,5
Hongkong	1	0,3
Israel	4	1,2
Italien	2	0,6
Japan	14	4,1
Süd Korea	6	1,8
Mexiko	10	3
Norwegen	1	0,3
Portugal	1	0,3
Schottland	1	0,3
Singapur	2	0,6
Südafrika	1	0,3
Spanien	4	1,2
Schweden	6	1,8
Schweiz	2	0,6
Niederlande	9	2,7
USA	177	52,4
Wales	1	0,3
Fehlend	6	1,8

## B.1.4 Datenerfassung

Von den Teilnehmern wurden allgemeine und demographische Daten erfasst, was es im Verlauf ermöglichte, landestypische Strategien oder den Einfluss der Erfahrung auf das Therapieverhalten zu analysieren.

Im einzelnen waren die erfassten Parameter Alter, Geschlecht, Herkunftsland, Approbationsjahr, die Dauer der klinischen Tätigkeit in Jahren, die Anzahl jährlich behandelter SLE Patienten, sowie das Tätigkeitsfeld.

Hierbei waren, bis auf das Approbationsjahr und die Anzahl der behandelten SLE Patienten, die Antwortmöglichkeiten vorgegeben.

**Tabelle 8: Kodierungen der Demographischen Daten**

Alter	Altersbereiche von < 30 bis >=65 in 5-Jahresabschnitten
Klinische Tätigkeit in Jahren	<5 bis >=30 Jahren in 5-Jahresabschnitten
Tätigkeitsfeld	Lehrkrankenhaus/Universitäre Einrichtung oder nicht-universitäre Einrichtung

Bei den Patientenvignetten waren ebenfalls standardisierte Fragen bezüglich Krankheitsaktivität und Therapie vorgegeben. Die Fragen der Wiedervorstellungsuntersuchungen wurden um eine Frage bezüglich der Einschätzung der Aktivitätsänderung zur Voruntersuchung ergänzt. Alle zu erfassenden Daten und die Antwortkodierungen wurden im Rahmen eines Konsensverfahren durch das ACR Komitee festgelegt [3].

**Questions regarding Baseline**

A. Is this patient's SLE activity (please select one)

- Inactive  Very Low  Low  Intermediate  High  Life threatening
- 

B. With regard to treatment would you (please read carefully and select **all** drop downs)

medication	change to
NSAID	no yes
Steroids	no ≤ 0.5 mg/kg > 0.5 mg/kg
Antimalarial	no yes
Immunosuppression (other than cyclophosphamide)	no azathioprine methotrexate cyclosporine other
Cyclophosphamide	no Cyc daily oral Cyc pulse Cyc

Abbildung 4: Fragen bei Erstvorstellung

**Questions regarding Two month follow up**

A. Is this patient's SLE activity (please select one)

Inactive  Very Low  Low  Intermediate  High  Life threatening

---

B. The patients activity at baseline examination was: **Very Low**

Compared to this, is this patients activity now (please select one)

much better  better  the same  worse  much worse

---

C. With regard to treatment would you (please read carefully and select **all** drop downs)

medication	at baseline	change to
NSAID	yes	no yes
Steroids	$\leq 0.5$ mg/kg	no $\leq 0.5$ mg/kg $> 0.5$ mg/kg
Antimalarial	yes	no yes
Immunosuppression (other than cyclophosphamide)	no	no azathioprine methotrexate cyclosporine other
Cyclophosphamide	no Cyc	no Cyc daily oral Cyc pulse Cyc

**Abbildung 5: Fragen bei Wiedervorstellung**

## B.1.5 Vignettenzuordnung

Aus dem Pool der 310 Patientenvignetten wurden den Teilnehmern jeweils 15 Vignetten randomisiert zugeordnet. Dazu wurden die Vignetten in Abhängigkeit ihrer Aktivitätsänderung vom Zeitpunkt der Erstvorstellung zur Vorstellung nach zwei Monaten in fünf Gruppen eingeteilt. Aus jeder dieser Gruppen wurde zufällig eine Vignette ausgewählt, also insgesamt fünf, die jeder Teilnehmer erhielt. Ferner wurden 10 weitere Vignetten randomisiert aus den fünf Gruppen jedem Teilnehmer zugeordnet.

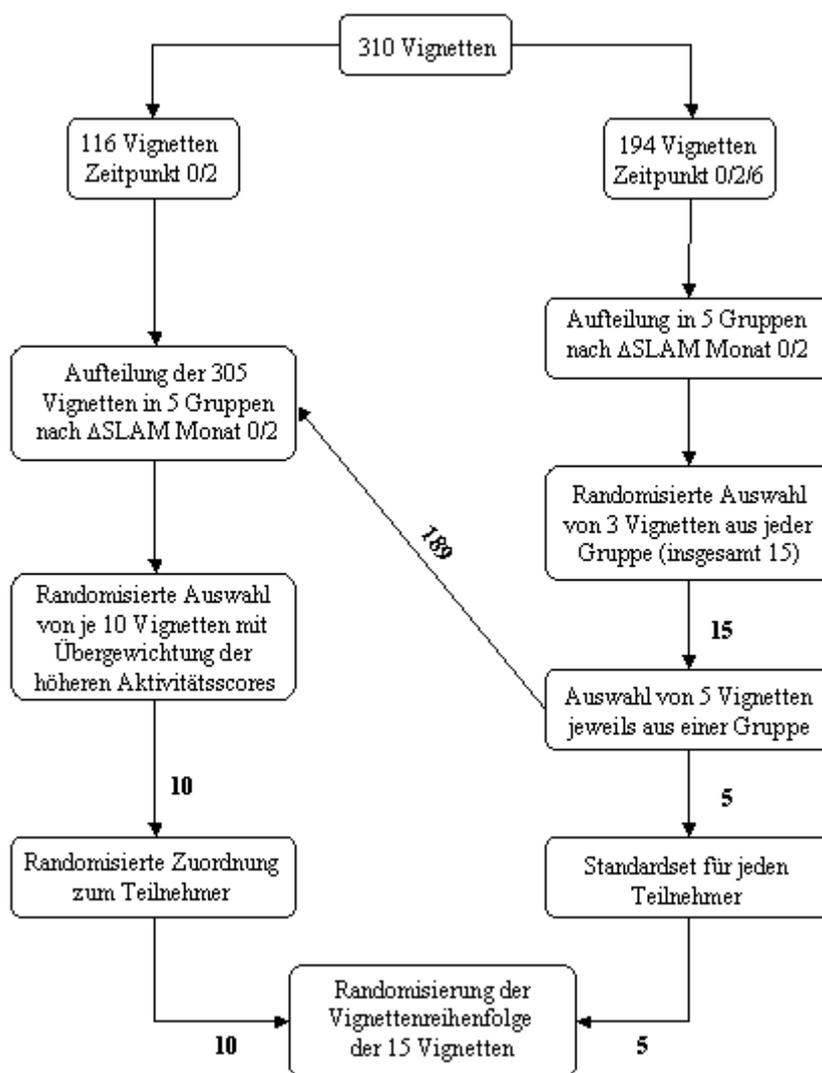


Abbildung 6: Flussdiagramm der Vignettenzuteilung

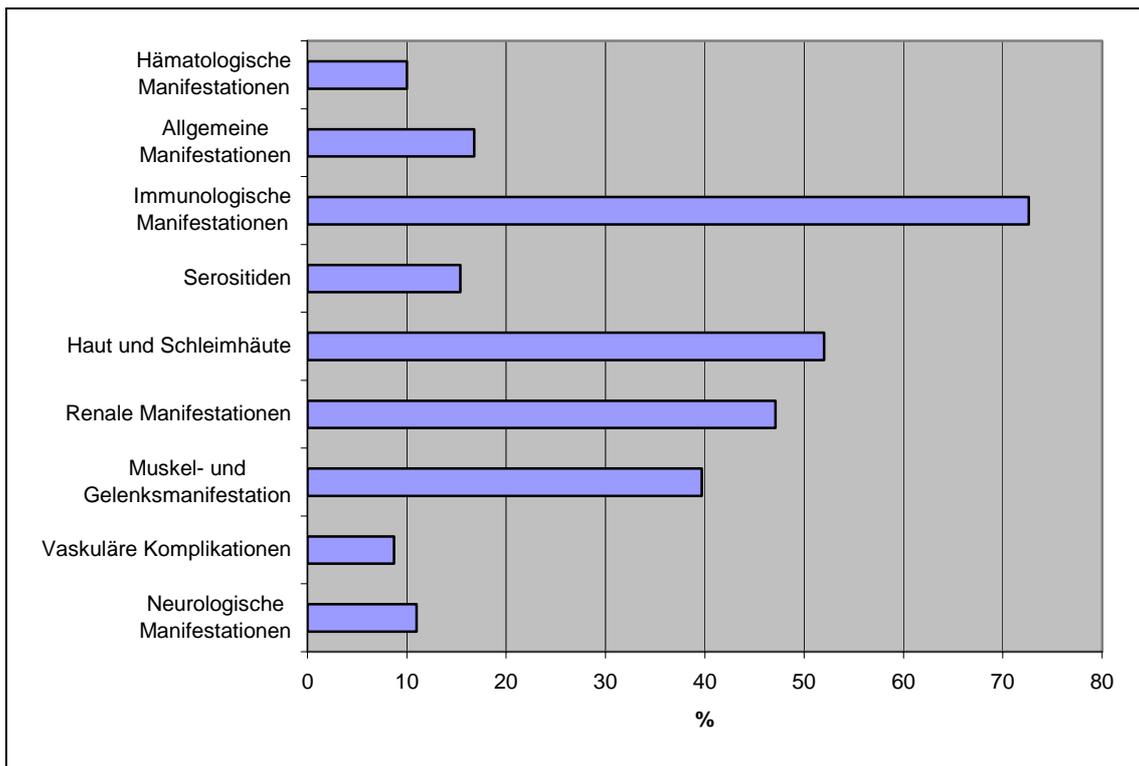
## B.1.6 Vignettenbeschreibung

Die 310 Vignetten zeigten im SLEDAI einen mittleren Score von 11,7 bei einer Standardabweichung von 8,26. Der Median lag bei einem SLEDAI Score von 10 und das Perzentil(75) bei 16. Der minimale Score lag bei 0, das Maximum bei 43.

**Tabelle 9: SLEDAI Score Verteilung der Vignetten**

SLEDAI	Vignetten (n)	Prozent (%)	Kumulierte Prozente (%)
0	11	3,5	3,6
1	2	0,6	4,2
2	25	8,1	12,3
3	5	1,6	13,9
4	32	10,3	24,3
5	7	2,3	26,5
6	21	6,8	33,3
7	3	1	34,3
8	24	7,7	42,1
9	9	2,9	45
10	25	8,1	53,1
11	8	2,6	55,7
12	18	5,8	61,5
13	2	0,6	62,1
14	23	7,4	69,6
15	5	1,6	71,2
16	16	5,2	76,4
17	4	1,3	77,7
18	7	2,3	79,9
19	3	1	80,9
20	12	3,9	84,8
21	2	0,6	85,4
22	9	2,9	88,3
23	5	1,6	90
24	6	1,9	91,9
25	2	0,6	92,6
26	5	1,6	94,2
27	4	1,3	95,5
28	4	1,3	96,8
29	2	0,6	97,4
31	3	1	98,4
35	2	0,6	99
38	1	0,3	99,4
39	1	0,3	99,7
43	1	0,3	100
<b>Fehlend</b>	1	0,3	
<b>Gesamt</b>	310	100	

In der Aufschlüsselung der einzelnen Komponenten des SLEDAI (Abbildung 7, Abbildung 8) zeigen 73% der Fälle eine immunologische Manifestation mit führendem Komplementverbrauch (62%), aber auch dem Nachweis von DNS-Antikörpern (43%). Zweithäufigste Manifestation war die Hautbeteiligung (42%) gefolgt von der renalen Beteiligung (47%), insbesondere definiert über eine Proteinurie (38%) und Hämaturie (32%).



**Abbildung 7: Verteilung der SLEDAI Organsysteme bei den Vignetten**

Eine muskuloskeletale Beteiligung ließ sich hauptsächlich über eine Gelenkmanifestation in 38% der Fälle, seltener über eine Muskelbeteiligung, nachweisen. Neurologische Symptome zeigten 11% der Fälle. Größere prozentuale Unterschiede in der Verteilung der neurologischen Einzeldescriptoren fanden sich nicht.

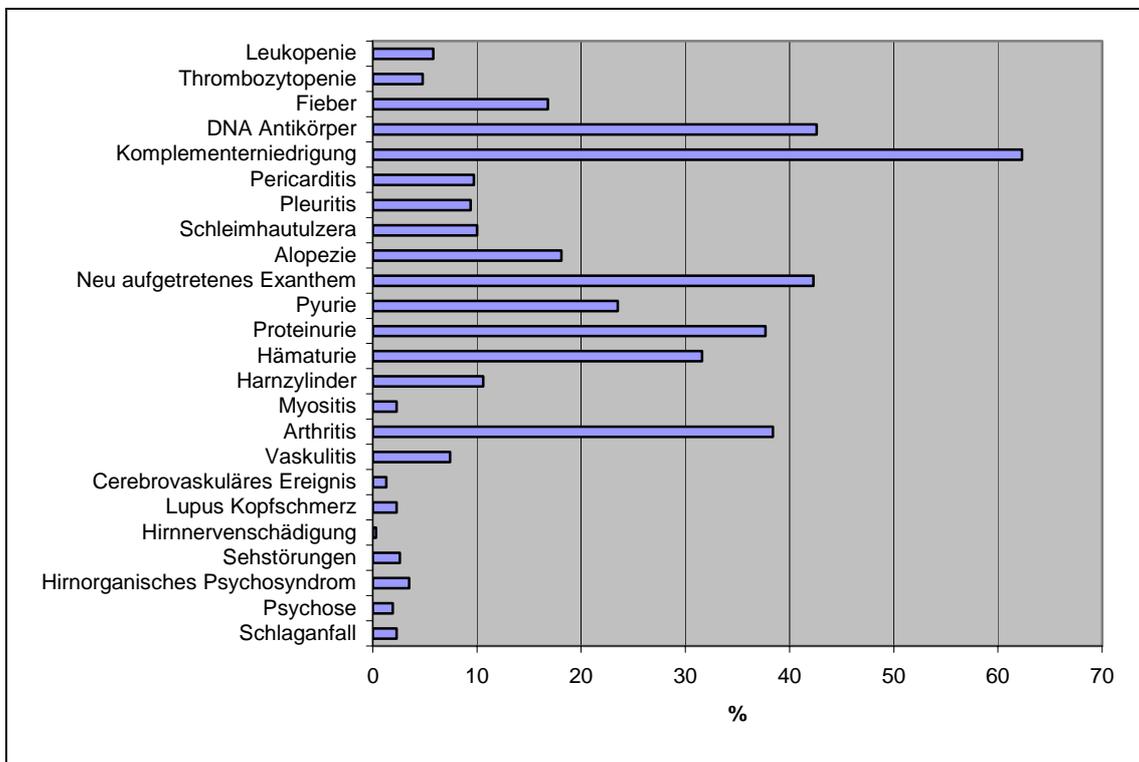


Abbildung 8: Verteilung der SLEDAI Einzeldescriptoren bei den Vignetten

## B.1.7 Standardvignetten

Im folgenden sollen exemplarisch die fünf ausgewählten Fälle, die in jedem Bearbeitungssatz vorhanden waren, mit Ihren klinischen Eigenschaften anhand der Einzeldescriptoren des SLEDAI beschrieben werden. In den Diagrammen sind die möglichen klinischen Symptome kreisförmig aufgetragen, eine klinische Manifestation wird über die Markierung im äußersten Ring aufgezeigt.

Vignette 54 zeigte mit einem SLEDAI Score von 4 die mildeste Ausprägung, bedingt durch eine Komplementerniedrigung und ein neu aufgetretenes Exanthem.

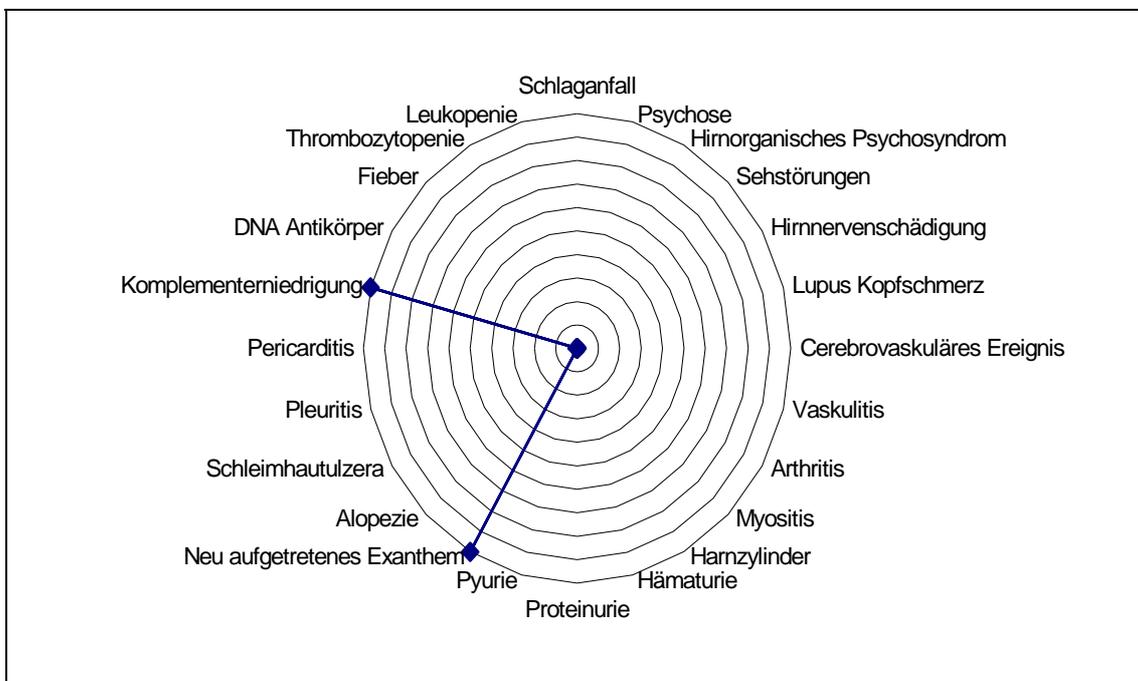


Abbildung 9: Vignette 54

Vignette 89 zeigte mit einem Score von 28 die höchste Krankheitsaktivität der fünf Standardvignetten mit führender Nierenbeteiligung, Pleuritis, Arthritis, Schleimhautulzera, Komplementerniedrigung und einem neu aufgetretenen Exanthem.

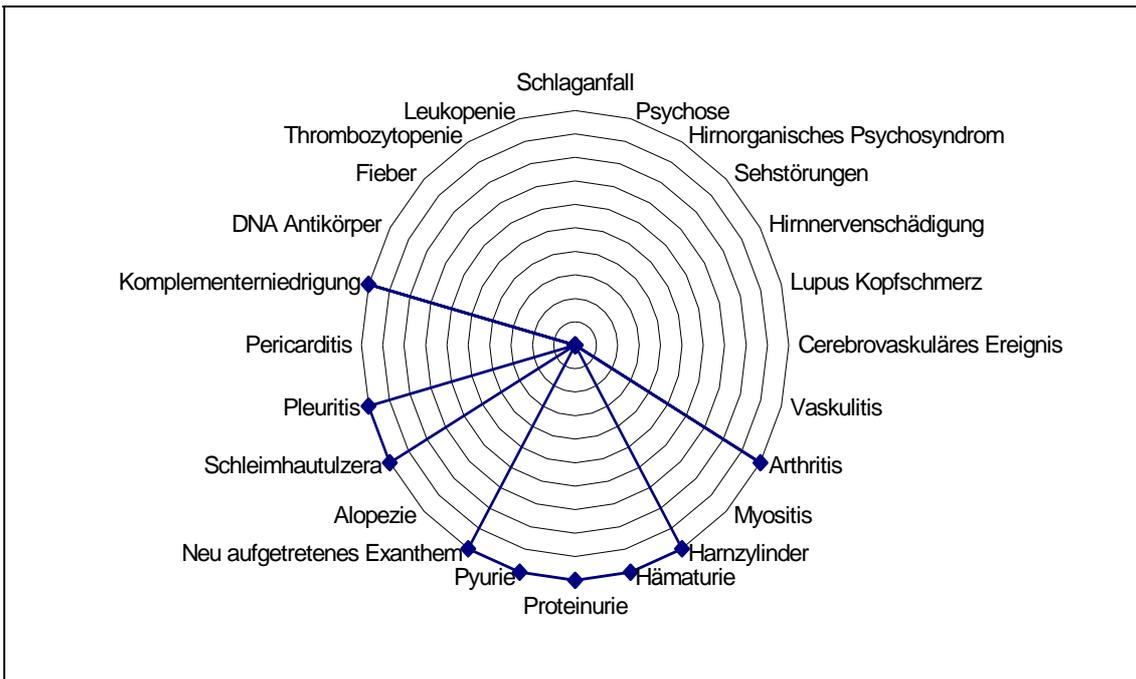


Abbildung 10: Vignette 89

In Vignette 109 zeigte sich ebenfalls eine renale Beteiligung ergänzt um die immunologische Komponente mit Komplementverbrauch und Anti-Doppelstrang Antikörpern sowie einem neu aufgetretenen Exanthem (SLEDAI Score 18).

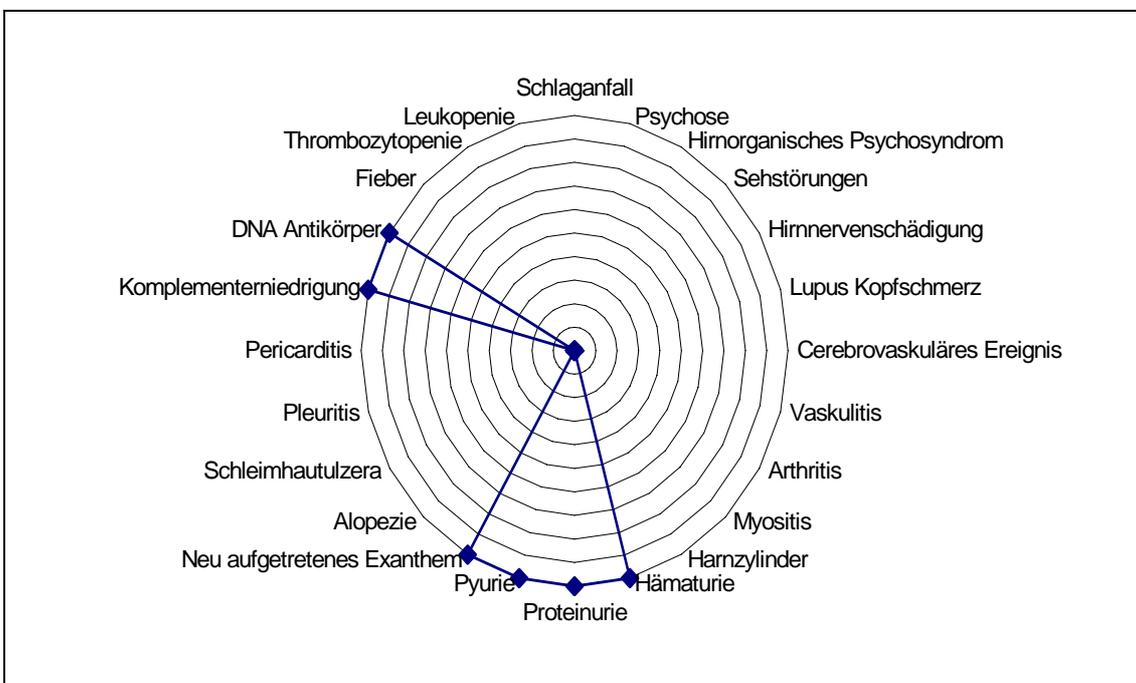


Abbildung 11: Vignette 109

Eine neurologische Beteiligung wurde in Vignette 137 in Form eines Schlaganfalles erfasst. Neben den immunologischen Komponenten zeigte sich hier ergänzend eine Arthritis (SLEDAI Score 16).

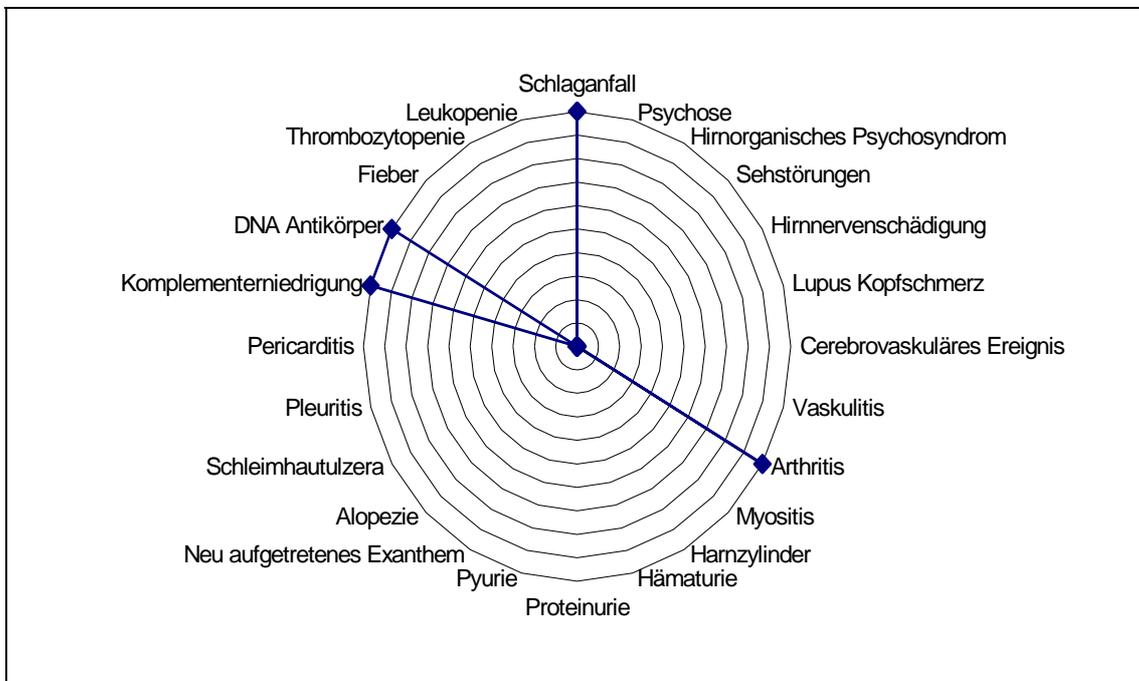


Abbildung 12: Vignette 137

Vignette 167 zeichnete sich durch eine beschriebene Arthritis, ein Exanthem, eine Proteinurie, sowie den Nachweis von Anti-Doppelstrang Antikörpern aus (SLEDAI Score 12).

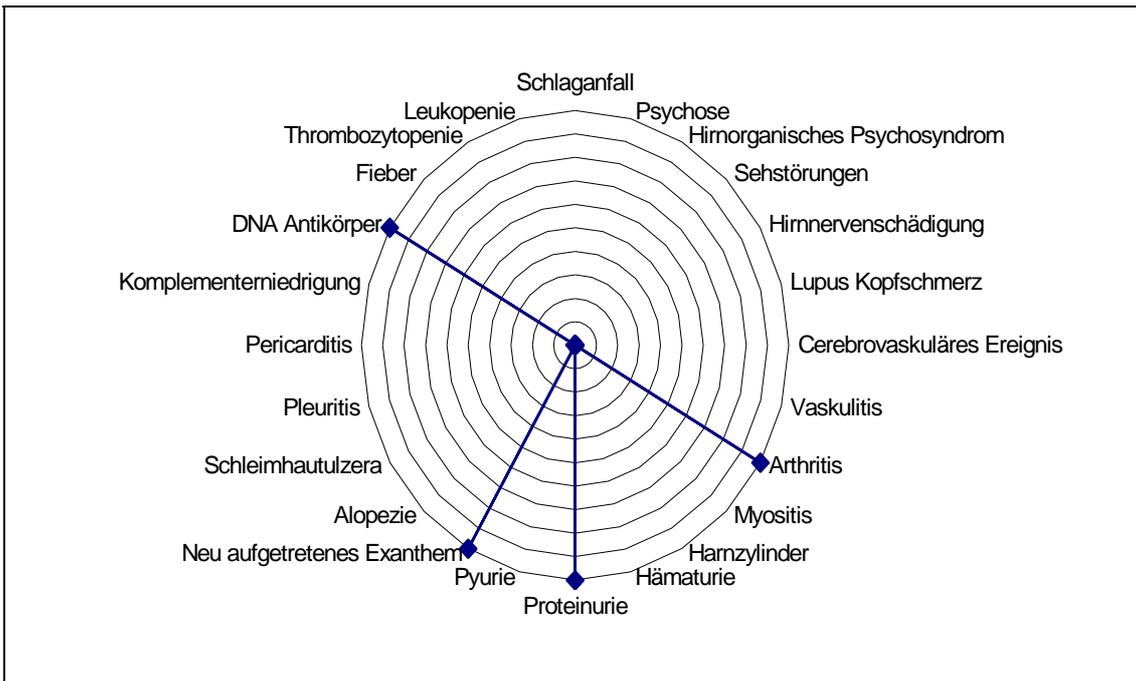


Abbildung 13: Vignette 167

## B.2 Technische Voraussetzungen

Zur Erstellung und Durchführung der SLE-Response Umfrage war eine umfangreiche Ausstattung mit Computerhardware und –software nötig. Dies war durch die enge Kooperation mit dem Multimediazentrum und Rechenzentrum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf und Nutzung von deren Infrastruktur gewährleistet.

Bei der Erstellung des Datenerfassungssystems musste gewährleistet werden, dass unterschiedliche Betriebssysteme und Browser (z. B. Netscape, Microsoft Internet Explorer, Opera) alles korrekt darstellten und keine besondere Konfiguration bzw. Nachinstallation, wie es zum Beispiel bei Java Applikationen und Standard Windows Programmen der Fall sein kann, benötigten.

Um dies sicherzustellen, machten wir uns als Vorgabe, dass jegliche Kommunikation mit dem Client über den HTML-Standard des W3-Konsortiums ablaufen sollte.

### **B.2.1 Hardwareauswahl, Softwareauswahl, Internetanbindung**

Die Hardware Ausstattung benötigte einen IBM-kompatiblen PC, der als Server fungierte und über eine Netzwerkkarte verfügen musste. Die Anbindung an das Internet erfolgte über das hiesige Rechenzentrum, das an das Deutsche Forschungsnetz angebunden ist.

Die softwareseitige Ausstattung erforderte ein Serverbetriebssystem, eine Entwicklungsumgebung für die Erstellung der HTML- und ASP-Seiten, ein E-Mail-Programm sowie eine relationale Datenbank. Aufgrund der bereits bestehenden Hochschullizenzen wurde auf Produkte von Microsoft zurückgegriffen. Als zugrundeliegendes Serverbetriebssystem wählten wir Microsoft Windows 2000 Server mit dem Internet Information Service 4.0, der die Veröffentlichung der Inhalte im Internet ermöglicht.

### **B.2.2 Relationale Datenbank**

Wir verwendeten zur Datenspeicherung das relationale Datenbanksystem Microsoft Access. Die Reviewer-, Vignetten- und Responsedaten wurden relational gespeichert. Zur Verminderung der Redundanz im Datenbanksystem wurden die verschiedenen Tabellen über 1:n Beziehungen verbunden.

### **B.2.3 Hypertext Markup Language als Front-End zur Datenerfassung**

Das Datenerfassungssystem sollte auf den jeweiligen Clientrechnern der Teilnehmer laufen und die Daten nach Verifizierung durch den Teilnehmer direkt an die zentrale Datenbank übermitteln. Dies wäre prinzipiell durch die Programmierung einer „stand-alone“ Anwendung möglich gewesen, was jedoch in Anbetracht der vielen möglichen Rechnerarchitekturen und Betriebssystemen zu Kompatibilitätsproblemen geführt hätte. Zur Vermeidung dieser Probleme planten wir die browsergestützte Durchführung der Umfrage. Aufgrund der Verfügbarkeit von Internetbrowsern für nahezu jedes relevante Computersystem und der Standardisierung der Beschreibungs- und Programmiersprachen (HTML, XML, CSS, Javascript) durch das W3-Konsortium war eine rechnerarchitektur-

und betriebssystemunabhängige Möglichkeit der Datenerfassung gegeben.

Das Front-End wurde mit der Beschreibungssprache HTML unter der Verwendung von Webformularen erstellt. Um auf der Clientseite eine möglichst hohe Kompatibilität zu erreichen, wurde auf browserspezifische und damit nicht standardisierte Funktionen verzichtet.

#### **B.2.4 Serverseitige Skriptsprache**

Die Ablaufsteuerung des Front-End Systems wurde über die serverseitige Skriptsprache Active Server Pages (ASP) geregelt. Hierbei werden die vom Client an den Server verschickten Daten mit Hilfe der Programmiersprache geprüft und gegebenenfalls weiterverarbeitet. Rückfragen oder Meldungen werden per HTML direkt an den Client zurückübermittelt. Mit diesem Konzept konnten weitere Inkompatibilitäten vermieden werden. Diese Programmlogik wäre auch durch die Nutzung von Javascript oder Java realisierbar gewesen, jedoch hätten die Nutzer hierzu eine Runtime Engine (Java), die die Übersetzung des Quellcodes in das binäre Programm übernimmt, benötigt. Diese Runtime Engine ist nicht standardmäßig bei allen Betriebssystemplattformen vorhanden. Die alternative Skriptsprache Javascript ermöglicht ebenfalls eine direkte clientseitige Validierung der Daten, jedoch müssen hierzu alle notwendigen Parameter an den Client übermittelt werden, was in einer höheren zu übermittelnden Datenmenge resultiert. Ferner gibt es Empfehlungen, das Ausführen von Skriptsprachen aus Sicherheitsaspekten standardmäßig zu deaktivieren. Somit schieden diese beiden Konzepte zur Datenvalidierung und -verarbeitung aus.

#### **B.2.5 Sicherheitskonzept**

Um die Sitzung eines Benutzers über den gesamten Verlauf zu verwalten, zu personalisieren und im Datenbankbereich dem richtigen Teilnehmer zuzuordnen, wurden Sitzungsvariablen verwendet. Hierbei wird serverseitig eine Benutzer-Identifikation erzeugt, die ebenfalls clientseitig für die Dauer der Sitzung gespeichert wird. Nachfolgend konnte bei jeder Interaktion der Benutzer eindeutig identifiziert werden.

## **B.2.6 E-Mail als Kommunikationsweg**

Die Rekrutierung der Teilnehmer sowie die gesamte Betreuung erfolgte per E-Mail. Die E-Mail erlaubt im Vergleich zum Postweg ein zeitnahes Erreichen der Empfänger, was insbesondere bei weltweiten Umfragen eine große Rolle spielt. Ferner konnte dadurch eine deutliche Kostenreduktion durch den Verzicht auf Porto und Versandmaterial erreicht werden. Limitierender Faktor für die Teilnehmer war die Notwendigkeit einer E-Mail Adresse.

## **B.2.7 Systemerstellung**

Das SLE-Response System war eine Eigenentwicklung auf der Basis von HTML und ASP. Zur Entwicklung wurde ein konventioneller Text-Editor eingesetzt. Die von dem ACR in Microsoft Excel gelieferten Patientenvignetten und die Daten der empfohlenen Experten wurden in das relationale Datenbanksystem importiert. Dort erfolgte die standardmäßige Zuordnung von fünf und die randomisierte Zuordnung von zehn Patientenvignetten auf die Teilnehmer (s. Abbildung 6).

Nach Fertigstellung des Systems und interner Testung wurden die empfohlenen Experten per E-Mail zu der Umfrage eingeladen. Personen, die wir initial nicht erreichten, wurden wiederholt kontaktiert.

## **B.3 Durchführung**

Die anvisierten Teilnehmer wurden per E-Mail Ende Februar 2000 kontaktiert. Initial sollte die Umfrage ein Monat online bleiben. Es zeigte sich jedoch bei 20% der angeschriebenen Experten eine ungültige E-Mail Adresse, so dass Mitte März, nach Recherche der korrekten E-Mail Adressen, eine erneute Teilnahmeaufforderung versandt wurde und die Teilnahmefrist um zwei Wochen verlängert wurde. Die Einladungsmail enthielt alle nötigen Informationen, um an der Umfrage teilzunehmen.

Nach Authentifizierung an dem System gelangten die Teilnehmer zur Eingabe der demographischen Daten, die nur einmalig eingegeben werden mussten. Nachfolgend wurde man zur Übersicht über die fünfzehn zugeordneten Vignetten geführt. Die fünfzehn

Vignetten konnten in beliebiger Reihenfolge bearbeitet werden. Innerhalb einer Vignette war der Ablauf mit Erstvorstellung, Wiedervorstellung nach 2 und eventuell 6 Monaten vorgegeben.

Hatte der Teilnehmer einen Vignettenzeitpunkt bearbeitet, so wurden die Antworten erneut visualisiert um Fehleingaben vorzubeugen. Nach erneuter Validierung durch den Teilnehmer war der abgeschlossene Zeitpunkt nicht mehr änderbar. War eine Vignette komplett bearbeitet, konnte auch diese nicht mehr überarbeitet werden. Zur Bearbeitung einer Vignette waren 20 Minuten eingeplant, im Verlauf zeigte sich jedoch bei den meisten Teilnehmern ein höherer Zeitaufwand von bis zu 40 Minuten. Die Eingaben wurden im Datenbanksystem Microsoft Access den demographischen Daten zugeordnet und zur weiteren Verarbeitung gespeichert.

## **B.4 Statistische Verfahren**

Für die statistische Auswertung in dieser Arbeit wurden als Aktivitätsscores der SLEDAI und der ECLAM untersucht. Die Auswertungen bezüglich der Therapieabhängigkeit von der Krankheitsaktivität deckten sich weitgehend bei Verwendung der beiden Scores. Bei fehlender Aufschlüsselung der Einzeldesktoren für den ECLAM beschränkt sich die Darstellung der Ergebnisse auf den SLEDAI.

Die statistische Auswertung und Visualisierung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS und dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel. Es wurden deskriptive Maße wie das arithmetische Mittel, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Häufigkeitsangaben in Prozent berechnet um Grundgesamtheiten zu beschreiben.

Gruppenunterschiede bei nominalem und ordinalem Messniveau wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und dem Fischer Exakt Test überprüft. Bei diesem Testverfahren werden die beobachteten Häufigkeiten mit den entsprechend erwarteten Häufigkeiten in Beziehung gesetzt. Dabei repräsentieren die erwarteten Häufigkeiten die jeweils geprüfte Nullhypothese. In den Vergleichstabellen zeigt die Markierung (\*) die signifikanten Daten, wobei ein p-Wert kleiner als 0.05 eine Signifikanz auf dem 5% Niveau anzeigt.



## **C Ergebnisse**

### **C.1 Teilnehmerstatistik**

Von den von dem ACR ausgewählten 338 Experten waren 294 Personen mit einer E-Mail Adresse aufgeführt. Das elektronische Anschreiben erreichte auf diesem Wege 255 (75,4%) der 294 Experten. Von diesem Kollektiv haben sich 130 Personen online im Umfragesystem angemeldet und 116 haben ihre demographischen Daten eingegeben. Davon haben 88 Personen mindestens eine Vignette bearbeitet. In 68 Fällen wurde der Vignettensatz komplett beantwortet.

Die Altersverteilung dokumentiert ein Teilnehmermaximum im Altersbereich zwischen 40 und 49 Jahren. Dies gilt sowohl für das Kollektiv der anvisierten 338 Experten, als auch für die aktiven Teilnehmer. Auffallend ist die prozentual geringe Teilnahme der 50-54 Jährigen mit einer Beteiligung von nur 11,54%, der 55-59 Jährigen mit 20,51%, sowie der über 65 Jährigen mit 5,88% bezogen auf alle per E-Mail angeschriebenen Experten. Die höchste prozentuale Beteiligung zeigten die 30-34 Jährigen mit 70% gefolgt von den Gruppen der 35-39, 40-44 und 45-49 Jahren mit Beteiligungen zwischen 35% und 38%.

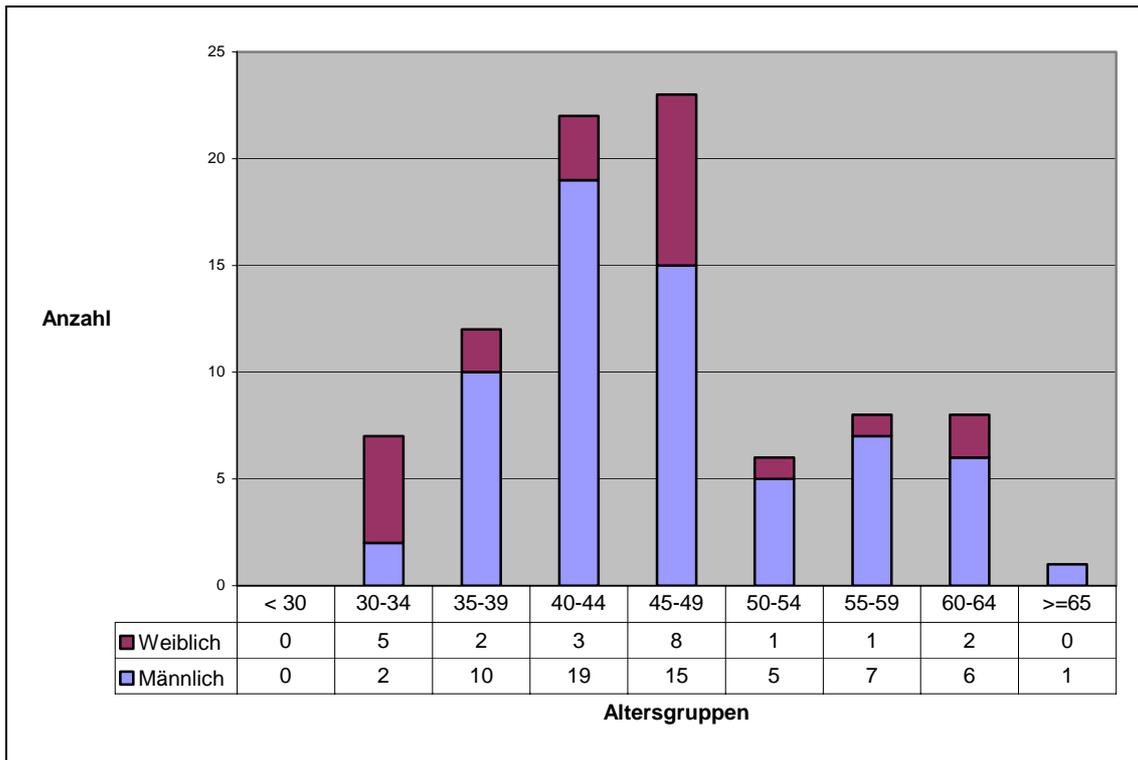


Abbildung 14: Alters- und Geschlechtverteilung der aktiven Teilnehmer

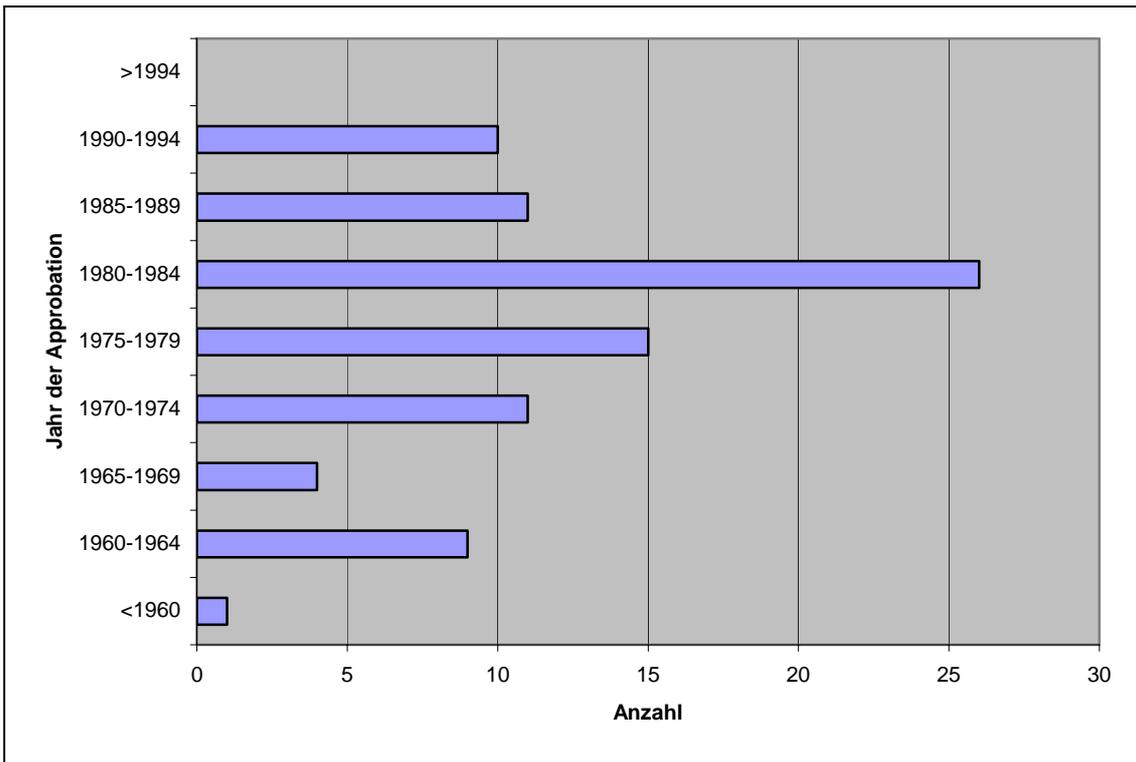
Im Vergleich der Geschlechter der teilnehmenden Experten fällt der höhere Anteil der teilnehmenden Expertinnen in der Gruppe der 30-34 Jährigen auf, wobei sich dieses Verhältnis weitgehend mit dem des Gesamtkollektivs deckt. In allen anderen Altersgruppen dominieren die männlichen Teilnehmer mit einem Faktor zwischen 1,88 und 10,67.

Es zeigt sich eine prozentual höhere Beteiligung der weiblichen Experten in der Gruppe der 45-49 und 55-64 Jährigen gegenüber den männlichen Experten, wohingegen diese in den Altersgruppen 35-44, 50-54 und >=65 dominieren.

Tabelle 10: Quotient männliche Experten/weibliche Experten

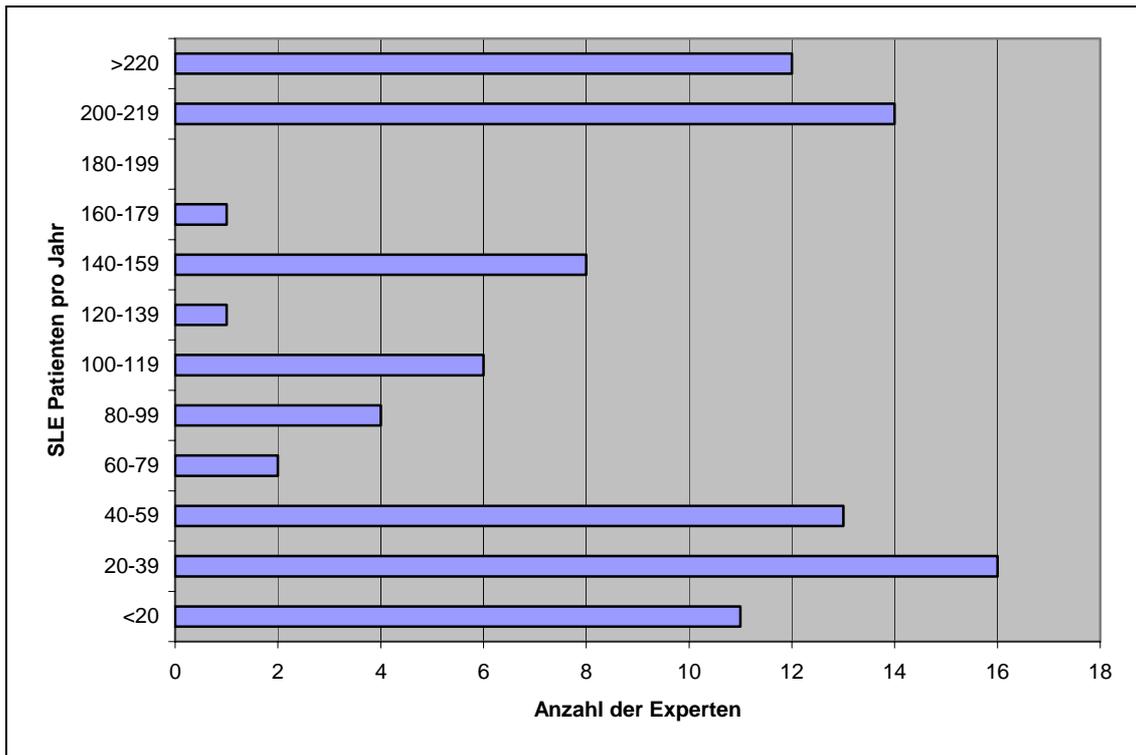
	<30	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	>=65
Gesamtkollektiv	-	0,5	1,91	2,69	2,39	3,18	10,67	3,5	4
Aktive Teilnehmer	-	0,4	5	6,33	1,88	5	7	3	-

Angaben über den Zeitpunkt der Approbation zeigten einen Mittelwert im Jahr 1978 bei einem Median von 1980. Der älteste angegebene Approbationszeitpunkt lag bei 1959, der jüngste im Jahr 1994 mit einer Standardabweichung von 8,7 Jahren.



**Abbildung 15: Approbationsjahr der Teilnehmer**

Angaben über die Klinische Erfahrung der Teilnehmer deckten sich mit den Daten über das Jahr der Approbation. 64% der Teilnehmer gaben eine Klinische Erfahrung zwischen 10 und 25 Jahren an. 18% hatten weniger als 10 Jahre klinische Erfahrung und 18% mehr als 25 Jahre.



**Abbildung 16: SLE Patienten pro Jahr**

In den Angaben über die pro Jahr behandelten SLE Patienten zeigte sich ein Mittelwert von 119 Patienten pro Jahr bei einem Median von 80 Patienten pro Jahr. Details der Verteilung sind in Abbildung 16 ersichtlich.

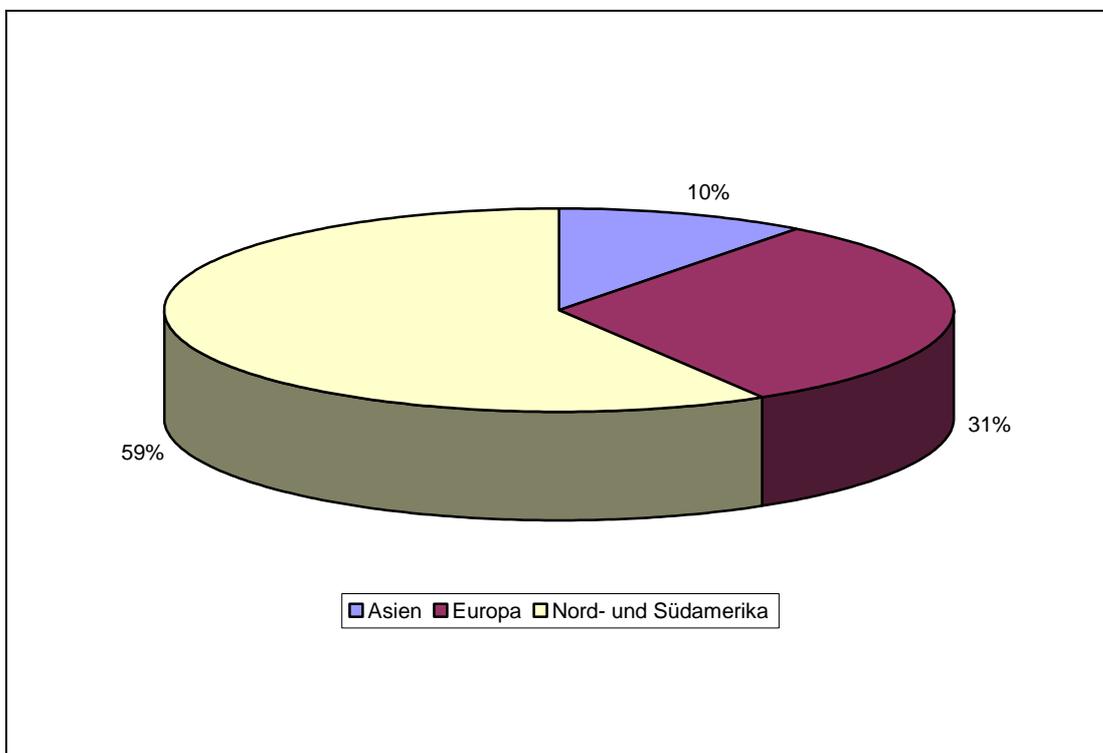
92% der teilnehmenden Experten waren im Bereich einer universitären Einrichtung bzw. eines Lehrkrankenhauses beschäftigt, die restlichen 8% im nicht universitären patientenversorgenden Bereich.

Es waren initial Experten aus 28 verschiedenen Nationen für die Teilnahme vorgesehen. Teilgenommen haben Experten aus 20 verschiedenen Nationen. Die am häufigsten vertretenen Nationen waren die USA gefolgt von Deutschland und Kanada.

**Tabelle 11: Teilnehmende Nationen**

Herkunft	Anzahl	Prozent
Argentinien	1	1,14%
Belgien	2	2,27%
Brasilien	1	1,14%
Kanada	9	10,32%
England (UK)	2	2,27%
Frankreich	1	1,14%
Deutschland	10	11,36%
Griechenland	1	1,14%
Israel	1	1,14%
Italien	2	2,27%
Japan	3	3,41%
Süd Korea	3	3,41%
Österreich	2	2,27%
Portugal	1	1,14%
Schottland	1	1,14%
Singapur	2	2,27%
Spanien	1	1,14%
Schweden	1	1,14%
Niederlande	3	3,41%
USA	40	45,45%

Bezogen auf Kontinente ergibt sich eine Verteilung zugunsten der Experten vom amerikanischen Kontinent mit 59 % gefolgt von den Europäern mit 31% und den Asiaten mit 10%.



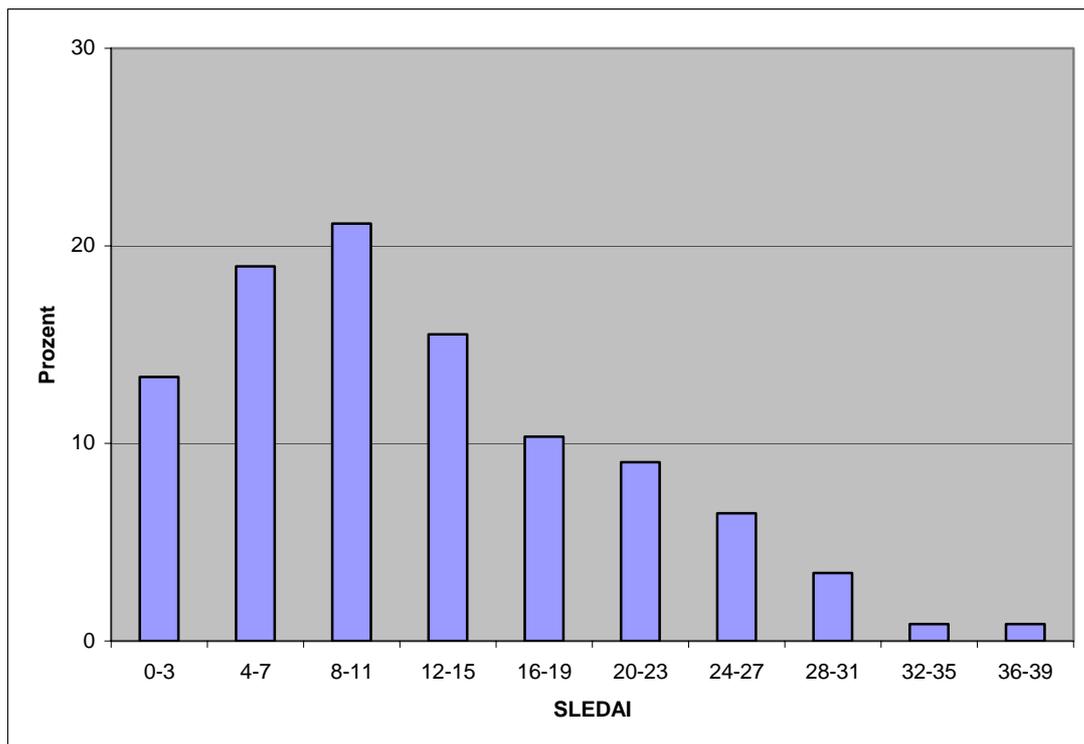
**Abbildung 17: Kontinentale Verteilung der Teilnehmer**

## C.2 Vignetten

Es wurden von den Teilnehmern insgesamt 1090 Vignetten bearbeitet, davon 232 unterschiedliche. Diese zeigten im SLEDAI einen mittleren Aktivitätsscore von 12,12 bei einer Standardabweichung von 8,36. Der Median lag bei einem SLEDAI Score von 10,5 und der Perzentil-75-Wert bei 16. Der minimale Score lag bei 0, der maximale Score bei 39.

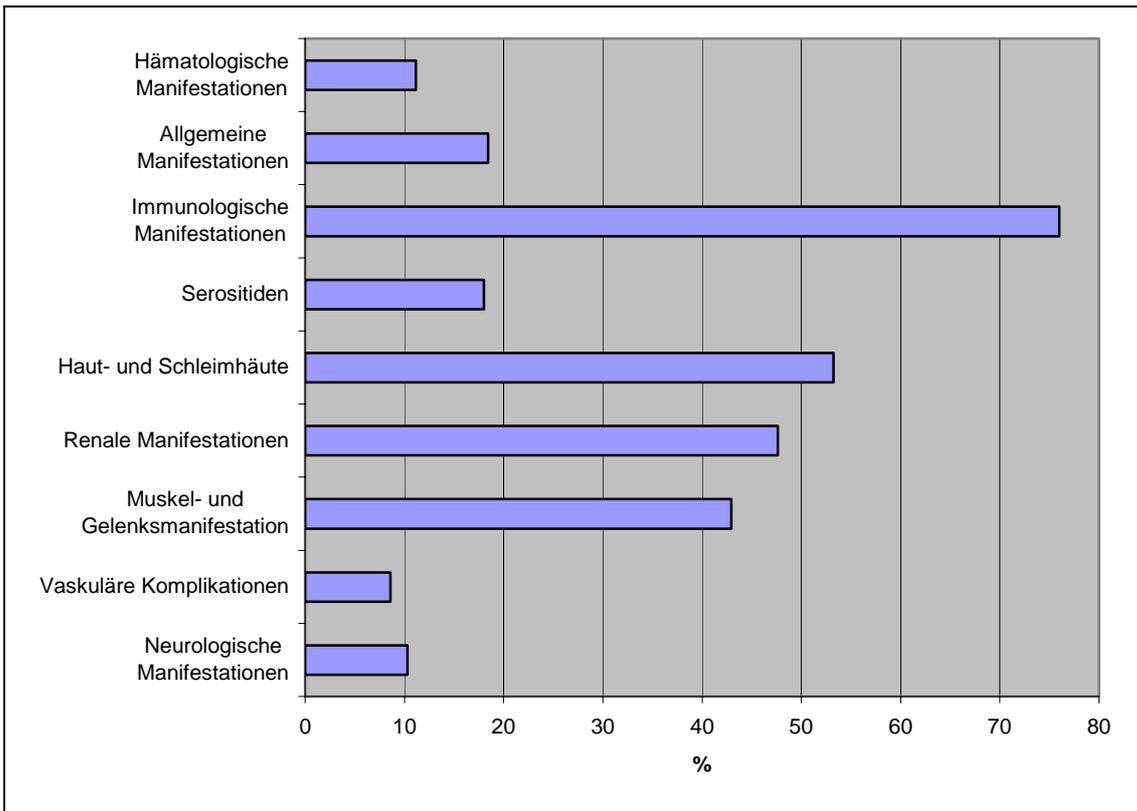
**Tabelle 12: SLEDAI Score Verteilung der Vignetten**

SLEDAI	Vignetten (n)	Prozent (%)
0	8	3,4
1	2	0,9
2	17	7,3
3	4	1,7
4	22	9,5
5	5	2,2
6	14	6
7	3	1,3
8	17	7,3
9	6	2,6
10	18	7,8
11	8	3,4
12	15	6,5
13	2	0,9
14	15	6,5
15	4	1,7
16	15	6,5
17	2	0,9
18	4	1,7
19	3	1,3
20	10	4,3
21	2	0,9
22	6	2,6
23	3	1,3
24	5	2,2
25	1	0,4
26	5	2,2
27	4	1,7
28	3	1,3
29	2	0,9
31	3	1,3
35	2	0,9
38	1	0,4
39	1	0,4
<b>Gesamt</b>	<b>232</b>	<b>100</b>



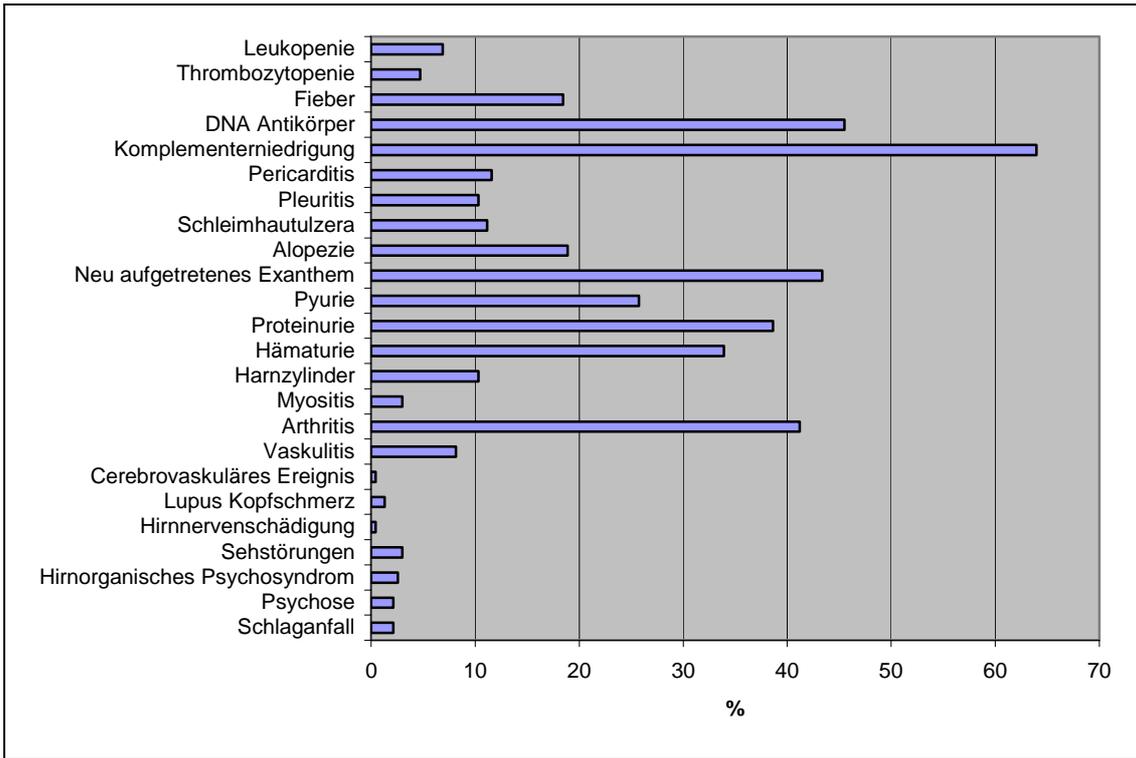
**Abbildung 18: Verteilung des SLEDAI Scores der Vignetten**

In der Aufschlüsselung der einzelnen Komponenten des SLEDAI (Abbildung 19 und Abbildung 20) zeigen 76% der Fälle eine immunologische Manifestation mit führendem Komplementverbrauch (64%), aber auch dem Nachweis von DNS-Antikörpern (45%). Zweithäufigste Manifestation war eine Hautbeteiligung gefolgt von der renalen Beteiligung (48%), insbesondere definiert über eine Proteinurie (39%) und Hämaturie (34%).



**Abbildung 19: SLEDAI Score Obergruppen**

Eine muskuloskeletale Beteiligung ließ sich hauptsächlich über eine Gelenkmanifestation in 43% der Fälle, seltener über eine Muskelbeteiligung, nachweisen. Neurologische Symptome zeigten 10% der Fälle. Auffälligkeiten in der Verteilung der neurologischen Einzeldescriptoren zeigten sich nicht.



**Abbildung 20: SLEDAI Score Einzeldeskriptoren**

Insgesamt wurden 1090 Vignetten durch die Teilnehmer bearbeitet, am häufigsten die fünf Standardvignetten, die zwischen 72 und 75 mal bearbeitet worden waren. Fünfzehn Vignetten wurden mindestens 10 mal bearbeitet.

**Tabelle 13: Vignettenbearbeitung**

Vignette	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
54	75	6,9
89	74	6,8
137	74	6,8
109	73	6,7
167	72	6,6
55	27	2,5
98	25	2,3
124	21	1,9
185	12	1,1
17	11	1
82	11	1
158	11	1
28	10	0,9
140	10	0,9
254	10	0,9
...	...	...
<b>Gesamt</b>	<b>1090</b>	<b>100</b>

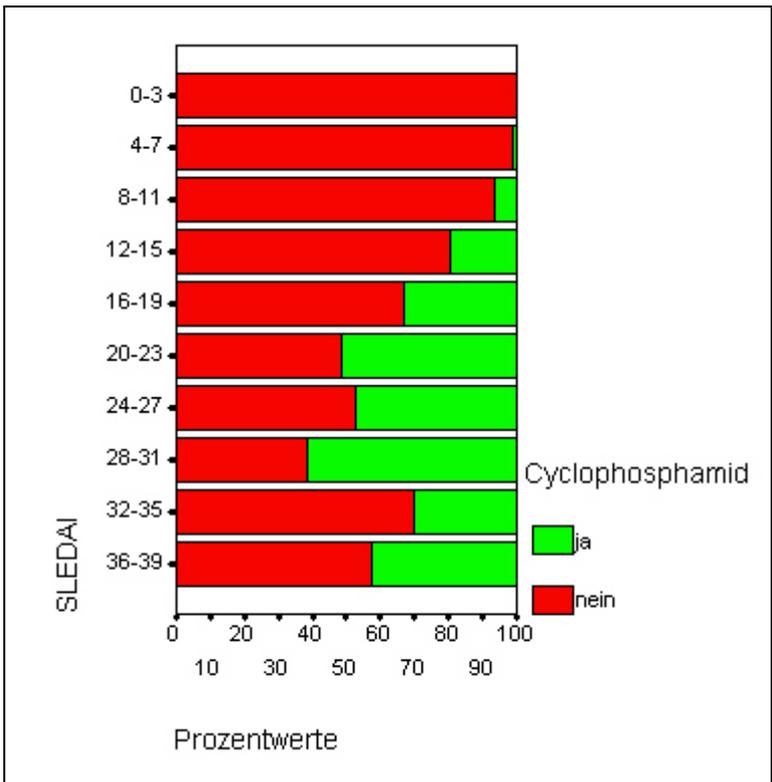
## **C.3 Therapieabhängigkeit von der Krankheitsaktivität**

Die Wahl der Therapie durch die Experten soll in den nachfolgenden Kapiteln (C3, C4, C5) näher betrachtet werden, um so die verschiedenen Einflussgrößen herauszustellen. Mögliche patientenseitige Einflussgrößen sind die Gesamtkrankheitsaktivität, die in dieser Untersuchung über die verschiedenen Aktivitätsscores abgebildet wurde, sowie bestimmte Organbeteiligungen, die für sich genommen schon eine bestimmte Therapie implizieren können.

Demgegenüber stehen mögliche therapeutenseitige Faktoren wie Erfahrung oder Geschlecht, die ebenfalls als Faktoren in die subjektive Aktivitätseinschätzung der Krankheit einfließen.

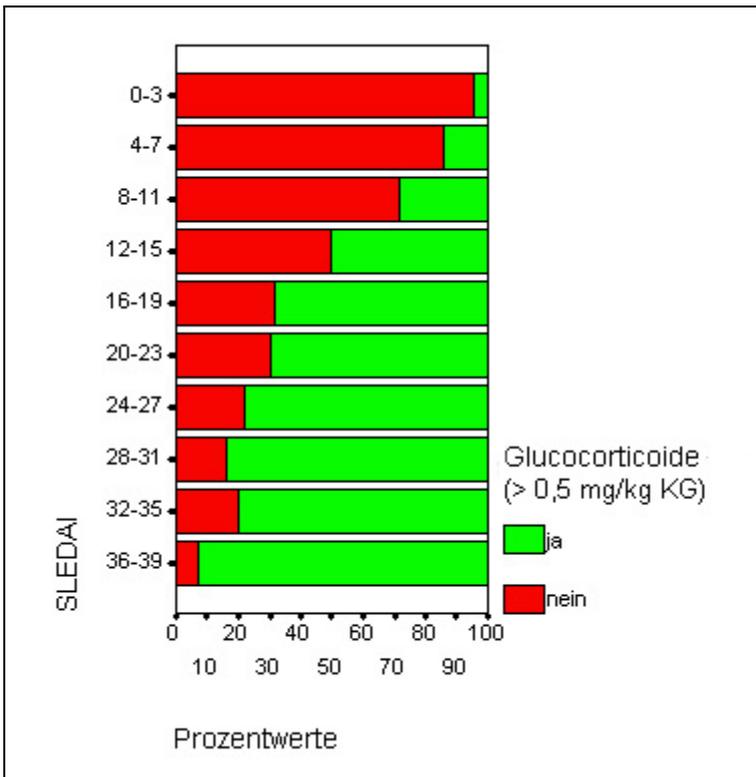
### **C.3.1 Abhängigkeit vom Score**

In der Analyse der gewählten Therapie zum SLEDAI-Score zeigte sich ein vermehrter Einsatz von höherdosierten Glukocorticoiden ( $>0,5$  mg/kg KG) und Cyclophosphamid in Abhängigkeit der dokumentierten Krankheitsaktivität. In den Gruppen der sehr hohen Krankheitsaktivität, SLEDAI 32-39, zeichnete sich ein prozentual geringerer Einsatz von Cyclophosphamid ab, wobei dieser Effekt am ehesten bedingt war durch die geringe Anzahl der bearbeiteten Vignetten in diesem SLEDAI-Bereich. Vignetten mit einem SLEDAI 32-29 wurden lediglich vier mal bearbeitet, demgegenüber Vignetten mit einem SLEDAI 22-29 29 mal und Vignetten mit einem SLEDAI 12-19 60 mal.



**Abbildung 21: Einsatz von Cyclophosphamid nach SLEDAI-Gruppen**

Demgegenüber findet die hochdosierte Glukocorticoidgabe auch bei hohen bis sehr hohen Aktivitätsscores Anwendung und zwar in bis zu 90 %. Der Einsatz in niedrigeren Aktivitätsscorebereichen ist durchweg höher als der Einsatz von Cyclophosphamid.



**Abbildung 22: Einsatz hochdosierter Glukocorticoide nach SLEDAI-Gruppen**

Der Einsatz niedrigerdosierter Glukocorticoide (<5 mg/kg KG) findet Anwendung in den Verläufen mit milder bis mittlerer Krankheitsausprägung bei einem Maximum von 47,6% in der SLEDAI Gruppe 8-11.

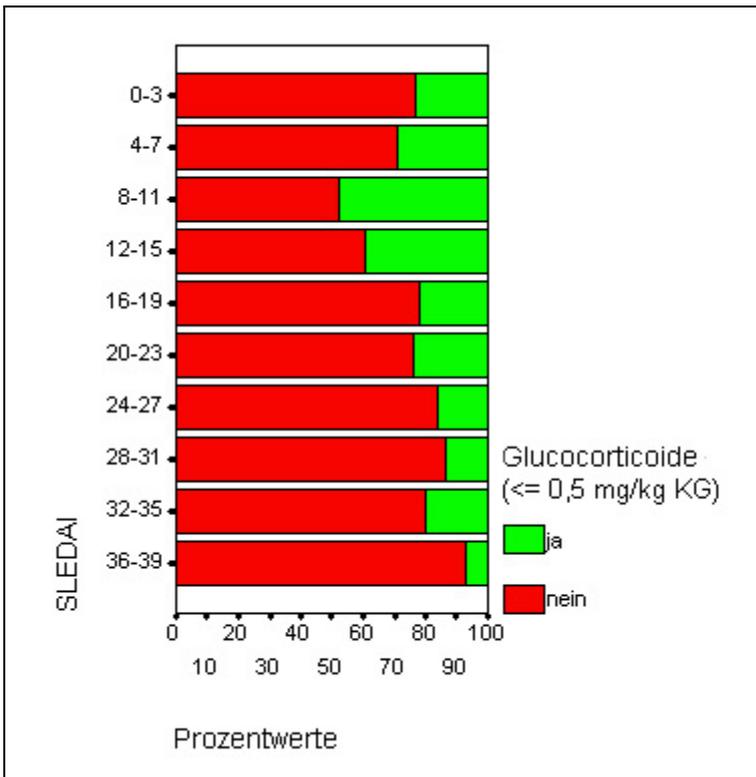


Abbildung 23: Einsatz niedrigerdosierter Glukocorticoide nach SLEDAI-Gruppen

Die Anwendung von Antimalariamittel schwankt zwischen 43 und 83 %, wobei sich das Anwendungsmaximum im Bereich der milderen Krankheitsaktivität findet. Jedoch auch bei hoher Krankheitsaktivität wurden in bis zu 70% der Fälle Antimalariamittel eingesetzt.

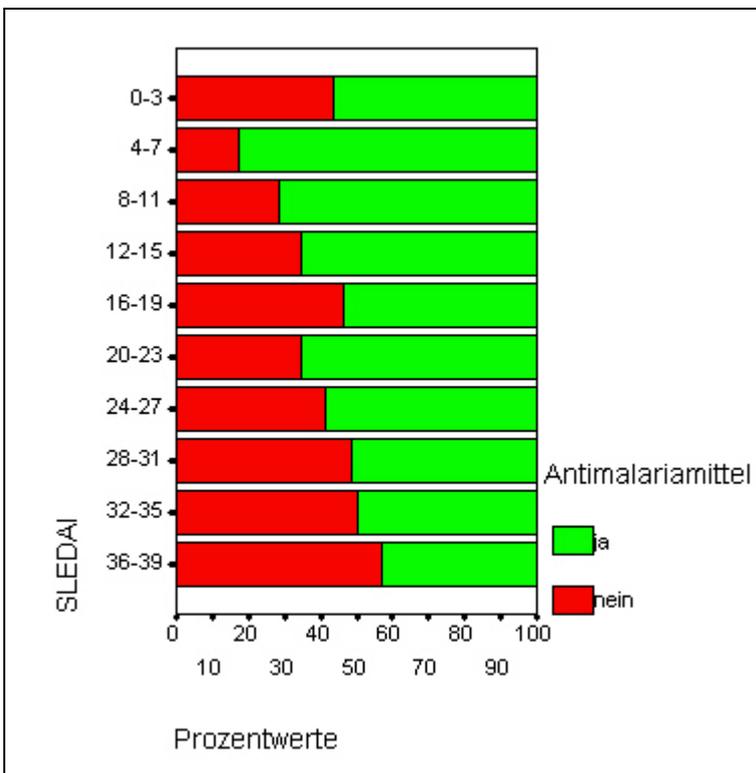


Abbildung 24: Einsatz von Antimalariamittel nach SLEDAI-Gruppen

### **C.3.1.1 Demographische Unterschiede**

Im kontinentalen Vergleich zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Behandlung mit Cyclophosphamid im SLEDAI Bereich von 11-30, in welchem in Europa ein größerer Patientenanteil mit dieser Medikation behandelt wird. Demgegenüber steht der häufigere Einsatz einer Antimalariamitteltherapie in den SLEDAI Gruppen 0-30 insbesondere bei den Amerikanern.

Bei der Anwendung der Glukocorticoide konnte bis auf die Gruppe der niedrigdosierten Glukocorticoide bei der SLEDAI Gruppe 0-10, die dort häufiger unter den Europäern eingesetzt wurde, kein signifikanter Unterschied erhoben werden.

**Tabelle 14: Kontinentale Unterschiede der Therapieabhängigkeit vom Aktivitätsscore**

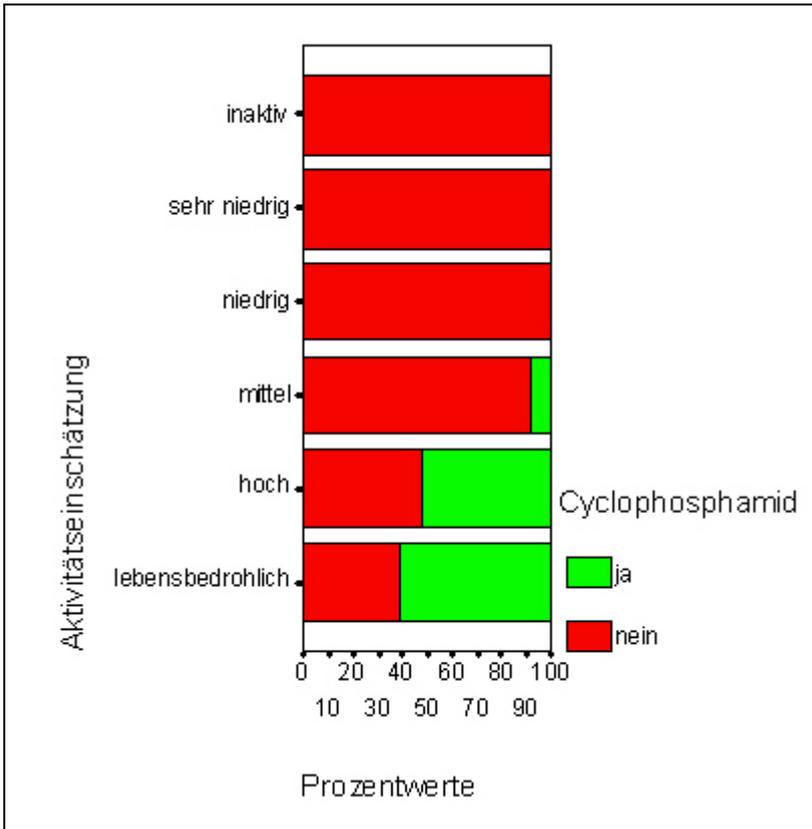
SLEDAI	Asien	Amerika	Europa
	<b>Antimalariamittel</b>		
0-10*	42,1 %	75,3 %	64,3 %
11-20*	60 %	68,5 %	36,4 %
21-30*	47,4 %	71,4 %	47,5 %
>31	50 %	45,8 %	50 %
	<b>Glukocorticoide (&lt;0,5 mg/kg KG)</b>		
0-10*	34,2 %	26,9 %	44,9 %
11-20	50 %	30,6 %	31,2 %
21-30	26,3 %	16,7 %	22,5 %
>31	25 %	4,2 %	10 %
	<b>Glukocorticoide (&gt;0,5 mg/kg KG)</b>		
0-10	7,9 %	14,8 %	17,3 %
11-20	40 %	59,7 %	59,7 %
21-30	68,4 %	78,6 %	67,5 %
>31	75 %	95,8 %	90 %
	<b>Cyclophosphamid</b>		
0-10	0 %	2,2 %	4,1 %
11-20*	20 %	20,2 %	41,6 %
21-30*	42,1 %	44 %	67,5 %
>31	75 %	41,7 %	40 %

\* p < 0,05

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei der weiteren Untersuchung der Therapieabhängigkeit vom Aktivitätsscore unter Berücksichtigung von Geschlecht, klinischer Erfahrung, Alter und Tätigkeitsfeld der Experten.

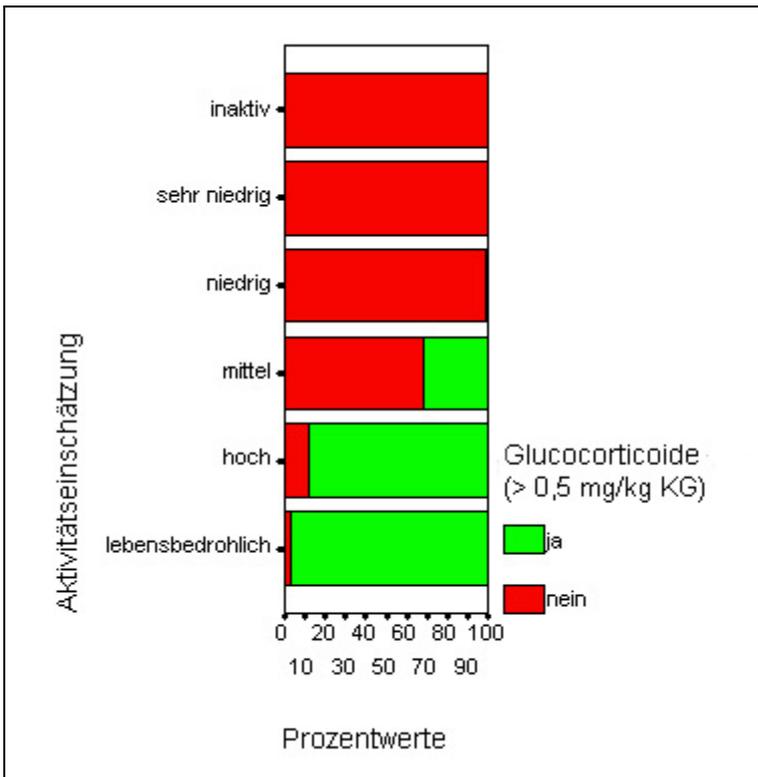
### **C.3.2 Abhängigkeit von der Aktivitätseinschätzung des Arztes**

In der Analyse der Therapiewahl zur subjektiven Aktivitätseinschätzung des Arztes zeigt sich, dass der Einsatz von Cyclophosphamid erst bei hoher bis lebensbedrohlicher Aktivität erfolgt, dann aber in 48,6 – 62,1 % der Fälle, wohingegen bei niedrigerer Aktivität auf den Einsatz vollständig verzichtet wird.



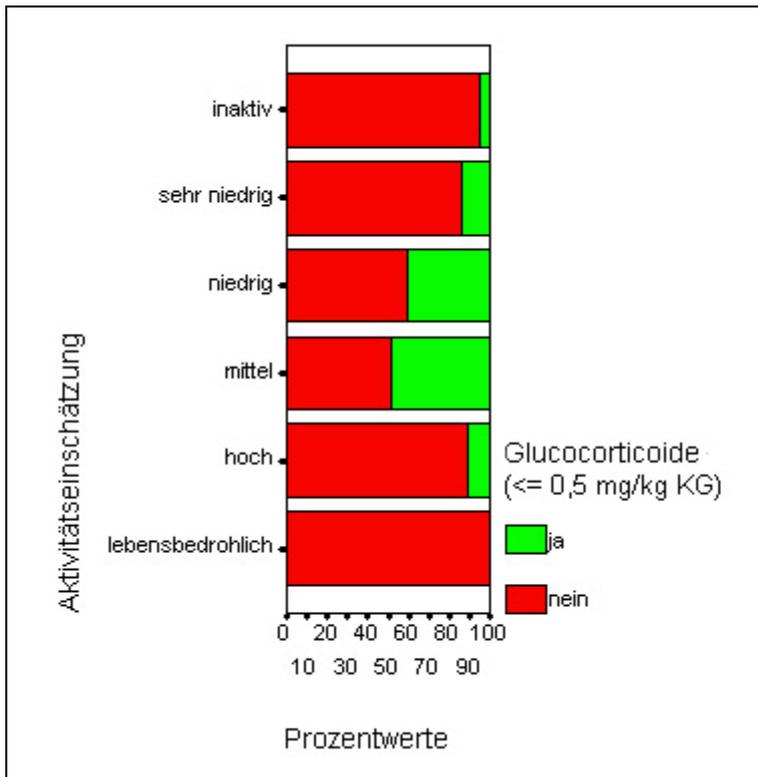
**Abbildung 25: Einsatz von Cyclophosphamid nach Aktivitätseinschätzung**

Gleiches gilt für den Einsatz von hochdosierten Glukocorticoiden (> 5 mg/kg KG), die bereits bei mittlerer Aktivität in 31,6% der Fälle Einsatz findet. Demgegenüber steht der Einsatz in 86,1% bzw. 97,6% der Fälle bei hoher oder lebensbedrohlicher Aktivität.



**Abbildung 26: Einsatz höherdosierter Glukocorticoide nach Aktivitätseinschätzung**

Der Einsatz niedrigerdosierter Glukocorticoide (<5 mg/kg KG) findet Anwendung insbesondere im Bereich niedriger (42,6%) bis mittlerer (52,4%) Aktivitätseinschätzung. Bei sehr niedriger Aktivität oder Inaktivität wurde in den meisten Fällen auf den Einsatz verzichtet, wohingegen bei hoher Aktivität auf die höherdosierte Glukocorticoidgabe zurückgegriffen wurde.



**Abbildung 27: Einsatz niedrigerdosierter Glukocorticoide nach Aktivitätseinschätzung**

Antimalariamittel werden, wie bereits gezeigt, in allen Aktivitätsphasen eingesetzt. Lediglich bei inaktiver Krankheitsaktivitätseinschätzung wurden Antimalariamittel mit 24,3% zurückhaltend eingesetzt. Bei allen höheren Aktivitätseinschätzungen fanden sie in bis zu 81,1% deutlich häufiger Anwendung mit einem Maximum im niedrigen bis mittleren Aktivitätsbereich.

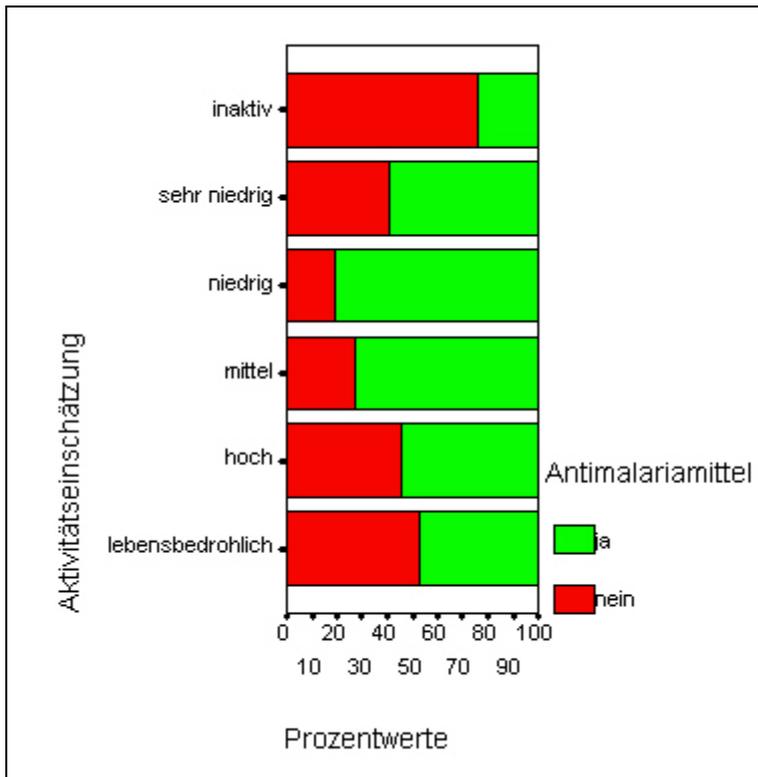


Abbildung 28: Einsatz von Antimalariamittel nach Aktivitätseinschätzung

### C.3.2.1 Demographische Unterschiede

Im kontinentalen Vergleich zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Cyclophosphamid bei Aktivitätseinschätzungen im mittlerem und hohem Bereich, in welchem sich die europäischen Experten häufiger als die Kollegen aus Amerika und Asien zum Einsatz von Cyclophosphamid entscheiden. Demgegenüber steht der häufigere Einsatz von Antimalariamitteln in diesen Aktivitätsgruppen mit deutlich häufigerem Einsatz bei den Amerikanern. Auffallend ist hier, dass bei niedriger Aktivität noch in annähernd ausgeglichener Häufigkeit Antimalariamittel eingesetzt werden.

Während sich beim Einsatz der höherdosierten Glukocorticoidgabe kein signifikanter Unterschied zeigt, kann beim niedrigerdosierten Glukocorticoideinsatz, bei sehr niedriger, niedriger und mittlerer Aktivität, eine signifikant häufigere Wahl dieser Therapieform in Europa gegenüber Amerika dokumentiert werden.

**Tabelle 15: Kontinentale Unterschiede der Therapieabhängigkeit von der Aktivitätseinschätzung**

SLEDAI	Asien	Amerika	Europa
<b>Antimalariamittel</b>			
Inaktiv	11,1 %	26,3 %	33,3 %
Sehr niedrig	28,6 %	66,7 %	57,1 %
Niedrig	46,7 %	89,6 %	80,0 %
Mittel*	56,0 %	79,6 %	52,4 %
Hoch*	71,4 %	62,2 %	39,1 %
Lebensbedrohlich	0 %	55,0 %	20,0 %
<b>Cyclophosphamid</b>			
Inaktiv	0 %	0 %	0 %
Sehr niedrig	0 %	0 %	0 %
Niedrig	0 %	0 %	0 %
Mittel*	4,0 %	5,8 %	14,3 %
Hoch*	47,6 %	40,6 %	62,1 %
Lebensbedrohlich	100,0 %	50,0 %	80,0 %
<b>Glukocorticoide (&lt;0,5 mg/kg KG)</b>			
Inaktiv	11,1 %	0 %	11,1 %
Sehr niedrig*	14,3 %	3,3 %	28,6 %
Niedrig*	46,7 %	32,8 %	57,5 %
Mittel*	64,0 %	46,0 %	61,9 %
Hoch	19,0 %	11,9 %	10,3 %
Lebensbedrohlich	0 %	0 %	0 %
<b>Glukocorticoide (&gt;0,5 mg/kg KG)</b>			
Inaktiv	0 %	0 %	0 %
Sehr niedrig	0 %	0 %	0 %
Niedrig	6,7 %	0 %	0 %
Mittel	20,0 %	33,6 %	31,7 %
Hoch	81,0 %	87,4 %	85,1 %
Lebensbedrohlich	100,0 %	100,0 %	100,0 %

\* p < 0,05

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei der weiteren Untersuchung der Therapieabhängigkeit von der Aktivitätseinschätzung unter Berücksichtigung von Geschlecht, klinischer Erfahrung, Alter und Tätigkeitsfeld der Experten.

## C.4 Therapiewahl in Abhängigkeit der Organbeteiligung

### C.4.1 Organbeteiligung

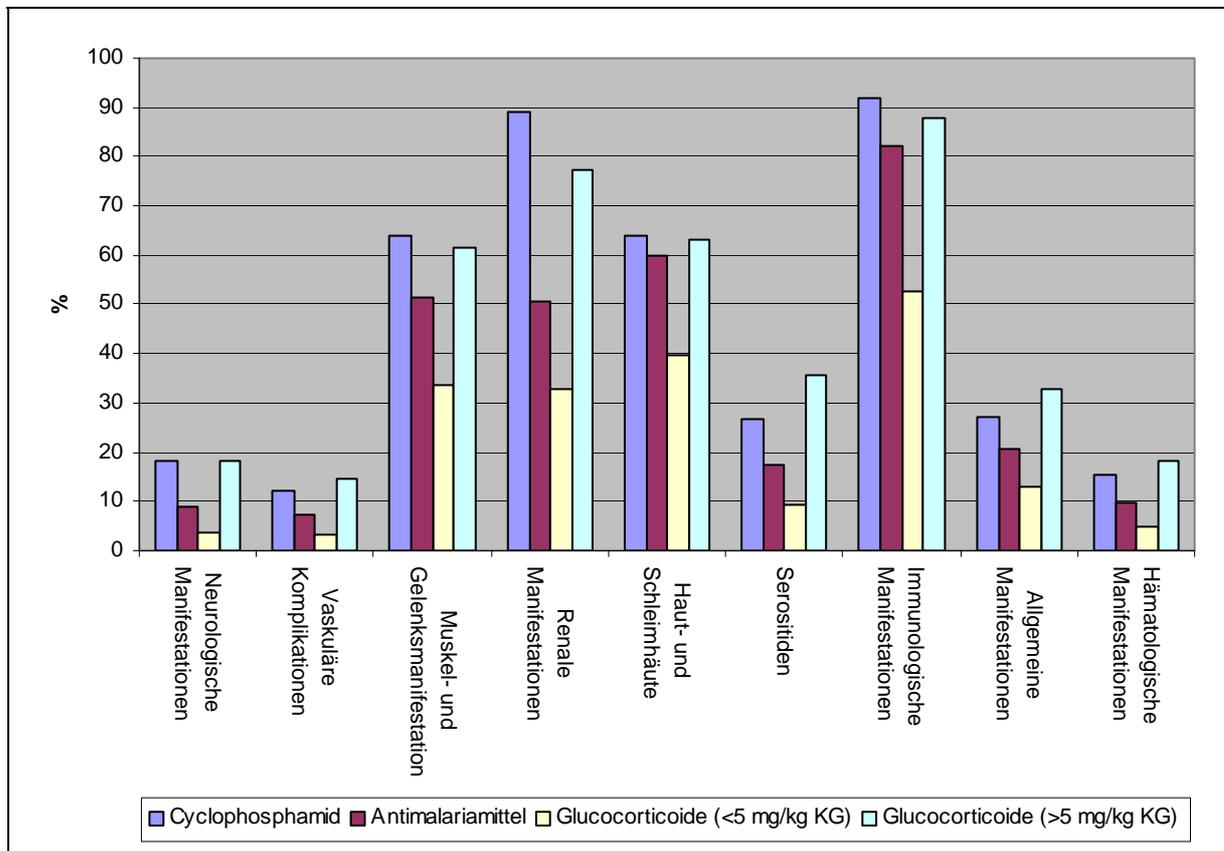


Abbildung 29: Therapieabhängige Organbeteiligung

### C.4.2 Therapieabhängigkeit verschiedener Organbeteiligungen

Um die Therapiewahl in Abhängigkeit der möglichen Organbeteiligungen zu untersuchen, wurden Vignetten mit möglichst einer führenden Organbeteiligung gewählt. Hierzu wurden die Einzeldeskriptoren des SLEDAI verwendet. Allgemeinsymptome, Laborwerte und Antikörperprofil wurden nicht separat betrachtet und waren als Begleitmanifestation möglich. Alle anderen im SLEDAI verschlüsselten Manifestationen wurden jeweils ausgeschlossen. Da die Standardvignetten, welche von jedem Experten beantwortet wurden, aufgrund Ihrer Bearbeitungshäufigkeit die Ergebnisse verfälscht hätten, wurden sie nicht mit in die Untersuchung eingeschlossen.

**Tabelle 16: Abhängigkeit der Therapiewahl von der Organmanifestation**

Organbeteiligung	Therapie	P
Niere (n=196) (Harnzylinder, Hämaturie, Proteinurie, Pyurie)	Antimalariamittel	0,881
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	<b>&lt;0,001</b>
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	<b>&lt;0,001</b>
	Cyclophosphamid	<b>&lt;0,001</b>
Muskuloskeletal (n=124) (Myositis, Arthritis)	Antimalariamittel	0,687
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	0,627
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	0,208
	Cyclophosphamid	0,627
Neurologisch (n=127) (Schlaganfall, Psychose, Hirnorganisches Psychosyndrom, Sehstörungen, Hirnnervenschädigung, Lupus Kopfschmerz)	Antimalariamittel	0,968
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	0,450
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	<b>&lt;0,001</b>
	Cyclophosphamid	<b>&lt;0,001</b>
Haut (n=169) (Exanthem, Alopezie, Ulzera)	Antimalariamittel	<b>&lt;0,001</b>
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	<b>0,003</b>
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	0,312
	Cyclophosphamid	-
Eingeschlossen: Komplementerniedrigung, DNA Antikörper, Fieber, Thrombozytopenie, Leukozytopenie Ausgeschlossen: Vaskuläre Manifestation, sowie in Abhängigkeit des analysierten Organgebietes neurologische Manifestation, Niere, Muskuloskeletal oder Haut		

Bei den muskuloskelettalen Manifestationen zeigte sich keine signifikante Häufung des Einsatzes eines der untersuchten Therapeutika. Eine Beteiligung der Haut, Schleimhaut und Hautanhangsgebilde implizierte eine Therapie mit Antimalariamittel und niedrigerdosierten Glukocorticoiden. Eine neurologische oder renale Organbeteiligung wurde mit höherdosierten Glukocorticoiden wie auch Cyclophosphamid behandelt. Ebenfalls dokumentiert wurde eine signifikante Häufung für den Einsatz einer niedrigerdosierten Glukocorticoidtherapie bei renaler Beteiligung.

#### **C.4.2.1 Demographische Unterschiede**

In der statistischen Untersuchung auf demographische Unterschiede zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Expertengruppen der verschiedenen Kontinente im Bereich der Behandlung mit niedrigerdosierten Glukocorticoiden. Während bei den amerikanischen Experten die Verwendung von Cyclophosphamid, höherdosierten Glukocorticoiden und niedrigerdosierten Glukocorticoiden einen signifikanten Zusammenhang zur renalen Manifestation zeigt, so ist dies für die niedrigerdosierten

Glukocorticoide in den anderen Gruppen nicht nachweisbar. Gleiches gilt für die Behandlung mit niedrigerdosierten Glukocorticoiden bei dermalen Beteiligung.

In der Gruppe der asiatischen Experten deckte sich lediglich die Signifikanz der höherdosierten Glukocorticoidtherapie mit den Expertengruppen aus Amerika und Europa. In den anderen Fällen zeigte sich keine Signifikanz oder konnte aufgrund fehlender Fallzahlen nicht errechnet werden.

**Tabelle 17: Kontinentale Unterschiede**

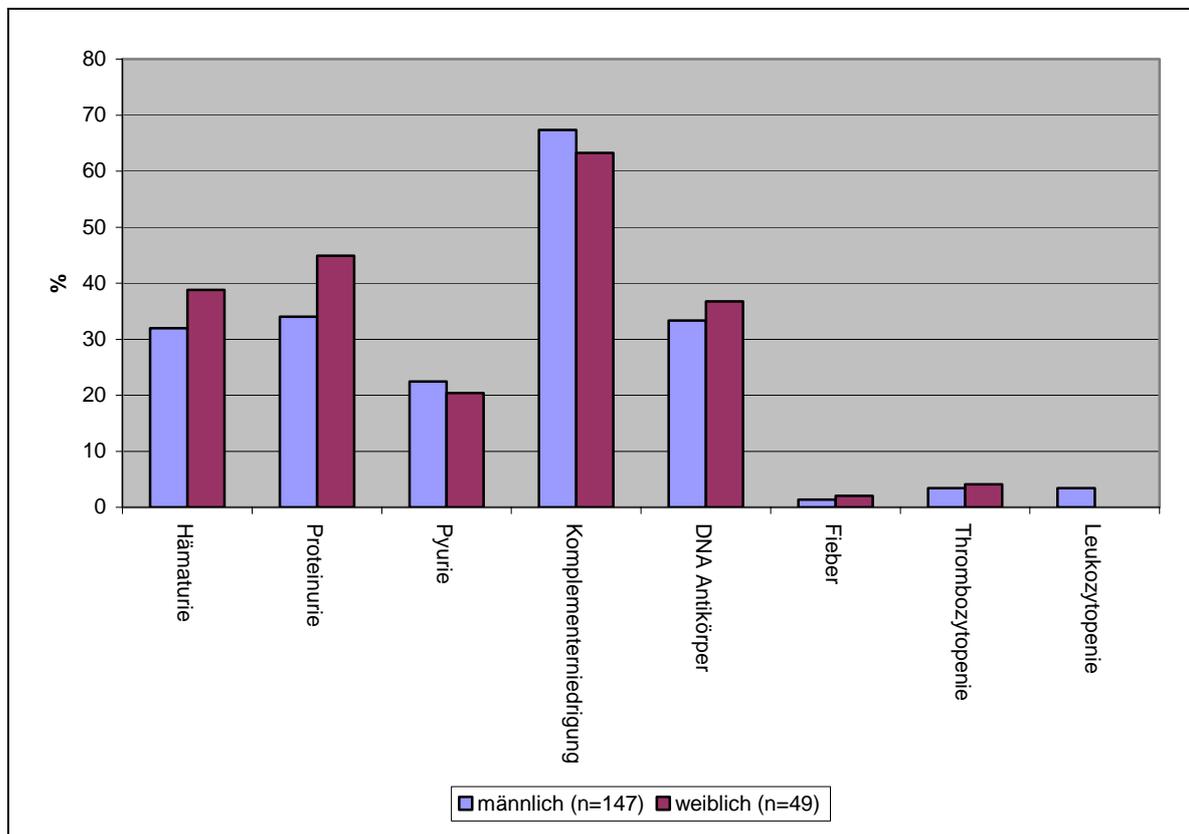
Organbeteiligung	Therapie	p (Asien)	p (Amerika)	p (Europa)
Niere	Antimalariamittel	0,504	0,361	0,251
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	0,102	<b>&lt;0,001</b>	0,232
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	<b>0,026</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
	Cyclophosphamid	0,183	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>
Muskuloskeletal	Antimalariamittel	-	0,385	0,479
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	-	0,450	0,722
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	-	0,806	0,158
	Cyclophosphamid	-	-	-
Neurologisch	Antimalariamittel	-	0,475	0,302
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	-	0,562	0,287
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	-	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
	Cyclophosphamid	-	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
Haut	Antimalariamittel	0,071	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004</b>
	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	0,624	<b>&lt;0,001</b>	0,560
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	0,263	0,681	0,150
	Cyclophosphamid	-	-	-

In der Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede der Therapiewahl durch die Experten fallen ebenfalls Signifikanzunterschiede im Fisher Exact Test zwischen den männlichen und weiblichen Experten auf. Während die weiblichen Experten einen signifikanten Zusammenhang der Therapie einer renalen Beteiligung und einer niedrigerdosierten Glukocorticoidbehandlung zeigten, war bei der männlichen Expertengruppe diese im Bereich der höherdosierten Glukocorticoide und der Cyclophosphamidbehandlung zu dokumentieren.

**Tabelle 18: Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Organbeteiligung	Therapie	p (weiblich)	p (männlich)
Niere	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	<b>&lt;0,001</b>	0,098
	Glukocorticoid (>5 mg/kg KG)	0,259	<b>&lt;0,001</b>
	Cyclophosphamid	0,096	<b>&lt;0,001</b>
Haut	Glukocorticoid (<5 mg/kg KG)	<b>&lt;0,001</b>	0,163

Betrachtet man die für diese Untersuchung ausgewählten „renal“ Vignetten und visualisiert die enthaltenen klinischen Symptome getrennt nach dem Geschlecht der begutachtenden Experten, so erkennt man keinen wesentlichen Faktor, der den aufgeführten Unterschied zu erklären vermag.



**Abbildung 30: Manifestationsunterschiede in den Geschlechtergruppen**

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei der weiteren Untersuchung der Therapieabhängigkeit von der Organbeteiligung unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung, des Alters und des Tätigkeitsfeldes der Experten.

## C.5 Analyse der fünf Standardvignetten

### C.5.1 Vignette 54

Vignette 54 spiegelte einen Fall mit kutaner Beteiligung und begleitendem Komplementverbrauch wider. Die Therapieentscheidung fiel überwiegend zugunsten von Antimalariamitteln, die in 92% (69/75) der Fälle Anwendung fanden und niedrigerdosierten Glukocorticoiden mit 34,7% (26/75) aus. Andere Immunsuppressiva kamen nur selten oder gar nicht zur Anwendung. Betrachtet man die von den Experten gewählten Kombinationstherapien (Abbildung 31), so erkennt man auch hier die führende Rolle der Antimalariamittel als Monotherapie (54,7%) oder in Kombination mit niedrigerdosierten Glukocorticoiden (25,3%). Andere Monotherapien spielten keine Rolle.

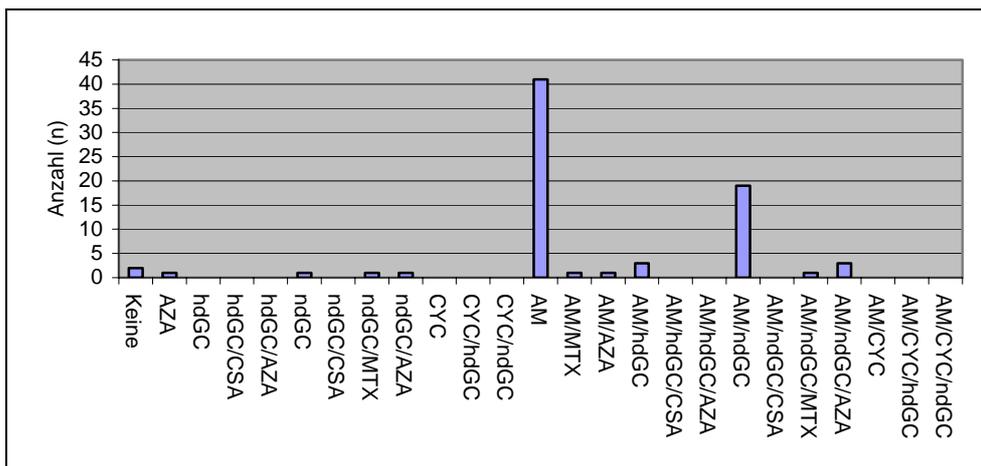


Abbildung 31: Kombinationstherapie bei Vignette 54

Vergleicht man die Therapiewahl bezüglich der demographischen Gegebenheiten, so fällt ein kontinentaler Unterschied auf. Es zeigt sich bei den europäischen Experten ein vermehrter Einsatz der Kombination Antimalariamittel/niedrigerdosiertes Glukocorticoid (47,8%) gegenüber den Experten aus Amerika (25,0%). Diese bevorzugten die Antimalariamittelmonotherapie. In der Untersuchung von Geschlecht, klinischer Erfahrung und Tätigkeitsbereich der Experten war kein weiterer Unterschied zu dokumentieren.

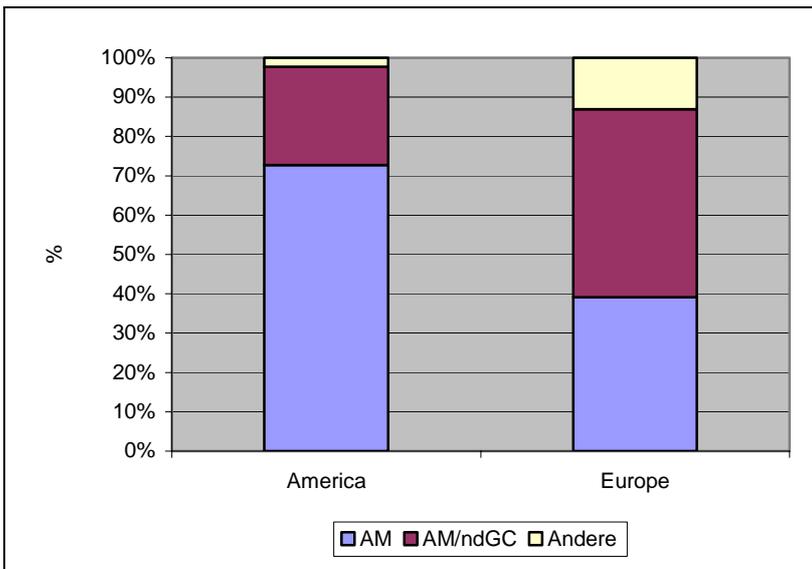


Abbildung 32: Kontinentale Unterschiede der Therapiewahl bei Vignette 54

### C.5.2 Vignette 89

In Vignette 89 mit Nieren-, Haut- und Gelenkbeteiligung, sowie einer Pleuritis und Komplementverbrauch waren die führend eingesetzten Medikamente hochdosierte Glukocorticoide (62/74, 83,8%), Cyclophosphamid (48/74, 64,9%) und Antimalariamittel (40/74, 54,1%). Am häufigsten war der kombinierte Einsatz von Cyclophosphamid und höherdosierten Glukocorticoiden (43/74, 58,1%). Die häufigste Monotherapie war die Gabe hochdosierter Glukocorticoide (8/74, 10,9%).

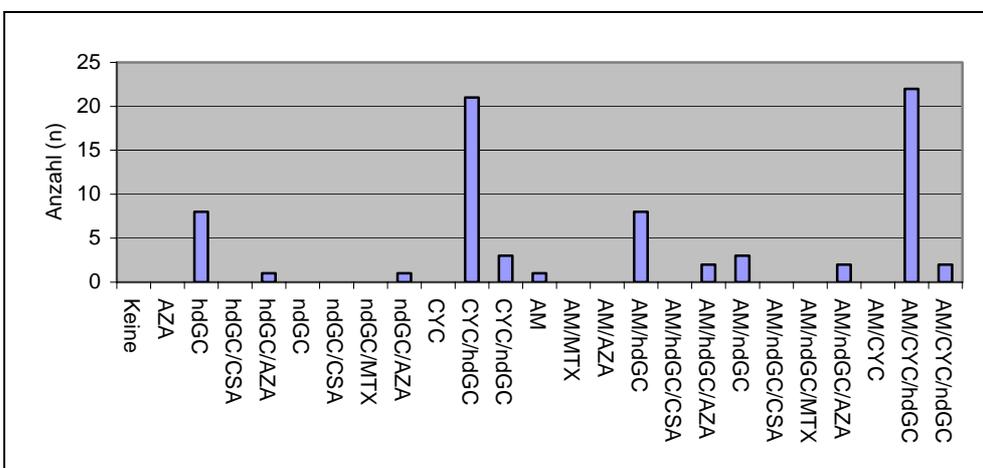
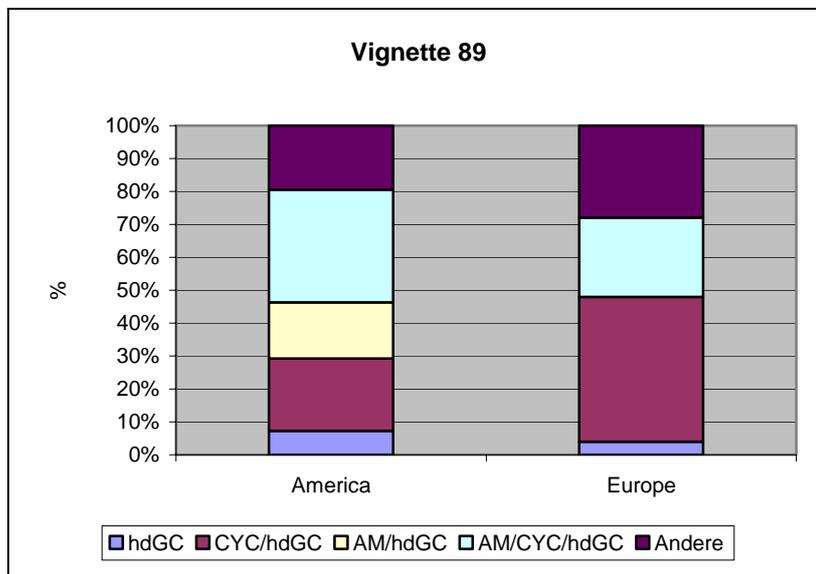


Abbildung 33: Kombinationstherapie bei Vignette 89

In der demographischen Betrachtung erkennt man einen zurückhaltenderen Einsatz von Antimalariamitteln unter den europäischen Experten (36% gegenüber 68,3%), sowie die fehlende Kombinationstherapie mit höherdosierten Glukocorticoiden und Antimalariamittel, die unter den amerikanischen Experten mit 17,1% vertreten war.



**Abbildung 34: Kontinentale Unterschiede der Therapiewahl bei Vignette 89**

### C.5.3 Vignette 109

Vignette 109 mit führender Nierenbeteiligung und einem neu aufgetretenem Exanthem wurde vorwiegend mit höherdosierten Glukocorticoiden und Cyclophosphamid behandelt. Ebenfalls in der Kombinationsbehandlung Anwendung fanden Antimalariamittel. Andere Immunsuppressiva spielten erneut eine untergeordnete Rolle.

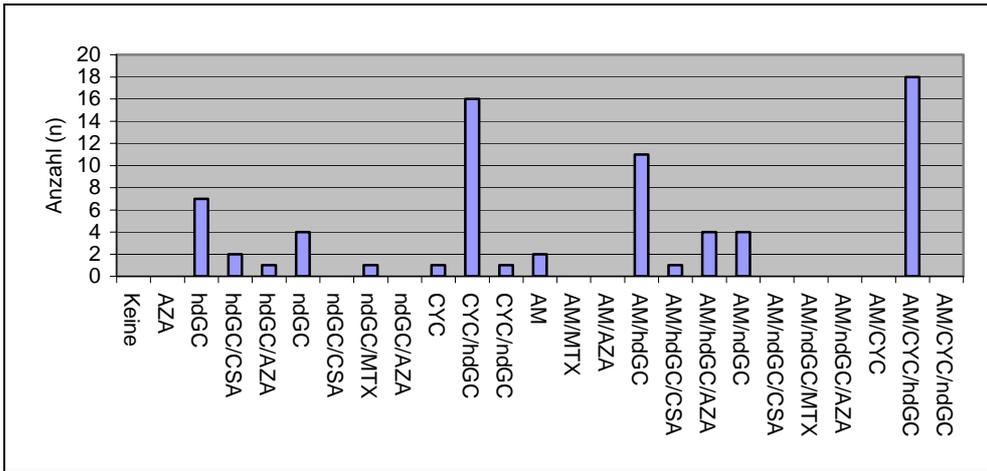


Abbildung 35: Kombinationstherapie bei Vignette 109

In der Betrachtung der kontinentalen Unterschiede fällt erneut der deutlich geringere Einsatz von Antimalariamitteln in der Gruppe der Europäer auf (34,8% gegenüber 69%). Ferner war der Einsatz von Cyclophosphamid mit 82,6% häufiger als unter den Amerikanern mit 35,7%.

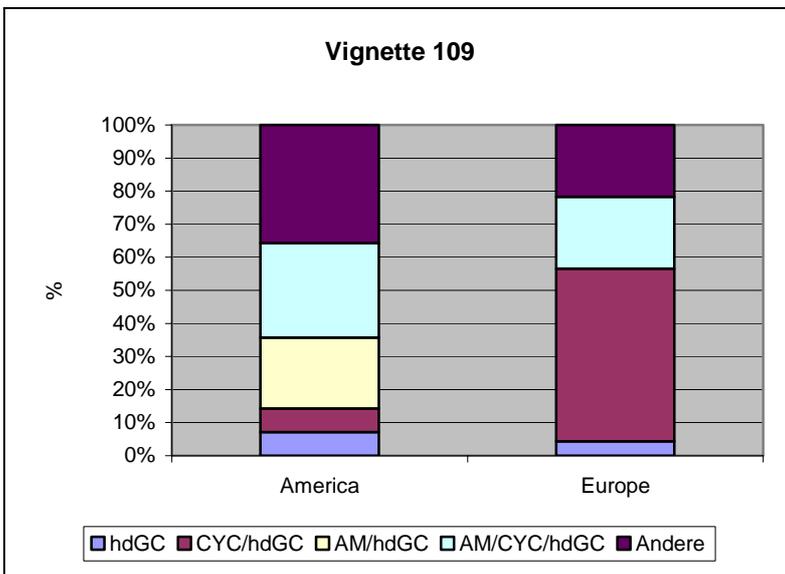


Abbildung 36: Kontinentale Unterschiede der Therapiewahl bei Vignette 109

### C.5.4 Vignette 137

Vignette 137 mit neurologischer Manifestation und begleitender Arthritis zeigt ein vielseitiges Bild in der Wahl der Kombinationstherapien, das von der Wahl keiner (n=8) oder einer milden Therapie mit Antimalariamittelmonotherapie (n=12) bis hin zur

intensiven Immunsuppression mit höherdosierten Glukocorticoiden und Cyclophosphamid reicht.

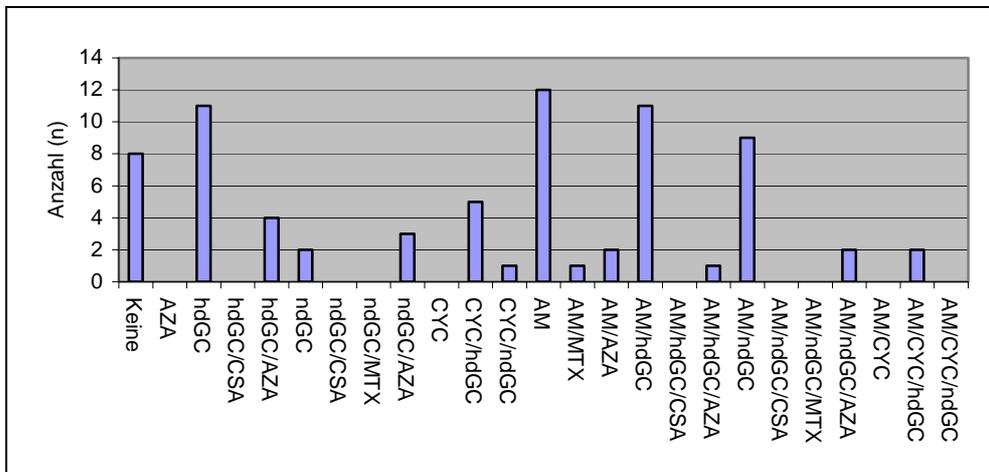


Abbildung 37: Kombinationstherapie bei Vignette 137

Die kontinentalen Unterschiede fallen in diesem Fall ebenfalls deutlich geringer ausgeprägt aus, wobei die bereits beschriebenen Auffälligkeiten in der geringeren Anwendung von Antimalariamitteln durch die Europäer auch hier erkennbar sind.

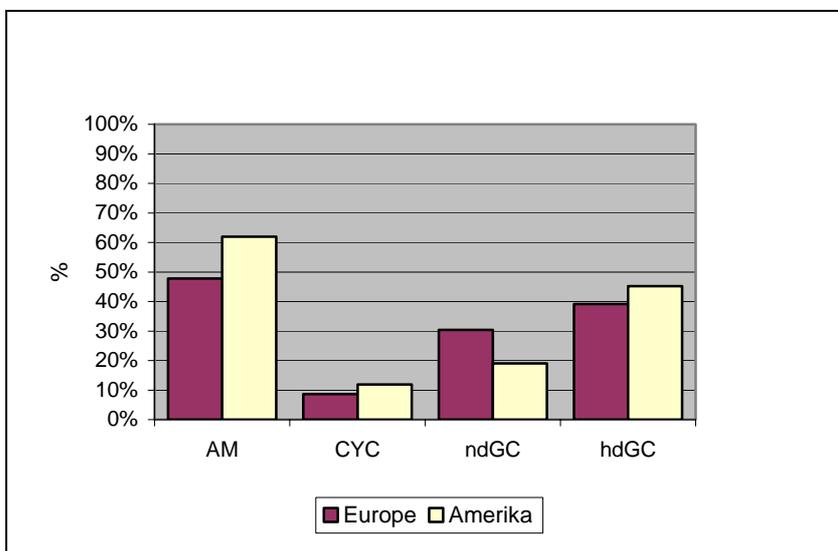


Abbildung 38: Kontinentale Unterschiede des Therapeutikeinsatzes bei Vignette 137

### C.5.5 Vignette 167

Vignette 167 mit Vorliegen einer geringer ausgeprägten Nierenbeteiligung, einer Arthritis und eines Exanthems zeigt ebenfalls ein vielfältiges Bild der möglichen Kombinationstherapien. Am häufigsten zeigt sich die Behandlung mit Antimalariamitteln, in Kombination mit der höherdosierten Gabe von Glukocorticoiden (n=27), wobei in 10 Fällen mit Cyclophosphamid und in 7 Fällen mit Azathioprin ergänzend behandelt wurde. Auch vergleichsweise mildere Therapien, wie die Antimalariamittelmonotherapie (n=9) oder in Kombination mit niedrigerdosierten Glukocorticoiden (n=11) wurden nicht nur in Einzelfällen verwendet.

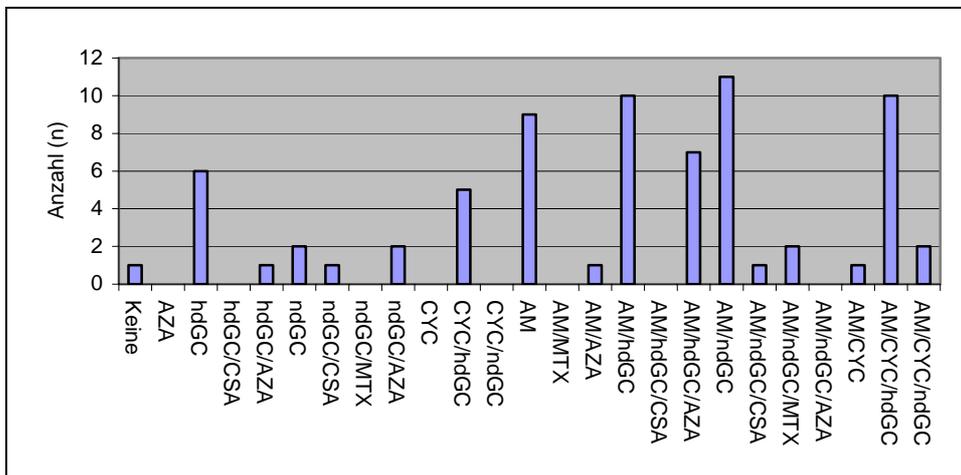


Abbildung 39: Kombinationstherapie bei Vignette 167

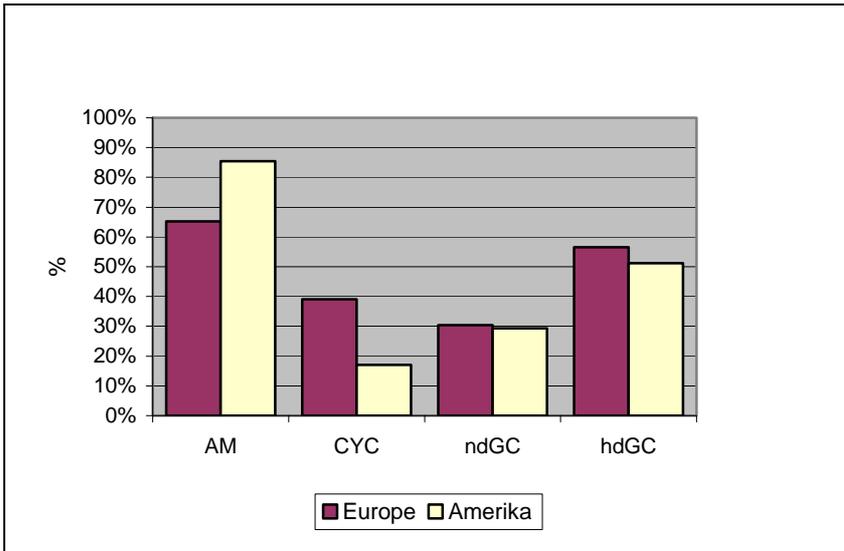


Abbildung 40: Kontinentale Unterschiede des Therapeutikaesatzes bei Vignette 167

## D Diskussion

In der Therapie des systemischen Lupus erythematoses gibt es bisher nur wenige durch Metaanalysen oder randomisierte kontrollierte Studien gesicherte Therapieempfehlungen, die sich zumeist auf bestimmte Organmanifestationen beschränken. Betrachtet man die Empfehlungen der übergeordneten rheumatologischen Landesorganisationen, so findet sich in dem Leitlinienpapier des American College of Rheumatology [2] der Einsatz von Antimalariamitteln bei Haut- oder Gelenkbeteiligungen und zur Vermeidung von Schüben. Ferner beschreiben die Leitlinien eine mögliche Verbesserung des allgemeinen Krankheitsgefühls und eine Reduktion der „low-density“ Lipoproteine unter Antimalariamitteln. Der Einsatz von Antimalariamitteln in aktiveren Erkrankungsphasen wird in dem Papier nicht erwähnt. Der Einsatz niedrigdosierter Glukocorticoide bei milden Verlaufsformen wird nicht empfohlen, lediglich bei deutlicher Einschränkung der Lebensqualität sei eine niedrigdosierte Glukocorticoidbehandlung gerechtfertigt.

Bei schwerer, lebensbedrohlicher oder organkompromittierender Krankheitsaktivität oder refraktären Krankheitsverläufen sind höherdosierte Glukocorticoidbehandlungen und Immunsuppressiva indiziert. Bei der Dosierung und Auswahl der Immunsuppression ist die Organmanifestation wie auch die Schwere der Organbeteiligung zu beachten.

Von der European League Against Rheumatism wird zurzeit ein offizielles Positionspapier zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses erarbeitet.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat in ihrer im Jahr 2000 veröffentlichten „Lösen Blattsammlung - Qualitätssicherung in der Rheumatologie“ Therapierichtlinien veröffentlicht [19]. Diese sehen ebenfalls keine Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung bei milden Ausprägungsformen mit geringer Allgemeinsymptomatik. Antimalariamittel werden für nichtviszerale Geschehen mit persistierenden Arthralgien oder Hautveränderungen empfohlen. Höherdosierte Glukocorticoide werden in Phasen stärkerer Krankheitsaktivität empfohlen und sollten im Verlauf über zwei bis drei Monate auf einen niedrigdosierten Einsatz reduziert werden. Bei unzureichendem Ansprechen wird eine weiterführende immunsuppressive Therapie empfohlen. Bei schweren viszeralen Beteiligungen, insbesondere der Lupusnephritis, wird die Cyclophosphamidbehandlung bevorzugt.

Zwei weitere evidenzbasierte Therapieempfehlungen finden sich in der Cochrane Datenbank in Form systematischer Übersichtsarbeiten zur Therapie der Lupusnephritis und

zum Vergleich von Methylprednisolon gegen Cyclophosphamid bei neuropsychiatrischer Beteiligung. Nach Analyse 25 kontrolliert randomisierter Studien zur Behandlung der Lupusnephritis wurde auch hier die Empfehlung einer Cyclophosphamid Behandlung additiv zur Glukocorticoidbehandlung ausgesprochen. Die Risikoreduktion der Verschlechterung der Nierenfunktion war signifikant besser als unter der Kombinationsbehandlung mit Azathioprin oder unter Glukocorticoiden allein [17]. Die systematische Analyse der Therapie einer neuropsychiatrischen Manifestation erbrachte keinen Nachweis kontrolliert randomisierter Studien, so dass keine Empfehlung ausgesprochen werden konnte [46].

In der international durchgeführten Untersuchung dieser Arbeit zeigt sich eine Abhängigkeit der Therapie sowohl von der Aktivität, erfasst mittels validierter Scores, wie auch von der subjektiven Aktivitätseinschätzung durch die Experten. In beiden Fällen findet sich ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Aktivität und der gewählten Therapieintensität. Bei hohen Aktivitätsscores und hoher Aktivitätseinschätzung finden bevorzugt hochdosierte Glukocorticoide und Cyclophosphamid Anwendung, wobei in den Vignetten mit sehr hoher Aktivität der Anteil der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten zugunsten der mit höherdosierten Glukocorticoiden behandelten abfällt. Dies ist möglicherweise im Kontext einer schweren Akutsymptomatik zu sehen, in der eine hochdosierte Glukocorticoidbehandlung den schnellsten Wirkungseintritt gewährleistet und somit anderen Immunsuppressiva, unter anderem Cyclophosphamid, die einen verzögerten Wirkungseintritt haben, in dieser Krankheitsphase vorzuziehen sind.

Bei niedriger und mittlerer Aktivitätseinschätzung, egal ob über Score oder die subjektive Expertenmeinung definiert, wurden führend Antimalariamittel eingesetzt. Ferner fand sich in diesen Gruppen die Mehrzahl der Patienten mit einer niedrigerdosierten Glukocorticoidtherapie. Diese wurde vorherrschend durch die europäischen Experten eingesetzt, während sich die Amerikaner zurückhaltender zeigten.

Zieht man die Betrachtung der Therapieabhängigkeit bezogen auf die Organbeteiligung hinzu, so lässt sich bei den Europäern kein signifikanter Zusammenhang zur Therapie mit niedrigerdosierten Glukocorticoiden stellen, während sich dieser Zusammenhang bei den Amerikaner für Vignetten mit führender dermatologischer und renaler Beteiligung zeigt.

Glukocorticoide haben sich im Laufe der Zeit bei zahlreichen Organmanifestationen als effektiv erwiesen, wobei die meist gute Wirksamkeit über ein breites

Nebenwirkungsspektrum erkaufft wird. Sie finden unter anderem bei cutaner, renaler, pulmonaler und neurologischer Beteiligung, sowie bei Serositiden, Myositis oder Arthritiden Anwendung [12]. Besonders für die neurologische und renale Beteiligung haben sich in den früheren Studien hochdosierte Glukocorticoidgaben bewährt, die allerdings für längerfristige Behandlungen zunehmend durch andere Immunsuppressiva mit günstigerem Nebenwirkungsprofil verdrängt werden. Bereits in den 90er Jahren kam bei renaler Beteiligung dem Cyclophosphamid eine immer größere Rolle zu, bei vergleichbarer oder besserer Wirksamkeit in der Remissionsinduktion sowie geringerem Nebenwirkungsprofil [6,20,24,42].

Der Langzeitprofit einer Glukocorticoidbehandlung wurde in der Lumina Kohortenstudie [45] nachgewiesen, in der sich eine Glukocorticoiddosis zwischen 10 und 30 mg Prednisolonäquivalent als protektiv für das Auftreten von Organschäden zeigte. Demgegenüber stehen jedoch Untersuchungen, die eine höhere Nebenwirkungsrate gerade bei dieser oralen Therapie gegenüber einer Pulstherapie belegen [54].

In unserer Umfrage wurde zwischen zwei Glukocorticoiddosierungen unterschieden, zum einen  $<0,5$  mg/kg KG und zum anderen  $>0,5$  mg/kg KG. Die genaue von dem jeweiligen Experten befürwortete Dosis wurde nicht erfasst. Ebenfalls ermöglichen die vorgeschlagenen Dosierungen keine Trennung zwischen einem hochdosierten oder niedrigdosierten Glukocorticoideinsatz. Lediglich eine Tendenz der Experten zum höher- oder niedrigerdosierten Einsatz konnte abgeschätzt werden.

In Bezug auf die kontinentalen Unterschiede bei der Antimalariamitteltherapie zeigt sich ein signifikanter Mehreinsatz durch die Amerikaner im nahezu kompletten Aktivitätsbereich des SLEDAI. Bei der subjektiven Aktivitätseinschätzung reduziert sich die Signifikanz des Mehreinsatzes auf die Bereiche mittlerer und hoher Aktivität. In der Analyse der Organabhängigkeit zeigt sich für beide Gruppen, Amerikaner und Europäer, eine signifikante Häufung des Einsatzes bei dermatologischen Manifestationen. In der Analyse der Standardvignetten wurde ein durchweg höherer Einsatz von Antimalariamitteln unter den Amerikanern gegenüber den Europäern dokumentiert. Auffallend war dies insbesondere bei den Standardvignetten mit führender renaler und neurologischer Manifestation, wo Antimalariamittel als Kombinationstherapeutikum Anwendung fanden.

Der alleinige Einsatz von Antimalariamitteln wird in der Literatur in Fällen milder Aktivität empfohlen und hat sich in der Behandlung von dermatologischen oder

muskuloskelettalen Manifestationen wirkungsvoll gezeigt [31]. Aufgrund der weiteren beschriebenen Effekte mit Senkung der Blutfettwerte, der antithrombotischen Wirkung und Verhinderung von Krankheitsschüben ist auch eine Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva bei schwereren Manifestationen vertretbar.

Cyclophosphamid wird durch die europäischen Experten bei mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität deutlich häufiger eingesetzt als durch die Experten aus Amerika, wobei beide Expertengruppen einen signifikant gehäuften Einsatz von Cyclophosphamid unter Berücksichtigung der Indikation Nierenbeteiligung und neurologische Manifestation aufweisen.

Mögliche erklärende Ursachen für die kontinentalen Unterschiede können Empfehlungen der jeweiligen nationalen Fachgesellschaften sein, hier das ACR und die DGRh als Vertreter der beiden zahlenmäßig am größten vertretenen Nationen. Im Konsensuswerk der DGRh [19] wird für den Einsatz von Antimalariamitteln die Hydroxychloroquine Study Group zitiert, mit Einsatz bei persistierenden Arthralgien und Hautveränderungen und Reduktion der Krankheitsaktivität und Schubhäufigkeit. Ferner wird der bevorzugte Einsatz bei nicht-viszeralen Manifestationen erwähnt. Einschränkungen bezüglich des Einsatzes bei viszeralen Manifestationen oder im Rahmen einer Kombinationstherapie werden jedoch nicht ausgesprochen. Ähnlich verhält es sich mit den Empfehlungen für den Einsatz niedrigerdosierter Glukocorticoide. Auch in den Leitlinien des ACR findet sich keine Empfehlung zur Kombinationstherapie mit Antimalariamittel oder zum Einsatz von Antimalariamitteln bei hoher Krankheitsaktivität, jedoch werden weitere Aspekte der Antimalariamitteltherapie, die weiter oben bereits erwähnt wurden, dargestellt.

Im speziellen Fall des verminderten Einsetzens von Antimalariamitteln unter den europäischen Experten im Rahmen einer Kombinationsbehandlung bei hohen Krankheitsaktivitäten lässt vermuten, dass dies zur Vermeidung weiterer möglicher Nebenwirkungen praktiziert wird, oder aber die Begleitmedikation, zum Beispiel Cyclophosphamid, als ausreichend angesehen wird. Untersuchungen diesbezüglich liegen nicht vor, und es finden sich auch keine Untersuchungen, die explizit die Wertigkeit der Antimalariamittelbehandlung in Kombination mit anderen Immunsuppressiva darstellen.

Eine andere mögliche Ursachen für die Therapieunterschiede ist die eingeschränkte Verfügbarkeit von Literatur und Studienergebnissen, die in Anbetracht der Globalisierung, weltweit angelegter Studien, internationaler Fachzeitschriften, die Möglichkeit der

internetgestützten Literaturrecherche und internationaler Kongresse für Experten in Europa und Nord-Amerika nicht ursächlich sein kann.

Die verschiedenen Gesundheitssysteme und das Rechtssystem können weitere Ursachen für die Unterschiede darstellen. Das deutlich erhöhte Risiko, in Amerika wegen eines Behandlungsfehlers verklagt zu werden, mag in Grenzsituationen die Entscheidung zu Gunsten einer der möglichen Therapieformen verschieben, ohne dass es medizinisch falsch oder begründbar wäre. Dies würde in Anbetracht der bedeutendsten Nebenwirkung der Antimalariamittel, dem Verlust des Augenlichtes, ein eher zurückhaltendes Verhalten implizieren, das wir in unserer Untersuchung bei den Amerikanern nicht fanden. Dies kann allerdings ebenso durch die juristischen Folgen einer Nichtbehandlung, bei guter Literaturdatenlage und klinischer Indikation, beeinflusst sein.

Ein weiterer Grund mag in der ethnischen und sozioökonomischen Struktur der Bevölkerungsgruppen liegen. Während sich in Europa das Patientengut weitestgehend auf Kaukasier beschränkt, ist in Amerika der Anteil Afro- oder Hispanoamerikaner deutlich größer. In der Lumina Kohortenstudie hat sich gezeigt, dass Armut ein Predictor für ein schlechteres Outcome ist, ferner zeigte sich bei Hispanoamerikaner ein rascheres Auftreten von Endorganschäden, insbesondere der Nieren. Afroamerikaner zeigten ebenfalls ein schlechteres renales Outcome sowie häufiger ein Auftreten von Schäden im Bereich des Integumentes [4,5]. Dies kann den vermehrten Einsatz von Antimalariamitteln durch die Amerikaner aufgrund ihrer Erfahrung mit diesen ethnischen Gruppen erklären. Jedoch erklärt es nicht den verminderten Einsatz von Cyclophosphamid. Hier wurde bereits 1997 ebenfalls ein schlechteres Ergebnis für den Nierenfunktionserhalt bei Afroamerikanern dokumentiert [14].

Ebenfalls überraschend ist das Ergebnis des Vergleichs der Geschlechter der Experten bezogen auf Therapiewahl und Organmanifestation, in dem sich zum einen eine Signifikanz beim Einsatz von niedrigerdosierten Glukocorticoiden und zum anderen eine fehlende Signifikanz für den Therapieeinsatz mit Cyclophosphamid zeigte.

Untersuchungen bezüglich des Einflusses des Geschlechts des Arztes auf die Krankheitsbehandlung beziehen sich meist auf diagnostische Maßnahmen, insbesondere bei geschlechtsspezifischen Erkrankungen. Es finden sich Untersuchungen, die erhöhte Brustkrebs- oder Zervixkarzinom-Screenings bei weiblichen gegenüber männlichen Ärzten dokumentieren [30]. Des weiteren belegt eine Metaanalyse über den Einfluss des Geschlechtes des Behandelnden auf das Kommunikationsverhalten, dass sich weibliche

Ärzte mehr Zeit für Ihre Patienten nehmen und mit dem Patienten intensiver und patientenzentrierter kommunizieren [38]. Untersuchungen bezüglich Therapieentscheidungen, insbesondere bei rheumatischen Systemerkrankungen oder dem Einsatz von Glukocorticoiden finden sich nicht. In einer Untersuchung bezüglich der Qualität der Diabetestherapie in Abhängigkeit des Geschlechtes des Arztes konnte kein signifikanter Unterschied in der Behandlung erhoben werden [26]. In der Untersuchung der Einzeldeskriptoren in unserem Fall fand sich keine erklärende Ursache für die geschlechtsspezifischen Unterschiede.

## **Limitierungen**

Unzulänglichkeiten der Untersuchung sind zum einen die Vorselektion auf eine spezielle Personengruppe, und zwar Experten, die mit dem Versand und Empfang von E-Mails und dem Besuch von Internetseiten vertraut sein müssen. Diesem Punkt wird im Laufe der Zeit eine immer geringere Bedeutung zukommen. Wie die Daten der OECD [33,34] oder von Eurostat [25] zeigen, nimmt die Verfügbarkeit von Computern und Internetnutzung in Privathaushalten kontinuierlich zu und zeigt in Unternehmen in nahezu allen untersuchten Ländern eine Verfügbarkeit von über 80%. Die Durchführung der SLE-Response erfolgte jedoch im Jahr 2000, als sich durchaus noch relevante Verfügbarkeitsunterschiede zeigten. Daraus resultiert auch der deutlich höhere Teilnehmeranteil der an Universitäten beschäftigten Experten gegenüber den nicht-universitären Experten.

Auffallend waren hier insbesondere die mexikanischen Experten, die sich trotz zehn anvisierter Teilnehmer nicht an der Umfrage beteiligten. Dies lag zum einen an fehlerhaften E-Mail-Adressen, aber bei einem Teil der Experten erfolgte trotz validierter E-Mail Adresse keine Teilnahme.

Eine Möglichkeit, die geschilderte Vorselektion zu umgehen, wäre die Nutzung einer konventionellen Umfragemethode auf postalischem Weg. Hierbei muss jedoch mit einer Zunahme der Durchführungskosten, zum einen durch notwendige Materialkosten aber auch durch die im Anschluss notwendige Eingabe der Daten in eine Datenbank, gerechnet werden. Ferner muss man bei einer international angelegten Umfrage von einer längeren Durchführungsdauer ausgehen, insbesondere in Anbetracht der unterschiedlichen Postlaufzeiten. Unverändert würde bei einem solchen Konzept die Problematik einer

falschen Adresse bestehen, wobei jede falsche Adresse im Unterschied zur E-Mail nicht unerhebliche Mehrkosten verursacht.

Bei einer postalischen Durchführung unserer Umfrage wäre die korrekte und valide Datenerhebung nur mit sehr hohem Aufwand möglich gewesen, da sicherzustellen war, dass die Reihenfolge der Vorstellungen eingehalten wird und die Daten der vorherigen Vorstellungen nicht nachträglich geändert werden konnten.

Ein weiteres Problem der Umfrage besteht in der Ungleichverteilung der Experten. Es besteht ein deutliches Übergewicht der amerikanischen Experten und hier insbesondere der US-Amerikaner, so dass die beschriebenen Therapieentscheidungen nicht den ganzen amerikanischen Kontinent widerspiegeln, sondern am ehesten Nord-Amerika. In Europa ist das Bild etwas homogener mit einem jedoch noch deutlichen Übergewicht der deutschen Teilnehmer. Diese Ungleichverteilung ist bedingt durch das Expertenauswahlverfahren. Eine homogenere Verteilung hätte man hier über die Einbeziehung der Mitgliederlisten anderer rheumatologischer Fachgesellschaften, zum Beispiel des European League Against Rheumatism für Europa, erreichen können. Die Asiaten waren in der Untersuchung insgesamt unterrepräsentiert, wodurch die Ergebnisse für diese Gruppe nur eingeschränkt beurteilbar sind.

In dieser Untersuchung sind lediglich die Daten des Zeitpunktes zur Erstvorstellung analysiert worden. Die therapeutischen Entscheidungen zu den Folgeuntersuchungen sind nicht untersucht worden, da sie aufgrund des Umfragedesigns in ihrer Darstellung unbeeinflussbar durch die vorherige therapeutische Entscheidung waren. Möglicherweise sind dadurch die Folgetherapieentscheidungen durch die Experten nicht unerheblich mitbeeinflusst worden. Eine flexible Gestaltung des Umfragedesigns würde einen enormen Mehraufwand bedeuten und müsste bezüglich der Wertigkeit beurteilt werden, da nicht nur auf reale Patientenverläufe zurückgegriffen werden könnte, sondern auch konstruierte Verläufe genutzt werden müssten.

Schließlich muss überlegt werden, inwieweit das Kollektiv der Patientenvignetten als repräsentativ gesehen werden kann. Vergleicht man das klinische Profil der bearbeiteten Vignetten (siehe C.2 Vignetten) mit anderen Kollektiven, zum Beispiel mit den Patienten aus dem „Euro-Lupus“ Projekt [11], so finden sich prozentuale Unterschiede der klinischen Ausprägungen. Unser Kollektiv zeichnet sich durch eine geringere Anzahl von

Thrombozytopenien, Fieber, Doppelstrangantikörper und Arthritiden aus. Die Serositiden, oralen Ulzera, Exanthem und neurologische Beteiligung sind vergleichbar, wohingegen der Anteil renaler Beteiligungen in unserem Kollektiv knapp 11% höher liegt als im „Euro-Lupus“ Projekt. Ursächlich dafür ist zum einen die Herkunft der Patientenvignetten, die unter anderem einer Multicenterstudie über Plasmapherese und Cyclophosphamid entnommen wurden, was den höheren Anteil renaler Beteiligungen erklärt. Zum anderen finden sich in unserem Kollektiv eine große Anzahl Patienten mit einem langjährigen Krankheitsverlauf, die bereits vorbehandelt waren und sich zum Erstvorstellungszeitpunkt auch klinisch in Remission darstellen konnten. Dies erklärt den verminderten Anteil zum Beispiel der Arthritiden oder des Fiebers.

## E Zusammenfassung

Der systemische Lupus erythematoses ist eine chronisch-entzündliche Multisystemerkrankung mit einem weiten Spektrum klinischer Manifestationen. In einer internetbasierten Expertenbefragung wurden 294 Experten eingeladen, jeweils zehn randomisierte und fünf für alle Teilnehmer gleiche Patientenfälle (Vignetten) zu bearbeiten und eine Beurteilung bezüglich geschätzter Aktivität und der Wahl der Therapie abzugeben. Die Vignetten beruhten auf realen Patientendaten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sowie einer Verlaufsbeobachtung nach zwei und eventuell sechs Monaten. Den Fällen verborgen hinterlegt waren validierte Krankheitsaktivitätsscores mit ihren detaillierten Aufschlüsselungen bezüglich der vorhandenen Krankheitsmanifestationen. Die möglichen Therapieoptionen umfassten den Einsatz von Antimalariamitteln, einer Glukocorticoidtherapie in zwei unterschiedlichen Dosierungen ( $<0,5$  und  $> 0,5$  mg/kg KG), nichtsteroidalen Antirheumatika, Cyclophosphamid und anderen Immunsuppressiva. Es beteiligten sich 88 Experten, die 1090, davon 232 unterschiedliche, Vignetten bearbeiteten. Die Gruppenunterschiede bei nominalem und ordinalem Messniveau wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und dem Fischer Exakt Test überprüft.

Es wurden Untersuchungen bezüglich der Therapieabhängigkeit von der Krankheitsaktivität, der Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Experten sowie der Organbeteiligung bzw. der klinische Manifestation durchgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe der von den Experten erhobenen demographischen Angaben (Alter, Geschlecht, behandelte SLE Patienten pro Jahr, Erfahrung in Jahren, Tätigkeitsfeld, Land) auf weitere Gruppenunterschiede hin untersucht.

Es konnte gezeigt werden dass die Therapieentscheidungen beim systemischen Lupus erythematoses insbesondere eng mit der Aktivitätseinschätzung durch den behandelnden Arzt, aber auch mit der Höhe der Aktivitätsscores, sowie der führenden Organbeteiligungen zusammenhängen.

Innerhalb dieser Faktoren konnten Unterschiede in der gewählten Behandlung zwischen den Experten aus verschiedenen Kontinenten sowie, bei der Abhängigkeit von der Organbeteiligung, auch eine Beeinflussung durch das Geschlecht des behandelnden Arztes aufgezeigt werden. Für andere demographische Faktoren wie Alter, behandelte SLE-Patienten/Jahr, Tätigkeitsfeld und Erfahrung in Jahren konnte kein Einfluss auf die

Therapiewahl nachgewiesen werden. Zur weiteren Differenzierung der Ursachen der kontinentalen und Geschlechtsunterschiede sind weitere Untersuchungen notwendig.

Anhand der erhobenen Expertenmeinungen können für verschiedene Krankheitsmanifestationen und -ausprägungen unterschiedliche Therapieempfehlungen gegeben werden. Bei hoher und lebensbedrohlicher Krankheitsaktivität oder Vorliegen einer relevanten renalen oder neurologischen Mitbeteiligung empfiehlt sich der Einsatz von Cyclophosphamid in Kombination mit Glukocorticoiden. Bei führender Hautbeteiligung sollte nach Expertenmeinung eine Antimalariamittelbehandlung in Kombination mit Glukocorticoiden ( $<0,5$  mg/kg KG) erfolgen. Des weiteren können Antimalariamittel nach der überwiegenden Expertenmeinung bei allen Aktivitätsausprägungen und unabhängig von der Organbeteiligung erfolgreich eingesetzt werden. Der Einsatz einer niedrigerdosierten Glukocorticoidbehandlung bleibt zumeist auf Erkrankungen mit niedriger bis mittlerer Krankheitsaktivität beschränkt.

## F Abkürzungsverzeichnis

Scores	
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
RIFLE	Responder Index for Lupus erythematoses
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Andere	
ACR	American College of Rheumatology
AM	Antimalariamittel
ASP	Active Server Pages®
AZA	Azathioprin
CSA	Ciclosporin
CYC	Cyclophosphamid
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
EULAR	European League Against Rheumatism
hdGC	Höherdosierte Glukocorticoide (>0,5 mg/kg KG/Tag)
HTML	HyperText Markup Language
MTX	Methotrexat
ndGC	Niedrigerdosierte Glukocorticoide (<0,5 mg/kg KG/Tag)
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
W3C	W3-Konsortium

## G Literaturverzeichnis

- [1] A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(3):150-154.
- [2] Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9):1785-1796.
- [3] The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3418-3426.
- [4] Alarcon GS, McGwin G, Jr., Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2797-2806.
- [5] Alarcon GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001; 45(2):191-202.
- [6] Austin HA, III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314(10):614-619.
- [7] Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M *et al.* Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5):549-554.
- [8] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35(6):630-640.
- [9] Brown K, Petri M, Goldman D. Cutaneous manifestations of SLE: associations with other manifestations of SLE and with smoking. *Arthritis Rheum* 1995; 38(Suppl 6).
- [10] Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(7):486-488.
- [11] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72(2):113-124.

- [12] Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus* 2001; 10(3):140-147.
- [13] Cohen AS, Canoso JJ. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus--status 1972. *Arthritis Rheum* 1972; 15(5):540-543.
- [14] Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int* 1997; 51(4):1188-1195.
- [15] Euler HH, Guillevin L. Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. An interim report of the Lupus Plasmapheresis Study Group. *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145(5):296-302.
- [16] FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus* 1999; 8(8):638-644.
- [17] Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002922.
- [18] Fries JF. Methodology of validation of criteria for SLE. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 65:25-30.
- [19] Genth et.al. *Lose Blattsammlung – Qualitaetssicherung in der Rheumatologie*. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. 2000.
- [20] Gourley MF, Austin HA, III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J *et al*. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125(7):549-557.
- [21] Hay EM, Symmons DPM, for the British Isles Lupus Assessment Group. The BILAG index has good interobserver agreement when used in a routine out-patient clinic. *Br J Rheumatol* 1991; Suppl 30:23.
- [22] Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML *et al*. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86(7):447-458.
- [23] Hodis HN, Quismorio FP, Jr., Wickham E, Blankenhorn DH. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20(4):661-665.
- [24] Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH *et al*. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135(4):248-257.
- [25] Joaquín Almunia. Eurostat. Information Society - Computers and the Internet in households and enterprises. <http://epp.eurostat.cec.eu.int> . 11-11-2005. 11-11-2005.

- [26] Kim C, McEwen LN, Gerzoff RB, Marrero DG, Mangione CM, Selby JV *et al.* Is physician gender associated with the quality of diabetes care? *Diabetes Care* 2005; 28(7):1594-1598.
- [27] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR *et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001; 10(6):401-404.
- [28] Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9):1107-1118.
- [29] Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med* 1988; 85(4A):57-61.
- [30] Lurie N, Margolis KL, McGovern PG, Mink PJ, Slater JS. Why do patients of female physicians have higher rates of breast and cervical cancer screening? *J Gen Intern Med* 1997; 12(1):34-43.
- [31] Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5(3):237-241.
- [32] Nossent JC. Course and prognostic value of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23(1):16-21.
- [33] OECD. Information and Communications Technologies. OECD Information Technology Outlook 2004 Edition. <http://new.sourceoecd.org/9264016856> . 2004. 11-11-2005.
- [34] OECD. Information and Communications Technologies. Community Survey on ICT usage in enterprises. <http://www.oecd.org/statistics> . 2005.
- [35] Petri M, Buyon JP, Skovorn ML. Reliability of SELENA SLEDAI and flare as clinical trial outcome measures. *Arthritis Rheum* 1998; 41(S218).
- [36] Petzelbauer P, Binder M, Nikolakis P, Ortel B, Honigsmann H. Severe sun sensitivity and the presence of antinuclear antibodies in patients with polymorphous light eruption-like lesions. A form fruste of photosensitive lupus erythematosus? *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(1):68-74.
- [37] Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999; 26(2):325-330.
- [38] Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. *JAMA* 2002; 288(6):756-764.
- [39] Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1975; 2(3):323-330.

- [40] Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(5):804-808.
- [41] Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122(6):430-433.
- [42] Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8):945-950.
- [43] Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P *et al.* Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988; 69(259):927-937.
- [44] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-1277.
- [45] Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12):3947-3957.
- [46] Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for the treatment of neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002265.
- [47] Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A *et al.* A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7(2):80-85.
- [48] Uramoto KM, Michet CJ, Jr., Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1):46-50.
- [49] Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M *et al.* Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5):527-539.
- [50] Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M *et al.* Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5):541-547.
- [51] Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 1987; 30(12):1435-1436.

- [52] Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990; 89(3):322-326.
- [53] Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, Willkens RF, Kalunian KC, Clegg DO *et al.* Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21(8):1457-1462.
- [54] Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8):1801-1808.

## H Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology 1982.....	1
Tabelle 2: SLEDAI Score.....	9
Tabelle 3: ECLAM Score.....	10
Tabelle 4: SELENA Score.....	11
Tabelle 5: SLAM Organsysteme und Deskriptoren .....	12
Tabelle 6: BILAG Organscores.....	13
Tabelle 7: Herkunftsländer der aufgeforderten Teilnehmer .....	16
Tabelle 8: Kodierungen der Demographischen Daten.....	17
Tabelle 9: SLEDAI Score Verteilung der Vignetten.....	21
Tabelle 10: Quotient männliche Experten/weibliche Experten .....	34
Tabelle 11: Teilnehmende Nationen.....	37
Tabelle 12: SLEDAI Score Verteilung der Vignetten .....	38
Tabelle 13: Vignettenbearbeitung .....	41
Tabelle 14: Kontinentale Unterschiede der Therapieabhängigkeit vom Aktivitätsscore.....	47
Tabelle 15: Kontinentale Unterschiede der Therapieabhängigkeit von der Aktivitätseinschätzung .....	52
Tabelle 16: Abhängigkeit der Therapiewahl von der Organmanifestation.....	54
Tabelle 17: Kontinentale Unterschiede .....	55
Tabelle 18: Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	55
Abbildung 1: Beispielvignette #89 zum Zeitpunkt des 2-Monate Follow-Up.....	14
Abbildung 2: Alters- und Geschlechterverteilung der anvisierten Teilnehmer .....	15
Abbildung 3: Kontinentale Verteilung der aufgeforderten Teilnehmer.....	16
Abbildung 4: Fragen bei Erstvorstellung.....	18
Abbildung 5: Fragen bei Wiedervorstellung .....	19
Abbildung 6: Flussdiagramm der Vignettenzuteilung.....	20
Abbildung 7: Verteilung der SLEDAI Organsysteme bei den Vignetten.....	22
Abbildung 8: Verteilung der SLEDAI Einzeldeskriptoren bei den Vignetten .....	23
Abbildung 9: Vignette 54 .....	24
Abbildung 10: Vignette 89 .....	25
Abbildung 11: Vignette 109 .....	25
Abbildung 12: Vignette 137 .....	26
Abbildung 13: Vignette 167 .....	27
Abbildung 14: Alters- und Geschlechterverteilung der aktiven Teilnehmer .....	34
Abbildung 15: Approbationsjahr der Teilnehmer.....	35
Abbildung 16: SLE Patienten pro Jahr .....	36
Abbildung 17: Kontinentale Verteilung der Teilnehmer .....	37
Abbildung 18: Verteilung des SLEDAI Scores der Vignetten .....	39

Abbildung 19: SLEDAI Score Obergruppen.....	40
Abbildung 20: SLEDAI Score Einzeldescriptoren.....	41
Abbildung 21: Einsatz von Cyclophosphamid nach SLEDAI-Gruppen .....	43
Abbildung 22: Einsatz hochdosierter Glukocorticoide nach SLEDAI-Gruppen .....	44
Abbildung 23: Einsatz niedrigerdosierter Glukocorticoide nach SLEDAI-Gruppen .....	45
Abbildung 24: Einsatz von Antimalariamittel nach SLEDAI-Gruppen .....	45
Abbildung 25: Einsatz von Cyclophosphamid nach Aktivitätseinschätzung .....	48
Abbildung 26: Einsatz höherdosierter Glukocorticoide nach Aktivitätseinschätzung.....	49
Abbildung 27: Einsatz niedrigerdosierter Glukocorticoide nach Aktivitätseinschätzung .....	50
Abbildung 28: Einsatz von Antimalariamittel nach Aktivitätseinschätzung .....	51
Abbildung 29: Therapieabhängige Organbeteiligung.....	53
Abbildung 30: Manifestationsunterschiede in den Geschlechtergruppen.....	56
Abbildung 31: Kombinationstherapie bei Vignette 54 .....	57
Abbildung 32: Kontinentale Unterschiede der Therapiewahl bei Vignette 54 .....	58
Abbildung 33: Kombinationstherapie bei Vignette 89 .....	58
Abbildung 34: Kontinentale Unterschiede der Therapiewahl bei Vignette 89 .....	59
Abbildung 35: Kombinationstherapie bei Vignette 109 .....	60
Abbildung 36: Kontinentale Unterschiede der Therapiewahl bei Vignette 109 .....	60
Abbildung 37: Kombinationstherapie bei Vignette 137 .....	61
Abbildung 38: Kontinentale Unterschiede des Therapeutikeinsatzes bei Vignette 137 .....	61
Abbildung 39: Kombinationstherapie bei Vignette 167 .....	62
Abbildung 40: Kontinentale Unterschiede des Therapeutikaesatzes bei Vignette 167 .....	63

# I Anhang

## Curriculum vitae

<i>Vor- und Nachname</i>	Gamal Chehab
<i>Geburtsort</i>	Rheinhausen (jetzt: Duisburg)
<i>Geburtsdatum</i>	14. Februar 1974
<i>Familienstand</i>	ledig
<i>Staatsangehörigkeit</i>	Niederländisch
<i>Eltern</i>	Dr. med. Al-Emir Ghazi Chehab Ingrid Chehab-van Stratum
<i>Adresse</i>	Dürerstraße 8 47228 Duisburg
<i>Schulbildung</i>	
1980 – 1984	Besuch der Van-Gogh Grundschule in Duisburg-Rheinhausen
1984 – 1987	Besuch des Krupp-Gymnasiums in Duisburg-Rheinhausen
1987 – 1993	Besuch des Steinbart-Gymnasiums in Duisburg-Stadtmitte mit dem Abschluss Abitur
<i>Studium</i>	
1993 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf März 1998 Ärztliche Vorprüfung April 1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung September 2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung November 2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<i>Berufsweg</i>	
03/2003 – 05/2004	AiP in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsklinik Düsseldorf
05/2004 – 09/2004	AiP in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie der Universitätsklinik Düsseldorf
seit 09/2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. M. Schneider möchte ich für die Überlassung des Themas und für die persönliche Betreuung danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Specker danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Herrn Robert Monser, Herrn Dr. Willers und Herrn Dr. Heydthausen danke ich für die duldsame Unterstützung in Fragen zur Statistik, Programmierung und Datenverarbeitung.

Meinen Eltern, meinen beiden Schwestern Mayada und Nabila sowie Mona Freistein danke ich für die Liebe und Freundschaft und die unermüdliche Bereitschaft mich zu motivieren und mich an bestimmte Dinge des Lebens zu erinnern.

## Abstract

Gamal Chehab

### Abhängigkeit der Therapiestrategie beim systemischen Lupus erythematodes – Auswertung einer Internetgestützten Expertenumfrage

**Fragestellung:** Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Multisystemerkrankung mit einem weiten Spektrum klinischer Manifestationen. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung mit den unterschiedlichsten relevanten Organbeteiligungen sind größere kontrolliert randomisierte Studien, welche sich mit Kombinationen verschiedener Manifestationen befassen rar. Ziel dieser Arbeit ist es, gängige praktizierte Therapiestrategien beim SLE aufzuzeigen, sowie deren Abhängigkeiten vom Schweregrad der Erkrankung, von unterschiedlichen Organmanifestationen und Expertenmeinungen darzustellen. Dabei sollen demographische Gegebenheiten und deren möglicher Einfluss auf die Therapiewahl hervorgehoben werden.

**Methoden:** In einer internetbasierten Expertenumfrage, auf dem Boden einer HTML- und Datenbankbasierten Eigenentwicklung, wurden 294 Experten eingeladen jeweils zehn randomisierte und fünf für alle Teilnehmer gleiche Patientenfälle (Vignetten) zu bearbeiten und eine Beurteilung bezüglich geschätzter Aktivität und der Wahl der Therapie abzugeben. Die Vignetten beruhten auf realen Patientendaten. Den Fällen hinterlegt wurden gängige Krankheitsaktivitätsscores mit ihren detaillierten Einzeldescriptoren. Die möglichen Therapieoptionen umfassten den Einsatz von Antimalariamitteln, einer Glucocorticoidtherapie, nichtsteroidalen Antirheumatika, Cyclophosphamid und anderen Immunsuppressiva.

**Ergebnisse:** Es beteiligten sich 88 Experten, welche 1090 Vignetten bearbeiteten. Der Einsatz von Cyclophosphamid und einer höherdosierten Glucocorticoidgabe ( $>0,5$  mg/kg KG) geht einher mit einer hohen Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Experten und deckt sich mit der Höhe der Krankheitsaktivitätsscores. Es zeigte sich ein vermehrter Einsatz von Cyclophosphamid durch die Europäer im Vergleich zu den Amerikanern bei Vignetten mit mittlerer und hoher Aktivität (14,3% zu 5,8% und 62,1% zu 40,6%). Demgegenüber nutzten die Amerikaner in den gleichen Aktivitätsgruppen signifikant häufiger Antimalariamitteln als Kombinationstherapeutikum (79,6% zu 52,4% und 62,2% zu 39,1%), worauf bei den Europäern häufig verzichtet wurde.

Bei Vignetten mit einer Hautbeteiligung kam es signifikant gehäuft zum Einsatz von Antimalariamitteln bei Europäern und Amerikanern sowie Glucocorticoiden ( $<0,5$  mg/kg KG) bei den Amerikanern. Eine Nieren- oder ZNS-Beteiligung bedingte eine Cyclophosphamid-, Glucocorticoid- oder die Kombinationsbehandlung, die sich in beiden großen Expertengruppen widerspiegelte. In der Aufschlüsselung nach dem Geschlecht der Experten fiel ein signifikant häufigerer Einsatz von Glucocorticoiden ( $<0,5$  mg/kg KG) bei einer Hautbeteiligung unter den weiblichen gegenüber den männlichen Experten auf. Demgegenüber konnte bei den renalen Beteiligungen der signifikant häufigere Einsatz von Glucocorticoiden ( $>0,5$  mg/kg KG) und Cyclophosphamid bei männlichen Experten dokumentiert werden, während sich bei den weiblichen Experten lediglich eine Signifikanz für den Glucocorticoideneinsatz mit  $<0,5$  mg/kg KG zeigte.

**Schlussfolgerung:** Es konnte gezeigt werden, dass die Therapieentscheidungen beim systemischen Lupus erythematodes insbesondere eng mit der Aktivitätseinschätzung durch den behandelnden Arzt, aber auch mit der Höhe der Aktivität, sowie der führenden Organbeteiligungen zusammenhängen. Innerhalb dieser Faktoren konnten Unterschiede in der gewählten Behandlung zwischen den Experten aus verschiedenen Kontinenten sowie, bei der Abhängigkeit von der Organbeteiligung, auch eine Beeinflussung durch das Geschlecht des behandelnden Arztes aufgezeigt werden. Zur weiteren Differenzierung der Ursachen der kontinentalen und Geschlechtsunterschiede sind weitere Untersuchungen notwendig.