

Aus der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
K. Direktor: Univ.-Prof. Dr. Matthias Schneider

**Fatigue bei Patienten mit systemischen Lupus
erythematoses -
Entwicklung einer Ursachendifferenzierung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Christina Düsing

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. Matthias Schneider

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Meinen Eltern, die mich stets unterstützen.

Deutsche Zusammenfassung

Fatigue ist ein Symptom, das von bis zu 80% aller Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) berichtet wird und einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen hat. Die multifaktorielle Ätiologie soll mit den folgenden Studien genauer untersucht werden:

Die mittels einer Literaturrecherche identifizierten möglichen Ursachen für Fatigue wurden zunächst in einer retrospektiven Studie an 332 Patientendaten aus den Jahren 2014/15 der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf untersucht. Die Population bestand aus 297 Frauen und 35 Männern im Alter von 19 – 81 Jahren. Die Fatigue Severity Scale (FSS) wurde eingesetzt, um das Ausmaß der Fatigue zu erfassen. Ein Mittelwert von ≥ 4 Punkten wird als pathologisch bewertet und wurde in einer multiplen Regressionsanalyse mit demographischen und klinischen Patientendaten verglichen (Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität und -dauer, Depression, körperliche Aktivität, Schmerzen, Anämie, Vitamin D Mangel, Schlafqualität, Krankheitsschäden in Zielorganen, Übergewicht, Hypothyreose, Infektionen und aktuelle Medikation). Das Vorhandensein von Fatigue in diesem Kollektiv ist statistisch signifikant assoziiert mit dem Patientenalter, Krankheitsaktivität, psychischem und körperlichem Wohlbefinden, Einnahme von NSARs, Gesundheitszustand, Schlafstörungen, Schmerzen, reduzierter körperlicher Aktivität und alltäglichen Einschränkungen der Erkrankung. Im nächsten Schritt wurde ein prospektiver Ansatz entwickelt, um die Ergebnisse der retrospektiven Analyse zu verifizieren und zusätzliche Faktoren zu identifizieren. Die auffälligen Parameter wurden um solche ergänzt, die in einer erweiterten Literaturrecherche ermittelt (Depression, Krankheitsverarbeitung und -wahrnehmung, soziale Teilhabe, Schlafqualität, sportliche Betätigung, Lebensqualität) und mittels etablierter Fragebögen und Labordiagnostik analysiert wurden. Diese Studienpopulation bestand aus 205 Frauen und 29 Männern mit SLE im Alter von 17 – 81 Jahren, sie überlappte sich mit der Population aus 2016/17 um 85,9%. Es konnte gezeigt werden, dass bei 35% der SLE Patienten mit Fatigue Zeichen für Depressivität vorliegen. Darüber hinaus bestimmen eine eingeschränkte soziale Teilhabe, reduziertes körperliches Wohlbefinden und die Krankheitswahrnehmung das Vorhandensein von Fatigue bei Patienten mit SLE. Bei 71,4% der Patienten konnten wir mindestens eine potenziell reversible Ursache für Fatigue feststellen, wie Adipositas, Hypothyreose, Anämie, Depression und/oder einen Vitamin-D-Mangel.

Englische Zusammenfassung

Fatigue is frequently reported in up to 80% of SLE patients. Its origin is presumably multifactorial and it is an important factor with detrimental effect on quality of life. This study aims to identify possible causes of fatigue in SLE patients. In preparation of this study, the literature discussing fatigue in SLE patients was reviewed to identify possible associated factors. These and supposed additional factors were then investigated in a retrospective study of 332 SLE outpatients from the Policlinic for Rheumatology of the medical faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf. This study population included 297 females and 35 males aged 19-81 years. Patient data were collected during their baseline visits in 2014 and 2015. The Fatigue Severity Scale (FSS) was used to measure fatigue. A score of 4 points or more is considered pathological and stands for severe fatigue. In a multivariate logistic regression analysis a pathological result in the FSS was then compared with patients' demographic and clinical data such as age, disease activity and duration, depression, physical activity, pain, anaemia, vitamin D deficiency, sleep quality, target organ damage, obesity, hypothyroidism, infection, and current medication. In our study population age, sleep disorders, pain, physical activity, disease activity, obesity, NSAIDs intake, physical and psychological well-being, overall health status and restrictions on everyday life were significantly associated with fatigue.

To verify these findings, analyse the course of our results and complement our previous findings, a prospective analysis was designed. We included validated questionnaires for depression, disease perception, social participation, sleeping quality, coping, quality of life and physical activity. Additionally, we used a more detailed blood examination. 29 male and 205 female SLE patients aged 17-81 years were recruited from the outpatient clinic of the Policlinic for Rheumatology of the medical faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf for this part of the study. This study population showed an overlap in 85.9% of patients compared to our study population from 2016/17.

In 35% of SLE patients with fatigue we found signs for depression that had not been documented thus far in patients' medical history. Additionally, impaired social participation, disease perception and reduced physical well-being significantly influence Fatigue in patients with SLE. We found potentially reversible causes for Fatigue in 71.4% of patients, including obesity, hypothyroidism, anaemia, vitamin D deficiency and depression.

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala	HAQ	Health assessment questionnaire
AIC	Akaïkes information criterion	Hb	Hämoglobin
ACR	American College of Rheumatology	HLOC	Health locus of control
ANA	Antinukleäre Antikörper	ICD	International classification of diseases
ASS	Acetylsalicylsäure	IMET	Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe
BILD	Brief Index of Lupus Damage	ICF	International classification of functioning, disability and health
BIPQ	Brief illness perception questionnaire	KSK	Körperliche Summenskala
BMI	Body mass index	KIS	Klinikinformationssystem
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	LUMINA	Lupus in minorities: nature versus nurture
CDC	Center for Disease Control and Prevention	MET	Metabolic equivalent of task
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression-Scale	NRS	Numerische Ratingskala
CFS	Chronisches Fatigue Syndrom	NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
CRP	C-reaktives Protein	PNS	Peripheres Nervensystem
C3/C4	Komplementfaktoren C3, C4	PRO	Patient reported outcome
DLE	Diskoider Lupus erythematoses	PSQI	Pittsburgh sleep quality index
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug	PSK	Psychische Summenskala
DNS-Ak	Desoxyribonukleinsäure-Antikörper	SLAM	Systemic lupus activity measure
DORIS	Definitions of remission in SLE	SLAQ	Systemic lupus activity questionnaire
DRFZ	Deutsches Rheuma Forschungszentrum	SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
EFK	Essener Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung	SLEDAI	SLE disease activity index
FFBH	Funktionsfragebogen Hannover	SLICC	Systemic lupus international collaborating clinics
FSS	Fatigue severity scale	TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
GIT	Gastrointestinaltrakt	USA	United States of America

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Systemischer Lupus Erythematodes.....	1
1.2	Fatigue	2
1.3	Ziele der Arbeit.....	3
2	Material und Methoden.....	5
2.1	Systematische Literaturrecherche.....	5
2.2	Studiendesign.....	7
2.3	Datenerhebung	7
2.3.1	Ambulanz und Kerndokumentation	7
2.3.2	Messinstrumente	9
2.3.2.1	Fatigue Severity Scale	9
2.3.2.2	Methodik der retrospektiven Studie	11
2.3.2.3	Methodik der prospektiven Studie	17
2.4	Statistische Datenanalyse	27
2.5	Ethikvotum.....	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Ergebnisse der retrospektiven Analyse von 2014/2015	29
3.1.1	Patientenkollektiv und Vollständigkeit.....	29
3.1.2	Deskriptive Statistik.....	31
3.1.2.1	Krankheitsaktivität und –schaden.....	31
3.1.2.2	Lebensqualität und sportliche Aktivität.....	37
3.1.3	Lineare Regressionsanalyse	39
3.1.3.1	Krankheitsaktivität und –schaden.....	39
3.1.3.2	Lebensqualität.....	42
3.1.4	Schrittweise Regressionsanalyse	43
3.2	Ergebnisse der prospektiven Analyse von 2016/2017	44
3.2.1	Patientenkollektiv und Vollständigkeit.....	44
3.2.2	Deskriptive Statistik.....	46
3.2.2.1	Krankheitsaktivität und -schaden.....	46
3.2.2.2	Lebensqualität.....	55
3.2.2.3	Krankheitswahrnehmung und –verarbeitung	66
3.2.3	Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse	68
3.2.3.1	Krankheitsaktivität und –schaden.....	68

3.2.3.2	Lebensqualität.....	71
3.2.3.3	Krankheitswahrnehmung und -verarbeitung	73
3.2.4	Potenziell veränderbare Ursachen von Fatigue.....	74
3.2.5	Ergebnisse der multivariaten, linearen Regressionsanalyse.....	76
4	Diskussion.....	78
4.1	Limitierungen.....	83
4.2	Zusammenfassung.....	84
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	86

1 Einleitung

1.1 Systemischer Lupus Erythematoses

Der systemische Lupus Erythematoses (SLE) gehört zur Gruppe der autoimmun-vermittelten Bindegewebserkrankungen, den Kollagenosen. Personen können unabhängig von Geschlecht, Alter und Ethnizität befallen sein, bis zu 90% aller SLE Patienten sind jedoch Frauen im gebärfähigen Alter¹⁴. Die Symptomatik der Betroffenen reicht von leichten Hautbeteiligungen und Gelenkentzündungen bis hin zum Nierenbefall, Manifestationen des Herzens oder zentralen Nervensystems²⁴. Die Erkrankung verläuft zumeist in Schüben, die sich abwechseln mit Zuständen niedriger Krankheitsaktivität.

In den vergangenen Jahren hat sich durch bessere Erkennung der Erkrankung und optimierte Therapiestrategien der SLE von einer akut lebensbedrohlichen zu einer chronischen Erkrankung entwickelt. Damit rücken Aspekte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr in den Fokus. Die Evaluation der Lebensqualität erfolgt über den Einsatz validierter Messinstrumente, die insbesondere in klinischen Studien zum Einsatz kommen. Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität bilden Lebensqualität nicht ab⁶¹. Zwischen den verschiedenen Instrumenten Erfassung der Lebensqualität gibt es Unterschiede, da nicht alle möglichen Faktoren, die zu einer Reduktion der Lebensqualität führen können, abgefragt werden⁶⁵.

Die Erfassung der Lebensqualität wird nicht regelhaft in der klinischen Routine durchgeführt. Untersuchungen zeigen, dass sich Patienten von ihren behandelnden Ärzten mit ihrem Leiden häufig nicht wahrgenommen fühlen und auch in der Bevölkerung wenig Verständnis erfahren⁶. Sie wünschen sich mehr Sensibilisierung für die soziopsychologischen Folgen der Erkrankung⁶. Auf Seite der behandelnden Ärzte führt die Unsicherheit im Umgang mit reduzierter Lebensqualität und die fehlenden Therapieoptionen zu einer Vermeidung der Thematik im Arzt-Patienten-Gespräch⁶².

Wichtige Aspekte, die die Lebensqualität von Patienten mit SLE beeinflussen, sind Schmerzen, die Möglichkeit zu arbeiten, das Sozial- und Familienleben, Unabhängigkeit und Fatigue⁷². Die

Lebensqualität von Betroffenen ist deutlich geringer im Vergleich zu gesunden Kontrollen, aber auch im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen⁶¹.

1.2 Fatigue

Ein wichtiger und häufiger Grund für eine reduzierte Lebensqualität von SLE Patienten ist Fatigue. Fatigue ist ein Begriff aus dem Lateinischen (Fatigatio = Ermüdung), der von der Deutschen Fatigue Gesellschaft definiert wird als „körperlicher, geistiger und seelischer Erschöpfungszustand, der zusammen mit Krebs oder anderen chronischen Erkrankungen vorkommt“²³. Im Gegensatz zu Müdigkeit, die alltäglich auch von Gesunden berichtet wird, erleben Patienten mit Fatigue „keine Erholung durch vorangegangene Ruhe- oder Schlafphasen und die Erschöpfung tritt unabhängig von Belastungen auf“¹⁷. Fatigue spielt insbesondere auf dem Gebiet der Onkologie eine wichtige Rolle⁵⁴, gewinnt aber zunehmend an Bedeutung im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen⁶⁶. Es ist zu unterscheiden, ob das Gefühl der Müdigkeit akut einsetzt und in der Regel durch Erholung wie Schlaf selbst-limitierend ist, oder ob es sich bei dem Gefühl der Müdigkeit um einen Dauerzustand handelt, der unbeeinflusst von äußeren Faktoren ist⁶⁶.

Bei Patienten mit Systemischen Lupus erythematoses berichten bis zu 80% von Fatigue^{20/18} und beschreiben sie als eines der führenden Symptome im Hinblick auf ihre reduzierte Lebensqualität⁷⁰. Die Ursachen für diese Fatigue sind wahrscheinlich vielfältig^{19/20/21/18}. Dabei werden bisher Zusammenhänge von Fatigue mit Krankheitsaktivität^{67/78/21/20/18/19}, Schlafstörungen^{46/19/20/21/18}, Depression^{38/53/18/21}, mangelnde körperliche Bewegung^{68/69/20/19}, unzureichende Krankheitsverarbeitung⁵¹, Anämie^{9/42/21/18} und ein Vitamin-D-Mangel beschrieben^{36/34/45/28}.

Exemplarisch wird der mögliche Zusammenhang zwischen Schlaf, Krankheitsaktivität, Depression und Fatigue in der folgenden modifizierten Abbildung 1 nach McKinley et al. Dargestellt⁵². Als Mediatorvariable fungieren Schlafstörungen und Depression, die sich wiederum wechselseitig beeinflussen. Ein möglicher Entstehungsweg besteht entsprechend von der Krankheitsaktivität über Schlafstörungen und Depression zu Fatigue. Auf der anderen Seite

steht ein Weg, der von der Krankheitsaktivität zunächst über Depression und dann über Schlafstörungen zu Fatigue führt.

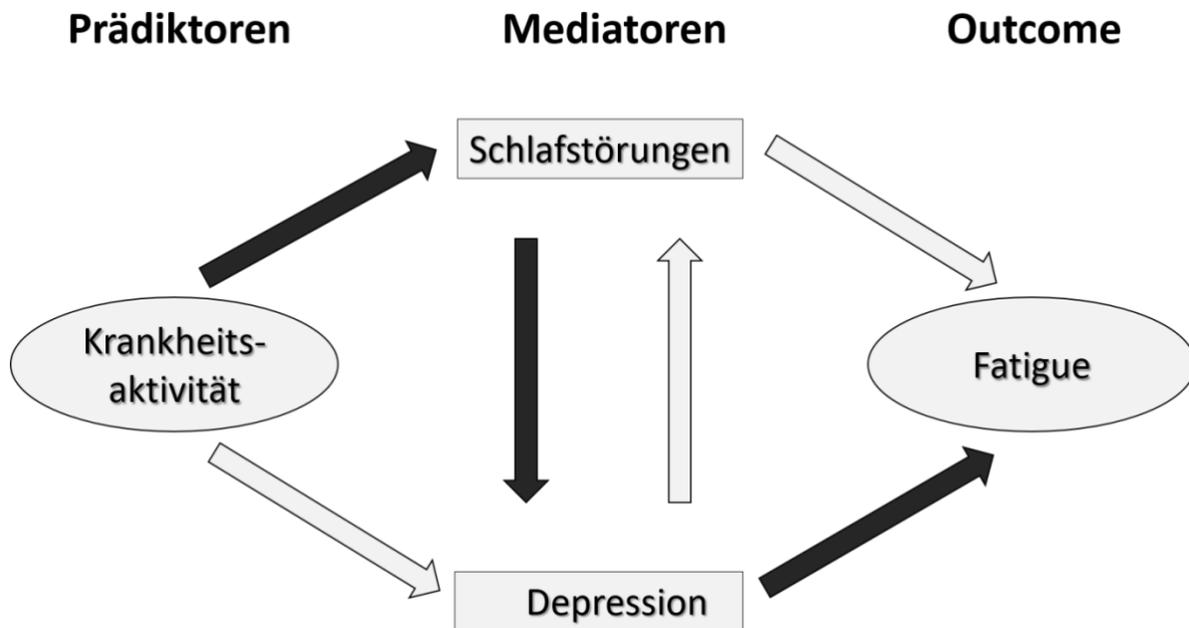


Abbildung 1: Darstellung möglicher Beziehungen von Krankheitsaktivität, Schlafstörungen, Depression und Fatigue, modifiziert nach Kinsley et al⁴⁶; Die grauen Pfeile zeigen die Entstehung von Fatigue ausgehend von Krankheitsaktivität über Depression und Schlafstörungen an; Die schwarzen Pfeile zeigen die Entstehung von Krankheitsaktivität über Schlafstörungen und Depression an.

1.3 Ziele der Arbeit

Fatigue stellt für Patienten mit SLE, aber auch für die behandelnden Ärzte eine Herausforderung dar. Verschiedene Studien konnten wiederholt nachweisen, dass Fatigue für die deutlich reduzierte Lebensqualität der SLE Patienten mitverantwortlich ist und im Alltag zu erheblichen Einschränkungen führt. SLE Patienten, überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter, sehen sich ab Diagnosestellung mit Zukunftsängsten, häufig lebenslanger Medikamenteneinnahme und Einschränkungen im alltäglichen Leben konfrontiert. Hierzu kommt erschwerend in vielen Fällen Fatigue, durch die sie sich von ihrer Umwelt stigmatisiert und unverstanden fühlen. Viele der

bisher vorliegenden Untersuchungen zur Fatigue bei SLE Patienten beschränkten sich auf eine Auswahl von möglichen Auslösern und brachten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Ein Ziel dieser Studie ist es daher, eine möglichst umfangreiche Analyse der bekannten möglichen Ursachen für die Entstehung von Fatigue durchzuführen, um ihre Bedeutung und möglichen Interaktionen weiter aufzuklären. Die identifizierten Ursachen können im Anschluss als Kommunikationsgrundlage für das Arzt-Patienten-Gespräch genutzt werden, um gemeinsam mit den Patienten nach möglichen Lösungen zu suchen.

Zusammenfassend sind folgende Fragen für diese Arbeit von Bedeutung:

Welche Faktoren für die Entstehung und das Fortbestehen von Fatigue lassen sich bei Patienten mit SLE identifizieren?

Hängen die identifizierten Faktoren zusammen und wenn ja, wie?

Welcher Anteil von Fatigue bei SLE Patienten kann durch den Einsatz von Fragebögen und Laborparametern potentiell erklärt werden?

2 Material und Methoden

2.1 Systematische Literaturrecherche

In Vorbereitung auf die Studie wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation von Ursachen für Fatigue bei Patienten mit SLE durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte in der PubMed Datenbank, die Zugriff auf die MEDLINE-Bibliothek, sowie wissenschaftliche Zeitschriften und Bücher ermöglicht. Ein spezielles Zeitfenster wurde nicht gewählt, um ein möglichst umfangreiches Ergebnis zu erhalten. Die eingegebenen Suchbegriffe waren „FatigueANDLupus“ und „FatigueANDSLE“. Beachtet wurden Reviews, Studienergebnisse und Abstracts. Die Recherche wurde im Verlauf nach dem Schneeballsystem erweitert. Nicht nur der Zusammenhang zur Fatigue bei SLE Patienten wurde in den einzelnen Publikationen berücksichtigt. Ebenso wichtig war die Beschreibung des eingesetzten Messinstrumentes, sodass Arbeiten ohne eindeutige Methodik nicht berücksichtigt wurden.

Die identifizierten Ursachen und Literaturquelle sind in Tabelle 1 aufgelistet:

Ursache von Fatigue bei SLE Patienten	Literatur
Krankheitsaktivität	Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. <i>Lupus</i> 2000; 9: 101-9. Tayer WG, Nicassio PM, Weisman MH, Schuman C, Daly J. Disease status predicts fatigue in systemic lupus erythematosus. <i>J Rheumatol</i> 2001; 28: 1999-2007 http://www.jrheum.org/content/28/9/1999 .
Schlafstörungen	Mckinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 1995; 38: 826-34 https://doi.org/10.1002/art.1780380617
Depression	Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. <i>J</i>

	<p>Rheumatol 2005; 32: 1699-1705 http://www.jrheum.org/content/32/9/1699.</p> <p>Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, Sampedro M, Padilla PA, Brey RL. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2010; 37: 2032-38, https://doi.org/10.3899/jrheum.091366.</p>
mangelnde körperliche Betätigung	<p>Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D’Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial of exercise. Rheumatology 2003; 42: 1050–54 https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg289.</p> <p>Tench CM, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D’Cruz DP. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002; 29: 474-481 http://www.jrheum.org/content/29/3/474</p>
Krankheitsverarbeitung	<p>Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. J Rheumatol 2002; 29: 482-6 http://www.jrheum.org/content/29/3/482.</p>
Vitamin D Mangel	<p>Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health “, Mayo Clinic Proceedings 2006; 81: 353-73</p> <p>Hassanalilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. Autoimmunity Highlights (2018) 9:1</p> <p>McCarty DE, Reddy A, Keigley Q, Kim PY, Marino AA. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. J Clin Sleep Med 2012; 8: 693-697.</p> <p>Gado KH, Gado TH, Samie RMA, Khalil NM, Emam SL, Fouad HH. Clinical significance of vitamin D deficiency and receptor gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. The Egyptian</p>

Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche; aufgeführt sind die Ursachen und passende Literaturstellen

2.2 Studiendesign

Initial wurde das Vorliegen der genannten Ursachen von Fatigue in einer retrospektiven Querschnittsstudie überprüft. Dabei wurde auf die bereits vorliegenden Datensätze aus der klinischen Routineversorgung zurückgegriffen.

Im Anschluss wurde eine prospektiv angelegte Querschnittsstudie durchgeführt. Zu den identifizierten Ursachen aus der Literaturrecherche wurden passende Messinstrumente gewählt und so ein Fragebogenset zusammengestellt, das die Patienten zuhause ausfüllen und zurückschicken konnten. Ergänzend wurde die routinemäßig stattfindende Blutentnahme um Vitamin D und TSH ergänzt.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Ambulanz und Kerndokumentation

Die rheumatologische Ambulanz des Universitätsklinikums in Düsseldorf stellt als tertiäres Versorgungssystem die überregionale Versorgung von Patienten mit SLE sicher. Die fachärztliche Betreuung eines Patienten erfolgt kontinuierlich durch denselben Arzt. Die klinische Versorgung der Patienten wird regelhaft, in standardisierter Form im Klinikinformationssystem (KIS) (Documed.rh) über validierte Fragebögen dokumentiert, die die ärztliche Einschätzung abfragen oder „patient-reported outcomes“ (PROs) erfassen. In der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums in Düsseldorf werden alle Patienten unmittelbar vor ihrem Termin von einem medizinischen Dokumentar der Klinik zum aktuellen Gesundheitsstatus befragt. Diese Befragung findet durchschnittlich einmal pro Quartal statt und dokumentiert Aspekte im Zusammenhang mit der jeweiligen Erkrankung (siehe Tabelle 2), aber auch allgemeine Angaben wie Körpergröße und Gewicht, durchschnittliche sportliche Betätigung pro Woche oder die aktuelle berufliche Situation. Dabei handelt es sich zu einem großen Teil um Angaben, die auch für die Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) genutzt wird.

In den Stammdaten der Patienten finden sich Informationen zum Geburtsdatum, Geschlecht und Ethnizität. Ferner werden Diagnosen per ICD-Code, Erstdiagnosedatum, behandelnder Arzt, Anzahl und Art der Komorbiditäten, Basismedikation mit Dosierung und Glukokortikoid Einnahme (Dauer, Dosierung) dokumentiert.

▪ Schmerzen in den letzten 7 Tagen	Numerische Skala von 0 (gar keine) bis 10 (sehr starke)
▪ Müdigkeit in den letzten 7 Tagen	
▪ Schlafstörungen in den letzten 4 Wochen	
▪ Körperliches Wohlbefinden in der letzten Woche	Numerische Skala von 0 (sehr gut) bis 10 (sehr schlecht)
▪ Psychisches Wohlbefinden in der letzten Woche	
▪ Vorliegen von Morgensteifigkeit	Ja / Nein
▪ Durchschnittliche Dauer der Morgensteifigkeit	Angabe in Minuten
▪ Sportliche Aktivität	1: Regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche 2: Regelmäßig, 2-4 Stunden in der Woche 3: Regelmäßig, 1-2 Stunden in der Woche 4: Weniger als 1 Stunde in der Woche 5: keine sportliche Betätigung

Tabelle 2: Für die Fragestellung relevante Patienteninformationen der Kerndokumentation mit jeweiliger Antwortskalierung

Die gesammelten Daten werden in das Klinik-eigene Patientendokumentationssystem KIS, Documed.rh, von einem medizinischen Dokumentar eingetragen. Die Teilnahme der Patienten ist freiwillig. Sobald sie sich erstmalig in der rheumatologischen Ambulanz als Patienten vorstellen, erhalten sie eine Einwilligungserklärung über die Erfassung dieser Kerndokumentationsdaten. Hiermit stimmen Sie der anonymisierten wissenschaftlichen Auswertung durch die Poliklinik für Rheumatologie zu. Zu jedem Zeitpunkt ist ein Widerruf dieser Einwilligung möglich. Die

Patienten können zu jedem Termin in der rheumatologischen Ambulanz das Gespräch mit dem medizinischen Dokumentar ohne Angabe von Gründen ablehnen.

Von ärztlicher Seite wird bei jedem Patientenbesuch die aktuelle Krankheitsaktivität (numerische Skala von 0 - inaktiv bis 10 - hoch aktiv) bestimmt. Es wird beurteilt, ob der Patient sich aktuell in dem Zustand befindet, der vom Arzt angestrebt wurde, ob der Patient einen derzeitigen Schub erleidet, ob sich der Patient in Remission befindet und ob die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogredienz eskaliert werden soll. Die einzelnen Fragen und Antwortmöglichkeiten sind in Tabelle 3 dargestellt:

Wie beurteilen Sie die aktuelle Krankheitsaktivität?	Numerische Skala von 0 (inaktiv) bis 10 (hoch aktiv)
Ist der Patient im Hinblick auf seine rheumatische Erkrankung aktuell in dem Zustand, den Sie anstreben?	Nein Vollständig Teilweise
Befindet sich der Patient aktuell in einem Schub der Erkrankung?	Nein Ja
Müssen Sie aufgrund der Krankheitsprogredienz die Therapie eskalieren?	Nein Ja
Befindet sich dieser Patient aktuell in Remission?	Nein Ja

Tabelle 3: Für die Fragestellung relevante Aspekte der ärztlichen Einschätzung der aktuellen

2.3.2 Messinstrumente

2.3.2.1 *Fatigue Severity Scale*

Für die Erfassung von Fatigue bei SLE Patienten wird standardmäßig die Fatigue Severity Scale (FSS) eingesetzt, die mit insgesamt 9 Fragen und einer jeweiligen Skalierung von 1 bis 7 die Schwere der erlebten Fatigue im Patientenalltag abfragt. Der FSS wurde 1989 entwickelt und seither in Großbritannien, den USA, Australien, Neuseeland, Kanada, Spanien, Mexiko, Brasilien, Taiwan, Frankreich, Schweiz und Deutschland eingesetzt⁷³. Die Validierung in

deutscher Sprache erfolgte 2007 in einer Kohortenstudie⁷³. Bei diesem Messinstrument geht es um den Einfluss von Fatigue (im FSS als Erschöpfung bezeichnet) auf die unterschiedlichen Bereiche des täglichen Lebens. Die einzelnen Items sind in Tabelle 4 aufgeführt. Im Anschluss an die Beantwortung der Fragen wird die erreichte Punktzahl (Summe der Einzelscores) durch die Anzahl der Fragen geteilt und so der FSS Score ermittelt. Ab einem FSS Score von 4 Punkten und mehr spricht man von einem pathologischen Ergebnis und dem Vorhandensein von Fatigue¹. Aufgrund der Empfehlung des “Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue“, setzten wir den FSS als Messinstrument für Fatigue ein. Aufgrund der psychometrischen Eigenschaften, der langjährigen Erfahrung und der erfolgreichen Validierung in mehreren Sprachen wird er allgemein empfohlen¹. Neben der FSS stehen weitere Instrumente zur Erhebung von Fatigue zur Verfügung (visuelle Analogskala, multidimensional fatigue inventory (MFI), piper fatigue scale (PFS), mental fatigue Scale (MFS) u.a.)¹³. Der FACIT-Fatigue Fragebogen wurde für verschiedenste chronische Erkrankungen validiert und kommt auch beim SLE häufig zum Einsatz⁴⁰.

Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin
Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung
Ich bin schnell erschöpft
Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit
Die Erschöpfung verursacht Probleme für mich
Meine Erschöpfung behindert meine körperliche Betätigung
Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten
Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden
Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben

Tabelle 4: Items des FSS

Einschlusskriterien für beide in dieser Arbeit zusammengefassten Studien waren die gesicherte Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses, die von einem Facharzt für Rheumatologie

gestellt und anhand der überarbeiteten ACR-Kriterien (1987 und 1997)³⁵ klassifiziert wurde.

Daneben musste ein für die Analysen verwertbarer Datensatz zur Verfügung stehen.

2.3.2.2 *Methodik der retrospektiven Studie*

2.3.2.2.1 Krankheitsaktivität und –schaden

2.3.2.2.1.1 Systemic Lupus Activity Questionnaire

In den Jahren 2014 bis 2015 wurden insgesamt 647 Datensätze gesammelt, davon waren 332 vollständig zur Baselineuntersuchung erhoben worden. Die Patientendaten (siehe Tabelle 17 im Ergebnisteil) stammen von 297 Frauen und 35 Männern, die im Mittel 44,1 Jahre alt waren (Median 42,7 Jahre).

Für die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten wird der SLAQ eingesetzt. Dieser Fragebogen wurde 2003 veröffentlicht und anhand des etablierten SLAM entwickelt³⁹. Die Validierung in der deutschen Sprache erfolgte 2015¹¹. Der SLAQ wird, im Gegensatz zum SLAM, der vom behandelnden Arzt erhoben wird, vom Patienten ausgefüllt und bezieht sich auf die vergangenen 3 Monate⁵⁶. Zunächst sollen die Patienten angeben, ob sie in diesem Zeitraum einen Schub erlitten haben und, wenn ja, ob dieser leicht, mittel oder schwer war. Im Anschluss daran werden typische Symptome der Erkrankung abgefragt, die in Tabelle 5 aufgeführt sind. Diese können bewertet werden als mild, moderat, schwer oder kein Problem. Die letzte Frage lässt die Krankheitsaktivität in den vergangenen 3 Monaten auf einer numerischen Analogskala von 0 (keine Aktivität) bis 10 (maximale Aktivität) einschätzen. Für die Auswertung werden Items thematisch zusammengefasst und je nach Antwort des Patienten unterschiedlich gewichtet. Die Ergebnisse können zwischen 0 und 44 Punkten variieren⁵⁶. Je mehr Punkte erzielt werden, umso höher ist die vom Patienten eingeschätzte Krankheitsaktivität⁵⁶.

Ungewollter Gewichtsverlust	Anhaltendes Taubheits- oder Kribbelgefühl in den Armen oder Beinen
Fatigue	Krampfanfälle
Fieber	Schlaganfall
Hautausschlag	Vergesslichkeit

Gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht	Gefühl der Depression
Haarausfall	Ungewöhnliche Kopfschmerzen
Geschwollene Lymphknoten	Muskelschmerzen
Kurzatmigkeit	Muskelschwäche
Brustschmerzen bei tiefer Inspiration	Schmerzen oder Steifigkeit in den Gelenken
Farbveränderung der Finger und/oder Zehen bei Kälte (Raynaud)	Geschwollene Gelenke
Bauchschmerzen	

Tabelle 5: Items des SLAQ; Bewertung in Punkten: kein Problem=0, mild=1, moderat=2, schwer=3;; Krankheitsaktivität (NRS) von 0 (keine Aktivität) bis 10 (maximale Aktivität) ⁵⁶

2.3.2.2.1.2 Systemic Lupus Activity Measure

Parallel zur Erhebung des SLAQ, der die Krankheitsaktivität und Symptome vom Patienten einschätzen lässt, wurde der SLAM vom behandelnden Arzt erhoben. Der SLAM wurde 1988 erstmals publiziert⁴³ und 1991 überarbeitet (SLAM-R)³. Die Auswahl der Items spiegelt die häufigen SLE-assoziierten Symptome wider, insbesondere auch Organsysteme¹⁵. Auf diesen Items basiert letztlich der SLAQ (siehe Tabelle 5). Zusätzlich erfasst der SLAM noch aktuelle Laborwerte. Maximal kann eine Punktzahl von 81 erreicht werden, ab 7 Punkten besteht eine klinische relevante Krankheitsaktivität, die die Therapieentscheidung beeinflussen sollte.

2.3.2.2.1.3 Brief Index of Lupus Damage

Der „Brief Index of Lupus Damage“ (BILD) Score wird von den Patienten ausgefüllt und fragt, analog zum „Systemic Lupus International Collaborating Clinics“ (SLICC) Damage Index (SDI), Schäden in unterschiedlichen Organsystemen ab, die nach Erkrankungsbeginn aufgetreten sind³⁰. Diese müssen nicht nur krankheitsbedingt sein, sondern können z.B. auch durch die Therapie oder Begleiterkrankungen entstanden sein³⁰. Ein einmal dokumentierter Schaden des Patienten ist per definitionem irreversibel und muss daher in allen zukünftigen Erhebungen auftreten. 2011 wurde der BILD anhand des bereits etablierten „Lupus Damage Index Questionnaire“ (LDIQ)

entwickelt und 2013 in der deutschen Sprache validiert^{76/12}. Ähnlich wie der SLICC werden auch beim BILD die Komplikationen nach Organsystem geordnet abgefragt siehe Tabelle 6. Er umfasst 28 Items, die mit 0 (nicht vorhanden) oder 1 (vorhanden) bewertet werden. Der maximale Score sind 33 Punkte (Nierenerkrankungen werden zum Teil dreifach gewertet), ein zunehmender Wert zeigt einen steigenden Schaden an.

Auge (Netzhautveränderungen, Katarakt)
ZNS (Psychose, Krampfleiden mit med. Therapie für mind. 6 Monate, Schlaganfall, mind. 2 Schlaganfälle in 6 Monaten, Lähmungen der Arme oder Beine)
Niere (Nierentransplantation, Dialyse für mind. 6 Monate)
Lunge (Lungenhochdruck, Lungenfibrose)
Herz (Herzbeutelentzündung, Angina pectoris, Herzinfarkt, mind. 2 Herzinfarkte in 6 Monaten, Bypass-Operation)
Gefäße (Teilamputation, Amputation, Thrombose oder Embolie)
Magen-Darm-Trakt (Bauchfellentzündung, Bauchoperation/en)
Bewegungsapparat (Gelenkdeformierung, Osteoporose, Knochennekrose, Osteomyelitis)
Haut (Hautvernarbungen, Hautgeschwür)
Diabetes
Maligne Erkrankungen (Krebserkrankung/en)
*Zusatzfrage Frauen: frühzeitige Wechseljahre (Alter 40+), regelmäßige Menstruation (Alter <40)

Tabelle 6: Organsysteme des BILD und SLIC/ACR-Damage-Index; Bewertung in Punkten: trifft nicht zu=0, trifft zu=1 (Ausnahme Niere: Nierentransplantation und Dialyse für mind. 6 Monate werden mit jeweils 3 Punkten bewertet)⁷⁶

2.3.2.2.1.4 Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index

Um das Vorhandensein von Krankheitsschäden im Zusammenhang mit der Erkrankung von ärztlicher Seite zu erfassen, wird routinemäßig der SLICC/ACR-Damage-Index (DI) erhoben. Im Jahr 1991 wurde er veröffentlicht und im Anschluss durch internationale Mitglieder der SLICC-Arbeitsgruppe in unterschiedlichen Patientenkollektiven und Nationen validiert²⁹. Er dient nicht

der Erhebung von Krankheitsschäden und damit auch zur Prognoseabschätzung, insbesondere im Hinblick auf das Outcome Mortalität⁵⁵. Mit diesem Messinstrument werden Organsysteme abgefragt, die häufig krankheitsbedingte Schäden aufweisen, welche den Domänen des BILD gleichen (siehe Tabelle 6). Wie beim BILD müssen die Schäden nach Krankheitsbeginn aufgetreten sein und für mindestens 6 Monate bestehen²⁹. Auch im SLICC/ACR-DI können einmal aufgetretene Schäden nicht aus der Dokumentation verschwinden. Insgesamt werden 31 Items abgefragt, 6 Items können jeweils maximal 2 Punkte erreichen, ein Item maximal 3 Punkte, darüber hinaus kann jeweils nur 1 Punkt pro Item vergeben werden (liegt Schaden vor oder nicht). So ergibt sich eine maximale Punktzahl von 46. Bei Diagnosestellung ist der SLICC/ACR-DI definitionsgemäß 0. Insbesondere ein frühzeitiger Krankheitsschaden, definiert als mindestens ein Punkt im SDI, erhöht das Mortalitätsrisiko in 10 Jahren deutlich gegenüber Patienten, die keinen frühen Krankheitsschaden aufweisen⁵⁵. Je mehr kumulativer Schaden über die Zeit dazu kommt, umso schlechter ist die Prognose im Hinblick auf die Mortalität¹⁰.

2.3.2.2.2 Domäne Lebensqualität und Funktionalität

2.3.2.2.2.1 Funktionsfragebogen Hannover

Um Funktionalität im Alltag abzufragen, wird in der KD der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) eingesetzt. Dieses Instrument wurde 1996 von Kohlmann et al. entwickelt und ist validiert in Patientengruppen, die an Rückenschmerzen leiden oder andere muskuloskelettale Einschränkungen durch ihre Erkrankung erfahren⁶⁰. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 12 Fragen und bezieht sich auf die vergangenen 7 Tage. Die abgefragten Funktionen sind in Tabelle 7 aufgelistet. Ob diese Aktivitäten durchgeführt werden können, wird von den Patienten mit „Ja“, „Ja mit Mühe“ oder „Nein nur mit fremder Hilfe“ beantwortet. Für die Auswertung wird die erreichte Punktzahl mit 100 multipliziert und durch die doppelte Anzahl der gültigen Antworten geteilt. So erhält man einen Prozentwert, der die Funktionskapazität der Patienten beschreibt. Eine Funktionskapazität von 80-100% entspricht der eines Gesunden, 70-80% steht für eine mäßige Funktionsbeeinträchtigung, 60-70% stellt einen auffälligen Befund dar und eine Funktionskapazität von weniger als 60% bedeutet, dass eine klinisch-relevante Funktionsbeeinträchtigung vorliegt⁶⁰.

Können Sie sich strecken, um z. B. ein Buch von einem hohen Schrank oder Regal zu holen?

Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z. B. vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 m weit tragen?

Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?

Können Sie sich bücken, um einen leichten Gegenstand (z. B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufzuheben?

Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?

Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?

Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z. B. in einer Warteschlange)?

Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?

Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?

Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z. B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?

Können Sie einen schweren Gegenstand (z. B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?

Können Sie 100 m schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus noch zu erreichen?

Tabelle 7: Items des Funktionsfragebogen Hannovers

2.3.2.2.2 EuroQol 5 Dimensions

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem EuroQol-5D-3L Bogen abgefragt. Dieser wurde 1990 publiziert und dient der Abfrage von Lebensqualität der Patienten zum aktuellen Zeitpunkt unabhängig von der zu Grunde liegenden Erkrankung⁷¹. 1998 wurde er in der deutschen Sprache validiert³³. Er wurde insgesamt in 170 Sprachen übersetzt und ist weltweit der am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität²². Dabei werden 5 Dimensionen in jeweils 3-stufiger Antwortmöglichkeit abgefragt. Zutreffende Aussagen aus jeder Gruppe werden vom Patienten angekreuzt. Die Gruppen beziehen sich auf Beweglichkeit/Mobilität, für sich selbst sorgen können, allgemeine Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien oder Freizeitaktivitäten) sowie Schmerzen/körperliche

Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Bei den Fragen zu Tätigkeiten entscheidet der Patient, ob er diese ohne Probleme, mit einigen Problemen oder gar nicht durchführen kann. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann im Anschluss an den Fragebogen als 5-stellige Nummer beschrieben werden, wobei 11111 bedeutet, dass in keiner Dimension Schwierigkeiten bei der Ausführung von alltäglichen Aufgaben bestehen, während 33333 bedeutet, dass keine alltägliche Aufgabe ohne große Probleme zu bewältigen ist²³. Insgesamt stehen 243 (3⁵) Antwortkombinationen zur Verfügung. Auf einer visuellen Skala von 0 (am schlechtesten) bis 100 (am besten) soll der Patient am Schluss seinen Gesundheitszustand markieren.

2.3.2.2.3 Labor

In der Regel erfolgen Blutentnahmen der Patienten bei jedem Termin. Je nach aktueller Situation werden standardmäßig Aktivitätsmarker der Erkrankung (ds-DNA-AK, Komplementfaktoren C3 und C4) sowie Entzündungsparameter (CRP, BSG), Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Lymphozyten, Hämoglobin), Nierenretentionswerte (Kreatinin), Vitamin-D-Spiegel und Schilddrüsenfunktion (TSH) überprüft. Basierend auf den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche wurden Vitamin D und Hämoglobin untersucht. Ergänzend betrachten wir krankheitstypische Laborwerte in der Analyse. Die jeweiligen Referenzbereiche sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Laborwert	Referenzbereich
CRP	< 0,5 mg/dl
Kreatinin	< 0,9 mg/dl (Frauen) < 1,2 mg/dl (Männer)
Hb	12,0 – 16,0 mg/dl (Frauen) 14,0 – 18,0 mg/dl (Männer)
TSH	0,27 – 4,20 µIU/ml
25-Hydroxy-Vitamin D	30 – 70 mg/dl
BSG	Bis zum 50. Lebensjahr:

3 – 15 mm/h (Männer)
 6 – 20 mm/h (Frauen)
 Ab dem 50. Lebensjahr:
 3 – 20 mm/h (Männer)
 6 – 30 mm/h (Frauen)

DNS-AK ELISA	< 80 U/ml
C3c	90 – 180 mg/dl
C4	10 – 40 mg/dl
Thrombozyten	150 – 400 x1000/ μ l
Leukozyten	4,0 – 11,0 x1000/ μ l
Lymphozyten	1,0 – 4,4 x1000/ μ l

Tabelle 8: Erfasste Laborwerte der Routineuntersuchung mit jeweiligem Referenzbereich aus dem Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf (ausgenommen BSG)

2.3.2.3 *Methodik der prospektiven Studie*

Im Zeitraum von Oktober 2016 bis März 2017 wurden 234 SLE Patienten (205 Frauen und 29 Männer, mittleres Alter 45,3 Jahre; median 43,6 Jahre) in der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik in Düsseldorf für eine erweiterte Fatigue-Studie rekrutiert (siehe Tabelle 29 im Ergebnisteil). Vor dem jeweiligen Ambulanztermin wurden die Patienten für die Studie aufgeklärt. Die Einschlusskriterien entsprachen denen der retrospektiven Studie und beinhalten eine gesicherte Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses (ACR-Kriterien 1982/1997)³⁵, Volljährigkeit, das Verständnis der deutschen Sprache in Schrift und Wort und ein Einverständnis zur Studienteilnahme. Da die Einschlusskriterien für beide Studienteile gleich waren, ergab sich die Möglichkeit das Patienten wiederholt eingeschlossen wurden und somit eine Verlaufsbeurteilung der Ergebnisse möglich wurde. Die Teilnehmer erhielten ein Fragebogenset samt frankiertem Rückumschlag, sodass die Fragebögen in Ruhe zu Hause ausgefüllt werden konnten und dann an die Poliklinik für Rheumatologie zurückgeschickt wurden.

Das Fragebogenset enthielt verschiedene validierte Messinstrumente, um mögliche Ursachen von Fatigue wie Schlafstörungen, Lebensqualität, Krankheitswahrnehmung und Verarbeitung,

Beeinträchtigungen durch die Krankheit, mangelnde körperliche Aktivität, eingeschränkter Gesundheitszustand, Depression und gesundheitliche Kontrollüberzeugung objektiviert abzufragen.

2.3.2.3.1 Krankheitsaktivität und Labor

2.3.2.3.1.1 Systemic Lupus Erythematoses Disease Activity Index

Zur Erhebung der Krankheitsaktivität wurde für den prospektiven Teil der Studie von ärztlicher Seite der SLEDAI genutzt. Dieser wurde 1992 entwickelt⁴. Dabei werden klinische Symptome abgefragt, die zum aktuellen Zeitpunkt oder in den vergangenen 10 Tagen bestanden. Die einzelnen Ausprägungen sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die Punktzahl ergibt sich anhand der Wichtung der einzelnen Domänen und rangiert je nach betroffenem Organsystem zwischen 1 und 8 Punkten. Das bedeutet, dass das Vorliegen einer Organbeteiligung, wie z.B. eine zentrale Nervenbeteiligung, mit 8 Punkten bewertet wird. Liegt sich nicht vor kriegt der Patient 0 Punkte. Die Punktevergabe erfolgt daher nach dem „liegt vor“ bzw. „liegt nicht vor“ Prinzip, Punktzahlen zwischen 0 und 8/4/2/1 Punkten (je nach Beteiligung) sind nicht möglich. Zum Schluss ergibt sich eine Summe aus den einzelnen Symptomen, die maximal 105 Punkte betragen kann. Je höher die Summe, desto ausgeprägter die Krankheitsaktivität.

Eine Modifikation dieses SLEDAI-Scores stellt der klinische SLEDAI (engl. cSLEDAI) dar, der sich lediglich auf klinisch präsentierte Symptome beschränkt und die serologischen Parameter ds-DNS-Ak und Komplementverbrauch (C3c, C4) ausspart⁷⁷. Die einzelnen Domänen sind die gleichen wie die des SLEDAI, lediglich reduziert sich die maximal erreichbare Punktzahl von 105 auf 101 Punkte.

Anfallsleiden	} } } } } } } }	Jeweils 8 Punkte
Psychose		
Organische Gehirnbeteiligung		
Visuelle Einschränkungen		
Zentrale Nervenbeteiligung		
Lupuskopfschmerz		
Zerebrovaskuläres Ereignis		
Vaskulitis		

Arthritis	}	Jeweils 4 Punkte
Myositis		
Harnzylinder		
Hämaturie		
Proteinurie		
Pyurie	}	Jeweils 2 Punkte
Neuer Hautausschlag		
Alopezie		
Mucosale Ulzera		
Pleuritis		
Perikarditis	}	Jeweils 1 Punkt
Erniedrigtes Komplement im Serum (*entfällt im klinischen SLEDAI)		
Erhöhte ds-DNS-Antikörper (*entfällt im klinischen SLEDAI)		
Fieber		
Thrombozytopenie		
Leukopenie		

Tabelle 9: Domänen des SLEDAI mit zugehörigen Punktwerten

Zusätzlich zu den Fragebögen wurde die laborchemische Routineuntersuchung um Parameter erweitert, die im Verdacht stehen, die Entstehung von Fatigue zu beeinflussen. Diese sind in der folgenden Tabelle 10 aufgeführt. Als pathologisch wurden Abweichungen der jeweiligen Referenzwerte in Zusammenschau mit dem klinischen Zustand des Patienten gewertet.

Laborwert	Referenzbereich
TSH	0,27 – 4,20 µIU/ml
25-Hydroxy-Vitamin D	30 – 70 mg/dl

Tabelle 10: Erfasste Laborwerte der erweiterten prospektiven Studie mit jeweiligem Referenzbereich aus dem Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf

2.3.2.3.2 Domäne Lebensqualität

2.3.2.3.2.1 Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe

Der „Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe“ (IMET) kommt seit 2007 zum Einsatz, wenn subjektive Beeinträchtigungen durch chronische Erkrankungen untersucht werden sollen¹⁶. Dabei basiert er auf gleicher Basis wie die „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF). Es werden 9 Domänen des täglichen Lebens abgefragt und vom Patienten auf einer Skala von 0 – ‚keine Beeinträchtigung‘ bis 10 – ‚keine Aktivität mehr möglich‘, beziehungsweise umgekehrt gepolt (Item 9) von 0 – ‚kann Belastungen ertragen‘ bis 10 – ‚kann Belastungen nicht ertragen‘ bewertet. Die abgefragten Domänen sind in der Tabelle 11 dargestellt. Es können sowohl die einzelnen Bereiche der Teilhabe als auch die gesamte Einschränkung durch die Erkrankung betrachtet werden. Für den Gesamteindruck werden nach Beantwortung der Fragen und der Umpolung von Item 9 die Ergebnisse der einzelnen Items addiert. Je höher die erreichte Punktzahl, umso größer ist die Beeinträchtigung durch die Erkrankung.

übliche Aktivitäten des täglichen Lebens
familiäre und häusliche Verpflichtungen
Erledigungen außerhalb des Hauses
tägliche Aufgaben und Verpflichtungen
Erholung und Freizeit
Soziale Aktivitäten
enge persönliche Beziehungen
Sexualleben
Stress und außergewöhnliche Belastungen

Tabelle 11: abgefragte Domänen des IMET

2.3.2.3.2.2 Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität fragt regelmäßige körperliche Betätigung standardisiert ab. Im Jahr 1999 wurde dieses Messinstrument validiert²⁷. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 14 Fragen zu verschiedenen Formen von Bewegung und dem körperlichen Zustand der Patienten. Hauptsächlich werden „Ja- oder Nein-Fragen“ verwendet, um Tätigkeiten abzufragen (Tabelle 12). Bei Beantwortung mit Ja wird je nach Frage nach der Dauer pro Woche (in Minuten) oder der jeweiligen Sportart (Freitext) gefragt. Die Einschätzung der Intensität der genannten Aktivitäten wird anhand des Ainsworths Compendium (Ainsworth et al. 1993) und deren Modifikationen aus den Jahren 2000 und 2011 vorgenommen. Dabei werden die einzelnen Aktivitäten mit den jeweiligen metabolischen Äquivalenten (engl. „Metabolic Equivalent of Task“ MET) multipliziert in der Formel $MET \times kg \text{ (Körpergewicht)} \times h/\text{Woche}$ und der körpergewichtsbezogene Energieumsatz/Woche errechnet²⁷. Ein MET entspricht einem Metabolisationsäquivalent in Ruhe, also einem Umsatz von 1 kcal/kg Körpergewicht/Stunde².

Sind Sie berufstätig?

Sind Sie regelmäßig zu Fuß unterwegs?

Besitzen Sie einen Garten?

Steigen Sie regelmäßig Treppen?

Sind Sie im vergangenen Monat zum Schwimmen gegangen

Haben Sie sich im letzten Monat sportlich betätigt?

Haben Sie im letzten Monat Tanzveranstaltungen besucht?

Waren Sie im letzten Monat kegeln?

Tabelle 12: Items des Freiburger Fragebogens zur körperlichen Aktivität

2.3.2.3.2.3 Short Form 36 Health Survey

Um die Lebensqualität der Patienten abzufragen wurde der SF-36v2® Health Survey (©1992, 2002, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric incorporated. All rights reserved; SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust; Free Academic Research Licensing

Program for Students, QM 034995) eingesetzt, der 1988 entwickelt⁶³ und 1992 von Brazier et al. an knapp 2000 Patienten validiert wurde⁵. Einige Items wurden im Anschluss neu formuliert und 1995 erfolgte die Validierung in deutscher Sprache⁷. Seither dient er der Evaluation des Gesundheitszustandes von Patienten weltweit. Im Gegensatz zum EuroQol werden mit dem SF-36 insgesamt 8 Dimensionen über 36 Items abgefragt. Damit lässt sich die Lebensqualität und eventuelle Einschränkungen differenzierter untersuchen und genauer verschiedenen Domänen zuordnen. Die verschiedenen Dimensionen sind in Tabelle 13 aufgeführt. Die 36 Items werden je nach Fragestellung auf fünf- oder dreistufigen Skalen mit wechselnden Polen beantwortet. Die Auswertung erfolgt Computer-basiert, da QualityMetric im Rahmen der Lizenz auch die passende Auswertungssoftware bereitstellt. Die Antworten werden zunächst rekodiert und im Anschluss wird ein Durchschnittswert für die einzelnen Dimensionen errechnet, der den Gesundheitszustand des Patienten beschreibt. Insgesamt können in jeder Dimension 100 Punkte erzielt werden, 0 Punkte stellen die größtmögliche Einschränkung durch die Erkrankung und 100 Punkte das Fehlen von krankheitsbedingten Einschränkungen dar. Die Berechnungen in der untersuchten Kohorte ziehen vorwiegend die Ergebnisse der PSK (psychische Summenskala) und der KSK (körperliche Summenskala) heran, die einen Vergleich zur Normpopulation zulassen und aus den Daten der einzelnen SF-36v2 Domänen berechnet werden. Damit lässt sich eine gute Beurteilung der von Patienten erlebten Einschränkungen durch ihre Erkrankung auf körperlicher und psychischer Ebene treffen.

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
Physische Gesundheit
Eingeschränkte physisch bedingte Rollenfunktion
Körperliche Schmerzen
Vitalität
Mentale Gesundheit
Eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion
Soziale Funktionsfähigkeit

Tabelle 13: Dimensionen des SF36v2

2.3.2.3.2.4 Pittsburgher Schlafqualitätsindex

Um das eventuelle Vorliegen von Schlafstörungen zu erfassen wurde der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) eingesetzt. Dieser Fragebogen wurde 1989 von Buysse et al. entwickelt und fragt über einen Zeitraum von 4 Wochen die Schlafqualität und das Auftreten von schlafstörenden Ereignissen ab⁸. Das Ergebnis ergibt sich aus der Addition der Antworten und rangiert zwischen 0 und 21 Punkten. Empirisch festgelegt wurde ein Cut-Off von 5 Punkten, der gute von schlechten Schläfern unterscheidet⁸. Der Test fragt 7 Dimensionen des Schlafes ab, die in Tabelle 14 dargestellt sind. Die zugehörigen Items können auf einer Skala von 0 bis 3 („in den letzten Wochen gar nicht“, „weniger als einmal pro Woche“, „einmal oder zweimal pro Woche“ und „dreimal oder häufiger pro Woche“) bewertet werden. Ergänzend werden bei einigen Fragen Zeitangaben zum Beispiel zu Einschlaf- und Aufstehzeit erhoben.

Schlafqualität (1 Frage)
Schlaflatenz (2 Fragen)
Schlafdauer (1 Frage)
Schlafeffizienz (wird aus 3 Fragen errechnet)
Schlafstörungen (9 Fragen)
Schlafmittelkonsum (1 Frage)
Tagesmüdigkeit (2 Fragen)

Tabelle 14: Dimensionen des Pittsburgher Schlafqualitätsindex

2.3.2.3.2.5 Allgemeine Depressionsskala

Die Allgemeine Depressionsskala (ADS) ist ein Messinstrument, welches das Auftreten von verschiedenen, typischen Symptomen der Depression in den vergangenen sieben Tagen abfragt. Es liegt in einer Kurz- (ADS-K, 15 Items) und Langform (ADS-L, 20 Items) vor. 1977 erschien die „Center for Epidemiological Studies Depression-Scale“ (CES-D) von Radloff und wurde 1993 von Hautzinger und Bailer in deutscher Sprache veröffentlicht⁴⁷. Insgesamt 20 Aussagen (s. Anhang) in Bezug auf das mögliche Vorliegen einer Depression werden mit „üb rhaupt nicht“

(weniger als ein Tag), „manchmal“ (ein bis zwei Tage lang), „öfter“ (drei bis vier Tage lang) oder „die ganze Zeit“ (fünf bis sieben Tage lang) bewertet. 16 dieser 20 Aussagen sind positiv ausgelegt, sodass eine hohe Bewertung für das Vorliegen einer depressiven Symptomatik besteht⁴¹. Die übrigen 4 Aussagen sind negativ ausgelegt und werden von Patienten mit depressiven Verstimmungen typischerweise niedrig bewertet⁴¹. Diese 4 Aussagen dienen als „Lüg nkriterium“, um Patienten mit Aggravierungstendenz zu erkennen. Insgesamt können maximal 60 Punkte erreicht werden. Bis zu 17 Punkten werden von gesunden Kontrollgruppen erreicht, so dass ab einer Punktzahl >17 von dem Vorliegen einer depressiven Symptomatik auszugehen ist. Ab einer Punktzahl von 23 Punkten und mehr spricht man von einer klinisch relevanten Depression⁴¹, auch wenn mit dem Fragen keine Diagnose gestellt werden kann.

Für die deutsche Auswertung wurde ein sogenanntes Lügenkriterium eingeführt, das Patienten überführen soll, die pauschal immer die schlechteste Antwortmöglichkeit auswählen. Um diese Patienten zu identifizieren wurde eine Formel aufgestellt, die sich aus der Summe der positiv gepolten Fragen (1-3, 5-7, 9-11, 13-15) minus der Summe der negativ gepolten Fragen (4,8,12,16), multipliziert mit 4, ergeben. Wenn durch diese Formel ein Ergebnis von < -28 Punkten erreicht wird, sollen die Ergebnisse kritisch angesehen werden.

2.3.2.3.3 Krankheitswahrnehmung und –verarbeitung

2.3.2.3.3.1 Essener Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung

Der Essener Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (EFK) wurde eingesetzt, um den Umgang und das Verständnis der Patienten mit ihrer Erkrankung abzufragen. Entwickelt wurde er im Jahr 2000 von Franke et al.²⁶. Basierend auf 9 Aspekten im Zusammenhang mit der Krankheitsverarbeitung werden jeweils 5 Fragen gestellt, die von den Patienten auf einer fünfstufigen Skala bewertet werden (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = ziemlich, 3 = stark, 4 = sehr stark). Die abgefragten Aspekte sind in der folgenden Tabelle 15 aufgeführt. Die Items zum jeweiligen Krankheitsbewältigungs-Aspekt werden im Anschluss addiert und durch die Anzahl der Items (5) geteilt, sodass sich separate Scores ergeben, die eine differenzierte Beurteilung der Krankheitsbewältigung erlauben. Die Fragen 19 und 33 müssen vor der Auswertung invertiert werden.

Handelndes, problemorientiertes Coping (5 Fragen)
Abstand und Selbstaufbau (5 Fragen)
Informationssuche und Erfahrungsaustausch (5 Fragen)
Bagatellisierung, Wunschdenken und Bedrohungsabwehr (5 Fragen)
Depressive Verarbeitung (5 Fragen)
Bereitschaft zur Annahme von Hilfe (5 Fragen)
Aktive Suche nach sozialer Einbindung (5 Fragen)
Vertrauen in die ärztliche Kunst (5 Fragen)
Erarbeiten eines inneren Haltes (5 Fragen)

Tabelle 15: Kategorien des EFK

2.3.2.3.3.2 Brief Illnes Perception Questionnaire

Ebenfalls interessant in diesem Zusammenhang ist die Frage, wie die Patienten ihre Krankheit wahrnehmen. Dazu wurde ein Fragebogen der Krankheitswahrnehmung (engl. „Brief Illness Perception Questionnaire“ BIPQ) eingesetzt. Er entstammt dem Jahr 2006¹⁶ und wurde seither in über 20 Sprachen, inklusive Deutsch übersetzt³¹. In insgesamt neun Fragen werden von den Patienten Aussagen auf einer Skala von 1 bis 10 bewertet. Die Themen der einzelnen Fragen sind in Tabelle 16 dargestellt. Zum Schluss sollen die Patienten noch angeben, welche ihrer Meinung nach den drei wichtigsten Ursachen ihrer Erkrankung sind. Insgesamt 3 Items sind gespiegelt, sodass die Auswertung der Antworten in umgekehrter Wichtung erfolgen muss. Dann kann im Anschluss ein Summenscore gebildet werden. Je höher dieser Summenscore, maximal 80 Punkte können erreicht werden, umso bedrohlicher wird die Erkrankung eingeschätzt. Die Antworten der Frage nach vermuteten Krankheitsursachen können kategorisiert anhand der Häufigkeit ausgewertet werden.

Beeinträchtigungen durch die Erkrankung	NRS 0 (überhaupt keine Beeinträchtigung) bis 10 (sehr starke Beeinträchtigung)
Erwartete Krankheitsdauer	NRS 0 (nur noch ganz kurz) bis 10 (für immer)

Eigene Kontrolle über die Erkrankung	NRS 0 (überhaupt keine Kontrolle) bis 10 (extreme Kontrolle)
Erwarteter Behandlungsnutzen	NRS 0 (überhaupt nicht) bis 10 (extrem hilfreich)
Beschwerdeempfinden	NRS 0 (überhaupt keine Beschwerden) bis 10 (viele starke Beschwerden)
Sorgenverhalten	NRS 0 (überhaupt keine Sorgen) bis 10 (extreme Sorgen)
Eigenes Krankheitsverständnis	NRS 0 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr klar)
Gefühlsmäßige Beeinträchtigung	NRS 0 (gefühlsmäßig überhaupt nicht betroffen) bis 10 (gefühlsmäßig extrem betroffen)

Tabelle 16: Items des Fragebogens zur Krankheitswahrnehmung (BIPQ)

2.3.2.3.3 Health Locus of Control

Gesundheitliche Kontrollüberzeugung (engl. „Health Locus of Control“ HLOC) kann, laut Literatur, ebenfalls die Entstehung und Wahrnehmung von Fatigue beeinflussen. Gesundheitliche Kontrollüberzeugung bedeutet, inwieweit die Patienten das Gefühl haben, ihre gesundheitlichen Ereignisse selbst beeinflussen zu können. Das zugehörige Messinstrument, das 1978 von Wallston et al. entwickelt⁷⁵ und von Lüschen et al. 1989 ins Deutsche übersetzt wurde, lässt den Patienten neun Aussagen (s. Anhang) auf einer fünf tufigen Skala von „stimme sehr zu“ bis „lehne sehr ab“ bewerten. Ziel dieser Befragung ist es, drei unterschiedliche Kontrollüberzeugungen zu unterscheiden: Zwei externe Einflüsse (mächtige Andere [in dieser Arbeit auf den Arzt spezifiziert], $HLOC_{\text{Arzt}}$ / „powerful-others“, Zufall, $HLOC_{\text{Zufall}}$ / „chance“) und ein internaler Einfluss (mächtiges Selbst, $HLOC_{\text{Selbst}}$ / „self-mastery“)⁷⁵. Inhaltlich fragen die einzelnen Items ab, wer für die Entstehung der Erkrankung und den Krankheitsverlauf verantwortlich ist: Der Arzt, das Schicksal/der Zufall oder der Patient. Für die Auswertung wird jeweils ein Summenscore für die einzelnen Überzeugungen gebildet, wobei höhere Werte für eine stärkere Überzeugung stehen.

2.3.2.3.3.4 DORIS-Kriterien

In Ergänzung zu der Analyse der ärztlichen Einschätzung, ob sich ein Patient in Remission befindet, wurden die aktuellen DORIS-Kriterien (Definitions of Remission in SLE)⁷⁴ für Remission bei Patienten mit SLE (Tabelle 17) auf das untersuchte Patientenkollektiv angewendet um den Zusammenhang, unabhängig von einer möglicherweise subjektiven Herangehensweise der behandelnden Ärzte bei der Remissionseinschätzung, nachzuweisen.

	Klinische Remission	Komplette Remission	Klinische Remission mit Therapie	Komplette Remission mit Therapie
Klinischer SLEDAI = 0	0	0	0	0
Prednisolon	0	0	≤5 mg/Tag	≤5 mg/Tag
Immunsuppressiva	Keine	Keine	Erlaubt	Erlaubt
Serologie negativ	Nein	Ja	Nein	Ja

Tabelle 17: DORIS-Kriterien modifiziert nach van Vollenhoven et al.; klinischer SLEDAI: SLEDAI ohne ds-DNA-Antikörper und Komplementfaktoren C3c/C4; Immunsuppressiva: inklusive Biologika, ausgenommen Antimalariamittel; Serologie: Nachweis von ds-DNA-Antikörpern und/oder Komplementverbrauch⁷⁴

2.4 Statistische Datenanalyse

In einem ersten Schritt wurden die Patientendaten aus den Kernerhebungen der Jahre 2014 und 2015 aus Documed.rh exportiert und in IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) importiert. Nachfolgend wurden umfangreiche Plausibilisierung und Validierungen, jederzeit reproduzierbar, durchgeführt. Fehler wurden, sofern möglich, nach Rücksprache mit den medizinischen Dokumentaren und der behandelnden Ärzte korrigiert. Nicht alle Variablen wurden in diesen Jahren bei allen Patienten vollständig erhoben.

Die statistische Analyse erfolgte im Anschluss mit dem Statistikprogramm R 3.1.2 (The R Project for Statistical Computing). Arithmetisches Mittel, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum wurden als deskriptive Kennwerte ermittelt, um die untersuchten Patientengruppen zu beschreiben. Als Outcome wurde ein FSS-Score von ≥ 4 Punkten definiert. In einer linearen Regressionsanalyse wurde überprüft, ob Fatigue (FSS-Score ≥ 4 Punkte) mit dem Vorliegen der einzelnen klinisch erhobenen Daten korreliert. Da davon auszugehen ist, dass die Entstehung von Fatigue multifaktoriellen Ursprungs ist, wurde im Anschluss eine multiple, schrittweise Regressionsanalyse durchgeführt, bei der nicht nur der Einfluss der einzelnen Variablen auf Fatigue, sondern auch die Beziehung der Variablen untereinander berücksichtigt wurde. Statistische Signifikanz wird mithilfe des p-Wertes $< 0,05$, zusätzlich die Odds Ratios und zugehörigem 95% Konfidenzintervall beschrieben. In der schrittweisen Regression beschreibt ein möglichst kleiner AIC-Wert das am besten erklärende Modell. Dafür wurden die Variablen mit höchsten Signifikanzen in den vorherigen Analysen verwendet. Mithilfe der schrittweisen Regressionsanalyse wurden die Variablen selektiert und ein Modell entwickelt, das den größten Einfluss auf das Vorhandensein von Fatigue hat. Mögliche Confounder im Zusammenhang unserer Fragestellung sind Alter und Geschlecht, wobei die Population der Männer SLE-typisch deutlich kleiner als die der Frauen ist. Für diese Confounder wurde in der multiplen Regressionsanalyse adjustiert.

2.5 Ethikvotum

Für den retrospektiven und den prospektiven Teil dieser Studie wurden zeitgerecht positive Ethikvoten eingeholt.

Für die retrospektive Datenverarbeitung enthält das zugehörige Ethikvotum vom 01.04.2016 das Aktenzeichen 5426 und den Titel „Retrospektive statistische Auswertung der in der Regelversorgung rheumatologischer Patienten erhobenen Daten zur Entwicklung einer Ursachendifferenzierung für die Entstehung von Fatigue bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses“.

Für die prospektive Datenerhebung und Datenverarbeitung enthält das zugehörige Ethikvotum vom 20.04.2016 das Aktenzeichen 5466R, die Registrierungs-ID 2016034998 und den Titel „Prospektive epidemiologische Studie zu Fatigue bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses“.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der retrospektiven Analyse von 2014/2015

3.1.1 Patientenkollektiv und Vollständigkeit

Insgesamt standen für die retrospektive Datenanalyse 647 Datensätze aus den Jahren 2014 und 2015 zur Verfügung. Um die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander zu gewährleisten, wurden die Datensätze auf die Baseline-Untersuchung beschränkt, also die erste Untersuchung im genannten Zeitraum. So blieben noch 332 Patientendaten übrig. Die demografischen Daten des retrospektiven Patientenkollektives sind in der Tabelle 17 dargestellt:

	FSS \geq4 (Fatigue)	FSS <4	Gesamt
Frauen	n=134	n=163	n=297
Männer	n=13	n=22	n=35
Krankheitsdauer (Jahre)	0 - 41 Mittelwert: 14,1	0 - 37 Mittelwert: 13,4	0 - 41 Mittelwert: 13,8
Krankheitsaktivität (SLAQ)	0 - 30,5 Mittelwert: 11,8	0 - 24 Mittelwert: 6,2	0 - 30,5 Mittelwert: 9,0
Alter (Jahre)	19 - 81 Mittelwert: 46,8	19 - 76 Mittelwert: 41,3	19 - 81 Mittelwert: 44,1

Tabelle 17: Demografische Daten des Patientenkollektivs von 2014 und 2015

In Tabelle 18 ist die Vollständigkeit der Datenerhebung dargestellt. Nicht alle Variablen wurden bei allen 332 Patienten erhoben. Besonders lückenhaft dokumentiert waren Komorbiditäten wie Depression und Fibromyalgie, TSH, Vitamin D und der SLICC Score zur Erfassung der Krankheitsschäden. Die Bestimmung von TSH und Vitamin D erfolgten bisher nur bei klinischem Verdacht auf pathologische Veränderungen, daher wurden sie nicht regelhaft bei allen Patienten bestimmt.

Variable	Messinstrument	Vollständigkeit
Krankheitsaktivität	SLAQ (Patient)	330/332
	SLAM (Arzt)	27/332
Körperliche Aktivität	FFBH	332/332
	Sport/Woche	331/332
Depression	Komorbidität	27/332
Fibromyalgie	Komorbidität	1/332
Schlafstörungen	Patienteneinschätzung	331/332
Krankheitsfolgeschäden	SLICC	29/332
	BILD	319/332
Schmerzen	Numerische Ratingskala (0-10)	324/332
Anämie	Hb-Wert	311/332
Vitamin-D-Mangel	25-Hydroxy-Vitamin D im Serum	58/332
Hypothyreose	TSH basal >4,2µIU/ml	104/332
Adipositas	BMI	332/332
Krankheitsdauer	Klinische Dokumentation	332/332
Alter	Klinische Dokumentation	332/332
Entzündungsparameter	CRP	222/332
	BSG	209/332
	Leukozyten	317/332
	Lymphozyten	277/332
	Thrombozyten	317/332
NSAR-Einnahme bei Bedarf regelmäßig	Klinische Dokumentation	70/332
		51/332
		19/332
ASS-Einnahme	Klinische Dokumentation	85/332
Geschlecht	Klinische Dokumentation	332/332
Körperliches Wohlbefinden	Klinische Dokumentation	331/332
Psychisches Wohlbefinden	Klinische Dokumentation	331/332

Derzeitiger Gesundheitszustand	Klinische Dokumentation	331/332
Einschränkung/Behinderung durch Erkrankung	HAQ	332/332
Fatigue	FSS	332/332
Glukokortikoide	Klinische Dokumentation	332/332
		204/332 (mit Glukokortikoiden), 128/332 (ohne Glukokortikoide)

Tabelle 18: Vollständigkeit der erhobenen Patienteninformationen, retrospektive Datenerhebung

3.1.2 Deskriptive Statistik

3.1.2.1 Krankheitsaktivität und –schaden

Insgesamt wurden in den Jahren 2014 und 2015 332 Patientendaten im Rahmen der Kernerhebung und Standarddokumentation erfasst. Von diesen Patienten waren 297 Frauen und 35 Männer^{19/20}. Das mittlere Alter der Frauen lag bei 43,3 Jahren und rangierte zwischen 19 und 81 Jahren^{19/20}. Bei den Männern lag das mittlere Alter bei 47,0 Jahren und rangierte von 23 bis 73 Jahren.

Die mittlere Krankheitsdauer des gesamten Patientenkollektivs betrug 13,7 Jahre. Bei den Frauen reichte die Spanne der Krankheitsdauer von 0 Jahren, entweder eine Erstdiagnose oder eine Krankheitsdauer unter 12 Monaten, bis maximal 41 Jahre bei einem Mittelwert von 13,7 Jahren^{19/20}. Bei den Männern reichte die Spanne ebenfalls von 0 Jahren bis maximal 29 Jahre bei einem Mittelwert von 13,6 Jahren.

In Tabelle 19 sind die Bereiche und Mittelwerte der einzelnen Variablen für das Patientenkollektiv von 2014/2015 unterteilt nach dem Fatigue-Status aufgeführt.

Variable	FSS ≥ 4 (Fatigue)		FSS < 4		Gesamt	
	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite
Krankheitsaktivität						
SLAQ	11,8	0 – 30,5	6,2	0 – 24,0	9,0	0 – 30,5
SLAM	7,2	1 – 14,0	5,1	0 – 15,0	6,2	0 – 15,0
NRS	3,8	0 – 10,0	1,6	0 – 10,0	2,7	0 – 10
Krankheitsschaden						
SLICC	0,7	0 – 7,0	1,1	0 – 7,0	0,9	0 – 7,0
BILD	2,0	0 – 14,0	1,0	0 – 14,0	1,5	0 – 14,0
Labor						
Hämoglobin	13,0	7,4 – 16,6	13,2	9,1 – 17,8	8,1	0 – 17,8
Leukozyten	6,2	1,6 – 14,0	6,1	0,9 – 13,8	6,2	0 – 14,0
Thrombozyten	244,0	47,0 – 533,0	249,9	67,0 – 939,0	247,0	0 – 939,0
CRP	0,6	0,1 – 3,2	0,5	0,1 – 5,1	0,6	0 – 5,1
BSG	33,6	4,0 – 102,0	29,3	2,0 – 92,0	31,5	0 – 102,0
C3c	91,3	39,0 – 157,0	91,6	46,0 – 162,0	91,5	0 – 162,0
C4	17,8	7,0 – 47,0	16,1	6,0 – 47,0	17,0	0 – 47,0
Vitamin D	27,7	7,0 – 62,0	22,7	6,0 – 53,0	25,2	0 – 62,0
TSH	1,6	0,0 – 4,1	1,6	0,4 – 5,0	1,6	0 – 5,0

Tabelle 19: Erhobene Variablen zur Krankheitsaktivität und -schaden mit Spannbreite und Mittelwert unterteilt nach Fatigue-Status

Es findet sich damit eine etwa doppelt so hohe Krankheitsaktivität, gemessen im SLAQ, in der Gruppe der Patienten mit Fatigue im Vergleich zu Patienten ohne Fatigue. Auch anhand der ärztlichen Einschätzung zur Krankheitsaktivität (SLAM) erreichen Patienten mit Fatigue höhere Ergebnisse.

Krankheitsschaden, gemessen durch die ärztliche Einschätzung im SDI, haben Patienten mit und ohne Fatigue in etwa gleich viel. Patienten mit Fatigue schätzen ihren Krankheitsschaden doppelt so hoch ein, wie Patienten ohne Fatigue (vgl. Ergebnisse des BILD).

Die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung zeigen kaum Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Fatigue. Patienten mit Fatigue weisen geringfügig höhere Vitamin D

Spiegel auf als Patienten ohne Fatigue. Die übrigen Marker für Entzündlichkeit erreichen in beiden Gruppen vergleichbare Ergebnisse.

In Abbildung 2 ist die Krankheitsdauer der in die Untersuchung eingeschlossenen Frauen aufgeführt. Da die untersuchte Population überwiegend weiblich ist (89,5%), wurde auf die Darstellung der Krankheitsdauer für männliche SLE Patienten an dieser Stelle verzichtet.

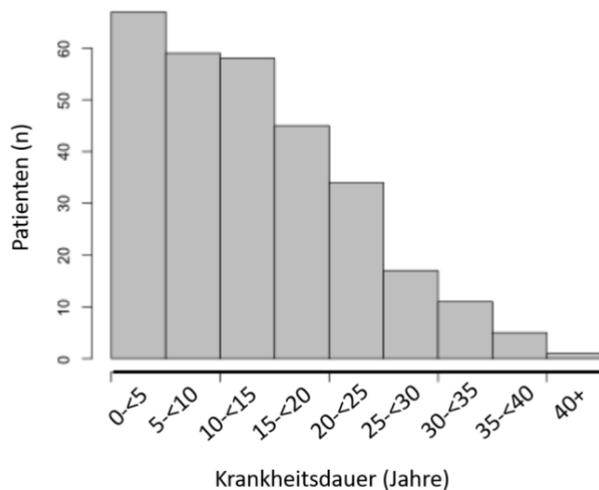


Abbildung 2: Krankheitsdauer der weiblichen SLE Patienten in Jahren, absolute Zahlen

Im Mittel erreichen die Patienten der retrospektiven Kohorte 3,75 Punkte im FSS. Dabei haben 44 % der Patienten einen FSS Score von vier und mehr Punkten erreicht und liegen damit im Bereich einer relevanten Fatigue Symptomatik. Die Ausprägung der Fatigue gemessen mit dem FSS Score ist in Abbildung 3 dargestellt.

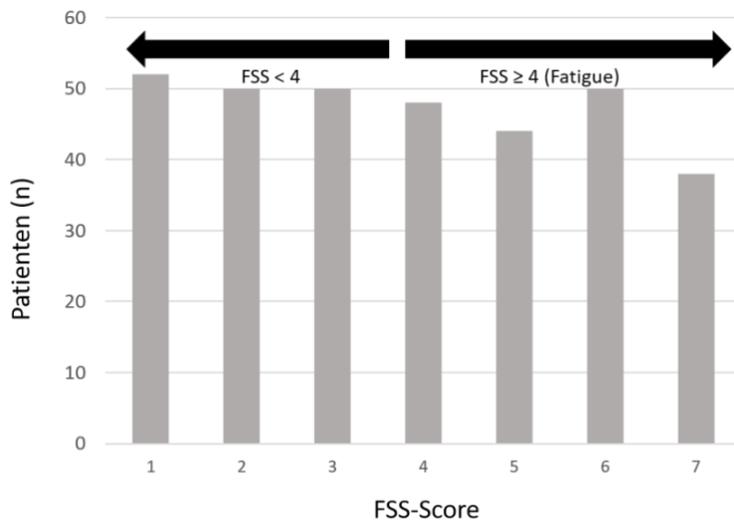


Abbildung 3: Verteilung der Ergebnisse des Fatigue Scores (FSS) aller SLE Patienten, absolute Zahlen

Die folgenden Tabellen 20, Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23 führen die Ergebnisse der ärztlichen Einschätzung hinsichtlich der Frage nach erreichter Remission, Soll-Zustand, aktuellem Schub und fraglicher Therapieeskalation auf.

Befindet sich der Pat. in Remission?	FSS ≥4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	86 (58,5)	68 (36,8)
Ja	41 (27,9)	99 (53,5)
Auswertbare Fälle	127 (86,4) /147	167 (90,3) /185

Tabelle 20: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob sich ein Patient aktuell in Remission befindet, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit

Befindet sich der Pat. im Soll-Zustand?	FSS ≥4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	13 (8,8)	12 (6,5)
Komplett	24 (16,3)	82 (44,3)
Teilweise	92 (62,6)	73 (39,5)
Auswertbare Fälle	129 (87,7) /147	167 (90,3) /185

Tabelle 11: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob sich ein Patient aktuell im Soll-Zustand befindet, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit; der Soll-Zustand ist nicht eindeutig definiert und wird von den behandelnden Ärzten individuell festgelegt

Die der Ergebnisse der ärztlichen Einschätzung zeigen, dass sich Patienten mit Fatigue deutlich seltener, laut Arzteinschätzung, in Remission befinden als Patienten ohne Fatigue. Wenn man diese Einschätzung mit dem SLAM als Aktivitätsmessinstrument vergleicht, erreichen Patienten mit Fatigue, die laut Arzt in Remission sind, einen geringeren SLAM (im Mittel 6,5 Punkte), als Patienten, die sich nicht in Remission befinden (im Mittel 7,2 Punkte). Bei Patienten ohne Fatigue ist der Unterschied in den SLAM-Ergebnissen deutlicher: Patienten in Remission erreichen im Mittel 2,8 Punkte, Patienten ohne Remission 9,6 Punkte. Passend dazu befinden sich Patienten mit Fatigue seltener komplett im ärztlich definierten Soll-Zustand als Patienten ohne Fatigue. Der Anteil der Patienten mit Fatigue, die sich teilweise im Soll-Zustand befinden, ist hingegen geringfügig größer.

In der Gruppe der Patienten mit Fatigue gibt es 6 Fälle, in denen laut ärztlicher Einschätzung ein akuter Schub vorliegt (Tabelle 22). Für diese Patienten lagen keine SLAM-Ergebnisse vor, sodass eine Plausibilisierung der Arzteinschätzung nicht möglich war. Bei 8 Patienten mit Fatigue musste die Therapie eskaliert werden (Tabelle 23). In der Gruppe der Patienten ohne Fatigue sind die Fallzahlen deutlich geringer.

Hat der Pat. einen akuten Schub?	FSS \geq4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	122 (83,0)	165 (89,2)
Ja	6 (4,1)	1 (0,5)
Auswertbare Fälle	128 (87,1) /147	166 (89,7) /185

Tabelle 22: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob der Patient aktuell einen Schub erleidet, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit

Muss die Therapie eskaliert werden?	FSS \geq4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	120 (81,6)	162 (87,6)
Ja	8 (5,4)	2 (1,1)
Auswertbare Fälle	128 (87,0) /147	164 (88,7) /185

Tabelle 23: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob die aktuelle Therapie eskaliert werden muss, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit; Die Glukokortikoid-Einnahme zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde ebenfalls erfasst. Dabei wurden die eingesetzten Präparate standardisiert in Prednisolon-Äquivalente umgerechnet, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Vergangene Einnahmen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses beendet waren,

wurden nicht zur Analyse herangezogen. Wenn mehrere Präparate kombiniert eingesetzt wurden, z.B. Prednisolon morgens und Lodotra® abends, wurden beide Dosierungen addiert

In Tabelle 24 ist die Verteilung der Dosierungen für die gesamte Kohorte aufgezeigt. In Abbildung 4 ist die Verteilung der eingesetzten Prednisolondosierungen bei Patienten mit und ohne Fatigue gegenübergestellt. Am häufigsten wurden Dosierungen bis 5 mg Prednisolonäquivalent eingesetzt (43% der Patienten).

Prednisolon-Dosis (mg/Tag)	Häufigkeit/Prozent
0,0	125 (37,7%)
0,5	1 (0,3%)
1,0	2 (0,6%)
1,25	1 (0,3%)
2,0	11 (3,3%)
2,5	21 (6,3%)
3,0	7 (2,1%)
3,75	2 (0,6%)
4,0	10 (3,0%)
5,0	94 (28,3%)
6,0	1 (0,3%)
7,0	2 (0,6%)
7,5	23 (6,9%)
8,0	1 (0,3%)
9,0	2 (0,6%)
10,0	13 (3,9%)
12,5	5 (1,5%)
15,0	4 (1,2%)
20,0	3 (0,9%)
30,0	3 (0,9%)
50,0	1 (0,3%)

Tabelle 24: Darstellung der eingesetzten Prednisolon-Dosis mit absoluten Zahlen und prozentualer Häufigkeit für die retrospektive Kohorte 2014/2015

In der folgenden Abbildung 4 sind die eingesetzten Prednisolon-Dosierungen für Patienten mit und ohne Fatigue im direkten Vergleich dargestellt. Die Patienten in der Fatigue Gruppe nehmen mehr Kortison ein.

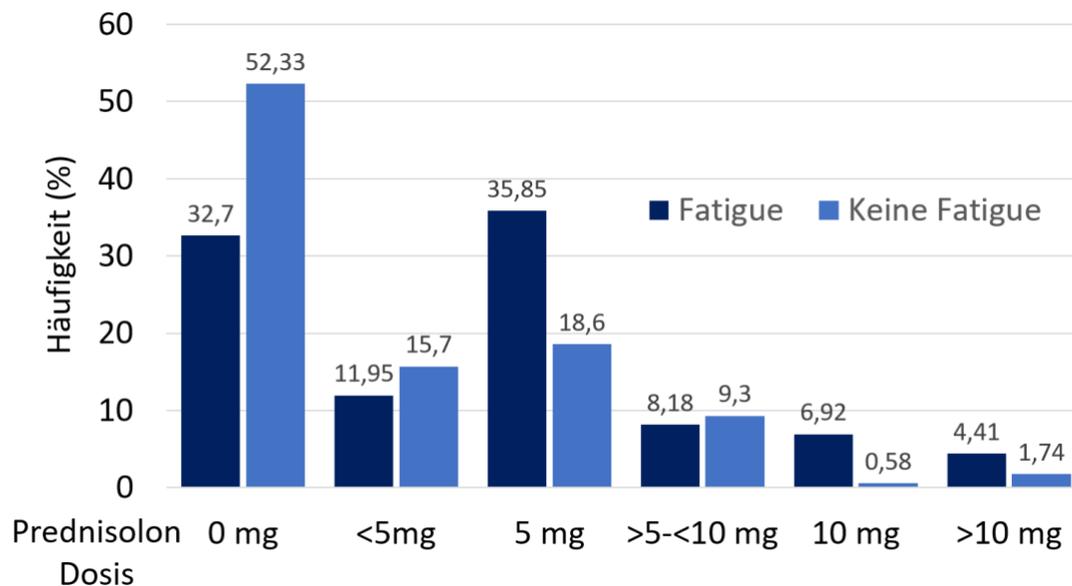


Abbildung 4: Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Fatigue in Bezug auf die Höhe der aktuell eingenommenen Prednisolondosis

3.1.2.2 *Lebensqualität und sportliche Aktivität*

Regelmäßige sportliche Aktivität findet sich in der Gruppe der Patienten mit Fatigue deutlich seltener als bei Patienten ohne Fatigue (Tabelle 25).

Treiben Sie Sport?	FSS \geq 4	FSS <4	Gesamt
Regelmäßig, mehr als 4 Std. pro Woche	4 (2,7%)	10 (5,4%)	14 (4,2%)
Regelmäßig, 2-4 Std. pro Woche	15 (10,3%)	27 (14,7%)	42 (12,7%)
Regelmäßig, 1-2 Std. pro Woche	15 (10,3%)	36 (19,6%)	51 (15,5%)
Weniger als 1 Std. pro Woche	19 (13,0%)	25 (13,6%)	44 (13,3%)
Kein Sport	93 (63,7%)	86 (46,7%)	179 (54,2%)
	n =146/332	n =184/332	n =330/332

Tabelle 25: Ergebnis der Patientenbefragung nach durchschnittlicher sportlicher Betätigung/Woche

In der folgenden Tabelle 26, sind die Ergebnisse der Messinstrumente zu Lebensqualität, sowie der Komorbidität Adipositas (gemessen am BMI) dargestellt.

Variable	FSS \geq 4 (Fatigue)		FSS < 4		Gesamt	
	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite
Lebensqualität						
FFbH	73,9	2,8 – 100,0	91,4	8,3 – 100,0	82,7	2,8 – 100,0
HAQ	1,1	0,4 – 3,1	0,6	0,46 – 2,9	0,9	0,4 – 3,1
EuroSum	Ent.	11111-32321	Ent.	11111-22221	Ent.	11111-32321
Schmerzen	4,0	0 – 10	1,7	0 – 10	2,9	0 – 10
Phys. Wohlbefinden	5,0	0 – 10	2,5	0 – 9	3,8	0 – 10
Psych. Wohlbefinden	4,3	0 – 10	2,0	0 – 10	3,2	0 – 10
Gesundheitszustand	4,6	0 – 10	2,4	0 – 8	3,5	0 – 10
Schlafstörungen	4,3	0 – 10	1,8	0 – 10	3,1	0 – 10
Komorbiditäten						
BMI	26,0	15,6 – 49,4	24,9	16,0 – 43,6	25,5	15,6 – 49,4

Tabelle 26: Ergebnisse der Variablen zu Lebensqualität und Komorbiditäten mit Mittelwert und Spannbreite

Patienten mit Fatigue haben eine deutlich eingeschränkere Funktionalität im Alltag, gemessen im HAQ und FFbH im Vergleich mit Patienten ohne Fatigue. Patienten mit Fatigue berichten

über mehr Schmerzen, reduziertes körperliches und psychisches Wohlbefinden, einen schlechteren Gesundheitszustand sowie mehr Schlafstörungen.

Der BMI ist in bei Patienten mit und ohne Fatigue in etwa vergleichbar.

3.1.3 Lineare Regressionsanalyse

3.1.3.1 Krankheitsaktivität und –schaden

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse mit p-Wert, Odds-Ratio und zugehörigem 95% Konfidenzintervall angegeben. Für die Regressionsanalyse wurden die Variablen aus der Patientenbefragung, Arztbefragung, der Krankenakte (demographische Daten) und der laborchemischen Ergebnisse genutzt. Das Outcome (die abhängige Variable) war ein pathologisches Ergebnis des FSS-Scores im Vergleich zu einem unauffälligen.

Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Krankheitsaktivität			
Remission	0,3	0,20 – 0,53	< 0,0001
Sollzustand erreicht	1,2	0,84-1,77	0,297
Therapieeskalation	5,4	1,12 – 25,88	< 0,05
Krankheitsschub	8,1	0,96 – 68,28	<0,1
SLAM	1,2	0,93 – 1,44	0,185
SLAQ	1,1	1,06 – 1,22	< 0,0001
Krankheitsschaden			
SLICC	0,8	0,48 – 1,39	0,466
BILD	1,2	1,06-1,40	< 0,01
Alter (Jahr)	1,03	1,01 – 1,05	< 0,001
Krankheitsdauer	1,0	0,99 – 1,03	0,458
Glukokortikoide	1,0	0,97 – 1,09	0,286
Geschlecht			
Männlich	0,7	0,32 – 1,55	0,376

Weiblich	1,4	0,65 – 3,14	0,376
Labor			
<u>Hämoglobin:</u>			
Frauen <12,0 mg/dl	0,8	0,49-1,31	0,374
Männer <14,0 mg/dl	2,3	0,85-6,22	0,100
<u>Kreatinin:</u>			
Frauen >0,9 mg/dl	1,3	0,88-2,06	0,165
Männer >1,2 mg/dl	1,0	0,35-2,86	0,994
<u>BSG:</u>			
Frauen >50 Jahre*	1,2	0,50-3,00	0,660
Frauen <50 Jahre*	0,6	0,36-1,05	0,075
Männer >50 Jahre*	0,2	0,02-2,22	0,196
Männer <50 Jahre*	8,2	1,89-35,83	0,005
Vitamin D <30mg/dl	1,4	0,77-2,54	0,277
CRP >0,5 mg/dl	1,5	0,99-2,36	0,056
Thrombopenie <150.0000/µl	0,6	0,25-1,37	0,220
Thrombozytose >400.0000/µl	0,5	0,18-1,58	0,255
Leukozytose >11.000/µl	1,5	0,48-4,98	0,464
Leukopenie <4.000/µl	0,9	0,53-1,58	0,743
TSH >4,20 µIU/ml	1,1	0,07-17,55	0,952
DNS-Ak ELISA >80 U/ml	2,3	0,87-6,25	0,999
C3c <90 mg/dl	0,8	0,55-1,14	0,213
C4 <10 mg/dl	0,7	0,21-2,29	0,339

Tabelle 2: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zu den Variablen der Krankheitsaktivität und -schaden; * Normwerte BSG: Bis zum 50. Lebensjahr: 3 – 15 mm/h (Männer), 6 – 20 mm/h (Frauen), ab dem 50. Lebensjahr: 3 – 20 mm/h (Männer), 6 – 30 mm/h (Frauen)

Anhand der demographischen Daten wird deutlich, dass das Alter signifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue assoziiert ist (p-Wert <0,001)^{19/20}. Je älter die Patienten in der Kohorte waren, desto höher war ihr Risiko, einen FSS Score von mindestens 4 Punkten zu erreichen. Abbildung 5 zeigt, wie sich zunehmendes Alter und Ergebnis im FSS-Score verhalten.

Patientenseitig gemessener Krankheitsschaden (BILD) korreliert ebenfalls signifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue. Im Gegensatz dazu erreicht der ärztlich-eingeschätzte Krankheitsschaden (SLICC) keine Signifikanz für Fatigue.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Fatigue.

Das Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Fatigue, jedoch scheint sich das männliche Geschlecht tendenziell protektiv auf das Vorhandensein von Fatigue auszuwirken.

Patienten ohne Fatigue werden durch den Arzt häufiger als „in Remission“ eingeschätzt als Patienten mit Fatigue- Dieses Ergebnis ist signifikant. Die Notwendigkeit für eine Therapieeskalation verpasst knapp das Signifikanzniveau für das Vorhandensein von Fatigue.

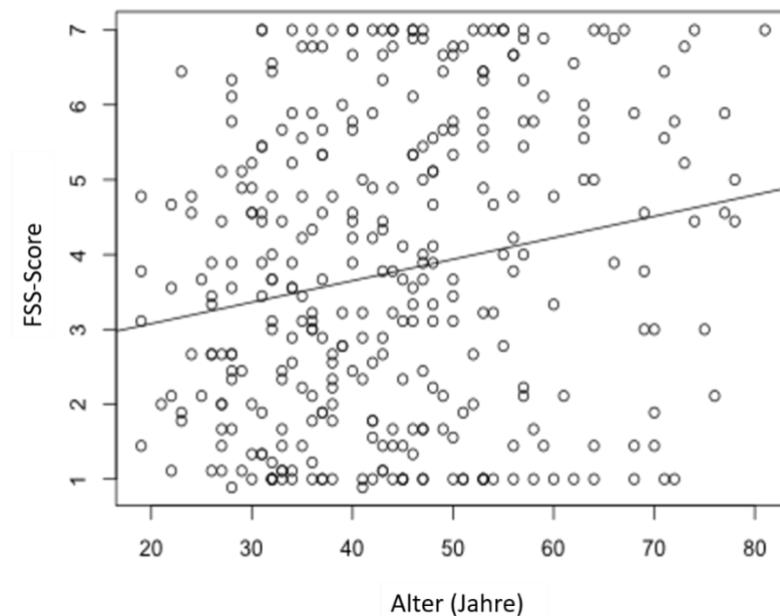


Abbildung 5: FSS-Score-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, absolute Zahlen. Odds Ratio 1,0 (1,01-1,05), $p < 0,001$

Die Einnahme von Glukokortikoiden beeinflusst das Vorhandensein von Fatigue in unserer Kohorte nicht signifikant.

3.1.3.2 Lebensqualität

Reduzierte Lebensqualität korreliert hochsignifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue gemessen anhand aller 5 Qualitäten, die im EuroQol abgebildet werden. Gleiches gilt für einen reduzierten Gesundheitszustand, Schmerzen, reduzierte Funktionalität im Alltag, Schlafstörungen, gesteigerte Krankheitsaktivität aus Patientensicht sowie reduziertes psychisches und körperliches Wohlbefinden^{19/20}.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse aus der linearen Regressionsanalyse ableiten, dass Patienten, die sich hinsichtlich ihres eigenen Gesundheitszustandes schlechter einschätzen, signifikant mehr Fatigue angeben. Umgekehrt kann auch postuliert werden, dass Patienten mit mehr Fatigue ihren Gesundheitszustand signifikant schlechter einschätzen als Patienten ohne Fatigue.

Geringe sportliche Betätigung und Fatigue sind ebenfalls signifikant miteinander assoziiert^{19/20}. Unklar bleibt, ob wenig sportliche Betätigung zu mehr Fatigue führt, oder Patienten mit mehr Fatigue sich weniger sportlich betätigen.

Die einzelnen Ergebnisse für Variablen zu Lebensqualität sind in Tabelle 27 dargestellt:

Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Lebensqualität			
FFbH	0,9	0,94 – 0,97	< 0,0001
Derzeitiger Gesundheitszustand	1,7	1,51 – 1,97	< 0,0001
Schmerzen	1,4	1,26 – 1,51	< 0,0001
Sport	1,3	1,11 – 1,59	< 0,01
EuroQoL:			
Beweglichkeit/Mobilität	4,8	3,00-7,75	<0,0001
Für sich selber sorgen	6,1	2,80-13.38	<0,0001
Allg. Tätigkeiten	6,8	3,96-11,60	<0,0001

Schmerzen/körperl. Beschwerden	3,8	1,52-5,83	<0,0001
Angst/Niedergeschlagenheit	6,7	3,92-11,40	<0,0001
Psychisches Wohlbefinden	1,5	1,36 – 1,70	< 0,0001
Körperliches Wohlbefinden	1,60	1,42 – 1,79	< 0,0001
Schlafstörungen	1,3	1,20 – 1,40	< 0,0001
Komorbidität			
BMI	2,0	1,55 – 2,58	< 0,1

Tabelle 27: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zu den Variablen zu Lebensqualität

Ein erhöhter BMI korreliert nicht signifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue in unserer Kohorte.

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass Fatigue und die reduzierte Lebensqualität der Betroffenen hoch signifikant miteinander korrelieren.

3.1.4 Schrittweise Regressionsanalyse

Ziel dieser Analyse war es, herauszufinden, welche Variablen das Vorhandensein von Fatigue in unserem Patientenkollektiv am besten erklären. Zunächst wurden alle statistisch signifikanten Variablen für das Modell genutzt, in unserem Fall ergab das für Schlafstörungen, Alter, SLAQ-Ergebnis, sportliche Betätigung, körperliches und psychisches Wohlbefinden, FFbH-Ergebnis, Krankheitsaktivität, HAQ-Ergebnisse, derzeitigen Gesundheitszustand, Remission, Sollzustand und Schmerzen einen AIC von 159,21. Daraufhin wurden Modelle aus verschiedenen Variablen zusammengesetzt und miteinander verglichen. Variablen, die einen vergleichbar kleinen Einfluss auf Fatigue haben (gemessen an einem großen AIC-Wert) wurden ausgeschlossen und ein neuer AIC-Wert berechnet. Das endgültige Modell erreicht mit unseren Variablen einen AIC von 150,67. Die Variablen, mit einer positiven Assoziation zu einem FSS-Score von mindestens 4 Punkten sind demnach der SLAQ-Score, das körperliche und psychische Wohlbefinden (NRS der Kerndokumentation), der FFbH-Score, die Schmerzen in den vergangenen 7 Tagen und der erreichte Sollzustand (Einschätzung des Arztes, dass der Patient den gewünschten Sollzustand erreicht hat). Die jeweiligen Koeffizienten sind in Tabelle 28 aufgeführt. Anhand dieser

Koeffizienten lässt sich ableiten, dass ein Punkt im SLAQ das Ergebnis im FSS um 0,091 Punkte erhöht.

Variable	Koeffizienten
SLAQ	0,091
Reduziertes körperliches Wohlbefinden	0,190
Reduziertes psychisches Wohlbefinden	0,086
FFBH	-0,011
Schmerzen letzte 7 Tage	0,077
Sollzustand komplett erreicht	0,458

Tabelle 28: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse

3.2 Ergebnisse der prospektiven Analyse von 2016/2017

3.2.1 Patientenkollektiv und Vollständigkeit

Die prospektive Patientenbefragung fand in einem Zeitraum von 15 Monaten statt. Das Studienkollektiv bestand aus 270 Patienten. Davon wurden 3 Patienten vorab ausgeschlossen, da sie der deutschen Sprache nicht mächtig waren und ihre Zustimmung nicht geben konnten. Weitere 7 Patienten wollten nicht an der Studie teilnehmen und von 26 Patienten fehlten zum Rekrutierungsende die Fragebögen. Ein nachträgliches Ausfüllen der Fragebögen war nicht möglich, da die Angaben in den Fragebögen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit den Laboruntersuchungen am Vorstellungstag in der rheumatologischen Ambulanz stehen sollten. Für die prospektive Datenanalyse standen so 234 Datensätze zur Verfügung. Die Charakteristika der Studienpopulation der prospektiven Analyse sind in Tabelle 29 dargestellt:

	FSS \geq4 (Fatigue)	FSS <4	Gesamt
Frauen	n=108	n=97	n=205
Männer	n=11	n=18	n=29

Krankheitsdauer (Jahre)	1 – 43 Mittelwert: 17,6	0 – 40 Mittelwert 14,8	0 – 43 Mittelwert: 16,2
Krankheitsaktivität (SLAQ)	0 – 27 Mittelwert: 8,6	0 – 21 Mittelwert: 3,7	0 – 27 Mittelwert: 6,2
Alter (Jahre)	18 – 81 Mittelwert: 48,7	17 – 76 Mittelwert: 41,9	17 – 81 Mittelwert: 45,3

Tabelle 29: Demografische Daten des Patientenkollektivs von 2016/2017

Die vorliegenden Daten für die Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben, sind in Tabelle 30 dargestellt. Um zu differenzieren, ob unter den Nicht-Teilnehmern mehr Patienten mit Fatigue (FSS ≥ 4 Punkte) als ohne Fatigue dabei sind, sind die Ergebnisse unterteilt nach FSS Score.

	FSS ≥ 4 Punkte	FSS <4 Punkte	Gesamt
Gesamtzahl	n = 17	n = 17	n = 34
Geschlecht	Männer n = 4 Frauen n = 13	Männer n = 6 Frauen n = 11	Männer n = 10 Frauen n = 24
Alter (Mittelwert)	44,2 Jahre	40,9 Jahre	42,6 Jahre
BMI	27,3 kg/m ²	25,8 kg/m ²	26,6 kg/m ²
Krankheitsaktivität (NRS)	1,6	2,1	1,9
SLAQ	11,1	2,6	6,9
SLICC	2,0	2,5	2,3
SLEDAI	4,9	4,0	4,5
FFbH	68,0	94,0	81,0
HAQ	1,3	0,5	0,9
Schmerzen in den letzten 7 Tagen	3,2	0,65	1,9
Soll-Zustand erreicht?	nicht erreicht n = 2 vollständig n = 2 teilweise n = 9	nicht erreicht n = 3 vollständig n = 4 teilweise n = 9	nicht erreicht n = 5 vollständig n = 6 teilweise n = 18

Besteht derzeit eine Remission?	Nein n = 7	Nein n = 12	Nein n = 19
	Ja n = 6	Ja n = 3	Ja n = 9
Therapieeskalation erforderlich?	Nein n = 12	Nein n = 13	Nein n = 25
	Ja n = 1	Ja n = 3	Ja n = 4
Besteht aktuell ein Schub?	Nein n = 13	Nein n = 12	Nein n = 25
	Ja n = 0	Ja n = 4	Ja n = 4
Gesundheitszustand	4,7	2,1	3,4
Rauchen	täglich n = 3	täglich n = 4	täglich n = 7
	gelegentlich n = 2	gelegentlich n = 0	gelegentlich n = 2
	früher n = 4	früher n = 6	früher n = 10
	nie n = 8	nie n = 6	nie n = 14
	Sport	>4 Std./Woche n = 1	>4 Std./Woche n = 1
	2-4 Std./Woche n = 3	2-4 Std./Woche n = 1	2-4 Std./Woche n = 4
	1-2 Std./Woche n = 4	1-2 Std./Woche n = 2	1-2 Std./Woche n = 6
	<1 Std./Woche n = 1	<1 Std./Woche n = 1	<1 Std./Woche n = 2
	kein Sport n = 8	kein Sport n = 11	kein Sport n = 19
BILD	1,3	0,9	1,1

Tabelle 30: Deskriptive Ergebnisse für die Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen wollten/konnten

3.2.2 Deskriptive Statistik

3.2.2.1 Krankheitsaktivität und -schaden

In den Jahren 2016 und 2017 wurden Daten von 234 Patienten dokumentiert. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die Variablen zu Krankheitsaktivität und –schaden dargestellt:

Variable	FSS \geq 4		FSS $<$ 4		Gesamt	
	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite
Krankheitsaktivität						
SLEDAI	4,7	0 – 29,0	3,6	0 – 29,0	4,2	0 – 29,0
cSLEDAI	2,7	0 – 27,0	1,7	0 – 25,0	2,2	0 – 27,0
SLAQ	8,6	0 – 27,0	3,7	0 – 21,0	6,2	0 – 27,0
Krankheitsschaden						
SLICC	2,0	0 – 11,0	1,3	0 – 10,0	1,7	0 – 11,0
BILD	1,5	0 – 8,0	0,8	0 – 5,0	1,2	0 – 8,0
Labor						
Hämoglobin	13,2	9,4 – 18,3	13,2	7,6 – 17,8	13,2	7,6 – 18,3
Leukozyten	6,2	1,3 – 14,2	6,0	2,1 – 13,8	6,1	1,3 – 14,2
Thrombozyten	246,6	53,0 – 492,0	246,6	98,0 – 645,0	246,6	53,0 – 645,0
CRP	0,4	0 – 4,7	0,3	0 – 3,6	0,4	0 – 4,7
BSG	26,9	2,0 – 98,0	20,1	2,0 – 80,0	23,5	2,0 – 98,0
C3c	95,8	38,0 – 179,0	95,8	46,0 – 158,0	95,8	38,0 – 179,0
C4	16,2	3,0 – 44,0	17,4	4,0 – 40,0	16,8	3,0 – 44,0
Vitamin D	14,7	6,0 – 68,0	14,4	6,5 – 34,3	14,6	6,0 – 68,0
TSH	1,9	0,3 – 10,8	1,8	0,1 – 4,6	1,9	0,1 – 10,8
Komorbiditäten						
BMI	25,7	18,1 – 45,7	24,3	16,0 – 39,0	25,0	16,0 – 45,7
Lebensqualität						
FFbH	77,0	19,4 – 100,0	94,4	16,7 – 100,0	85,7	16,4 – 100,0
Schmerzen	3,2	0 – 10	1,5	0 – 10	2,4	0 – 10
Phys. Wohlbefinden	4,3	0 – 10	1,9	0 – 9	3,1	0 – 10
Psych. Wohlbefinden	3,7	0 – 10	1,6	0 – 9	2,7	0 – 10
ADS-L	20,2	5,0 – 47,0	14,3	3,0 – 48,0	17,2	3,0 – 48,0
Gesundheitszustand	4,0	0 – 10	2,2	0 – 8	3,1	0 – 10
Schlafstörungen	3,9	0 – 10	1,8	0 – 10	2,9	0 – 10
SF36 KSK	41,2	24,4 – 64,0	50,1	29,1 – 64,0	45,7	24,4 – 64,0
SF36 PSK	40,8	13,4 – 66,0	48,5	11,8 – 65,0	44,7	11,8 – 66,0
IMET	34,1	0 – 86,0	11,5	0 – 63,0	22,8	0 – 86,0
PSQI	9,1	3,0 – 19,0	6,4	1,0 – 16,0	7,8	1,0 – 19,0

Tabelle 3: Erhobene Variable der prospektiven Kohorte aus 2016/2017 mit Spannbreite und Mittelwert

Ähnlich wie in der retrospektiven Analyse, erleben Patienten mit Fatigue ihre Erkrankung als „aktiver“, siehe das Ergebnis des SLAQ, als Patienten ohne Fatigue^{21/18}. Die ärztliche Einschätzung zu Krankheitsaktivität zeigt ebenfalls höhere Werte für Patienten mit Fatigue als ohne Fatigue. Der Unterschied der Ergebnisse im cSLEDAI, der ohne laborchemische Merkmale ausgewertet wird, fällt dabei weniger deutlich aus als im SLEDAI.

Patienten mit Fatigue dokumentieren doppelt so hohen Krankheitsschaden im BILD als Patienten ohne Fatigue^{21/18}. Diese Tendenz deckt sich mit der ärztlichen Einschätzung (SLICC) zu Krankheitsschaden, die Differenz ist jedoch nicht so hoch.

Hinsichtlich der erhobenen Laborwerte zeigt sich in der deskriptiven Analyse kein deutlicher Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Fatigue.

Die Verteilung der Krankheitsdauer für weibliche SLE Patienten ist in der folgenden Abbildung 6 dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an männlichen SLE Patienten wurde auf eine zusätzliche Darstellung der Krankheitsdauer für Männer verzichtet.

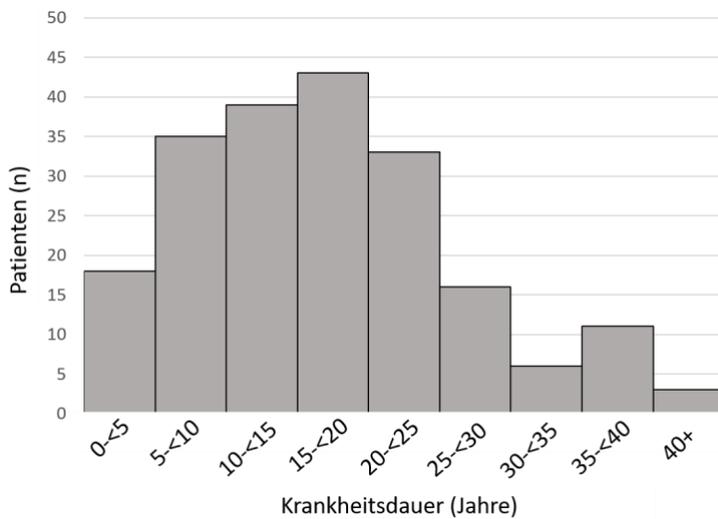


Abbildung 6: Darstellung der Krankheitsdauer für weibliche SLE Patienten (n= 205), absolute Zahlen

In der Abbildung 7 ist die Verteilung der FSS-Ergebnisse für die prospektive Kohorte dargestellt:

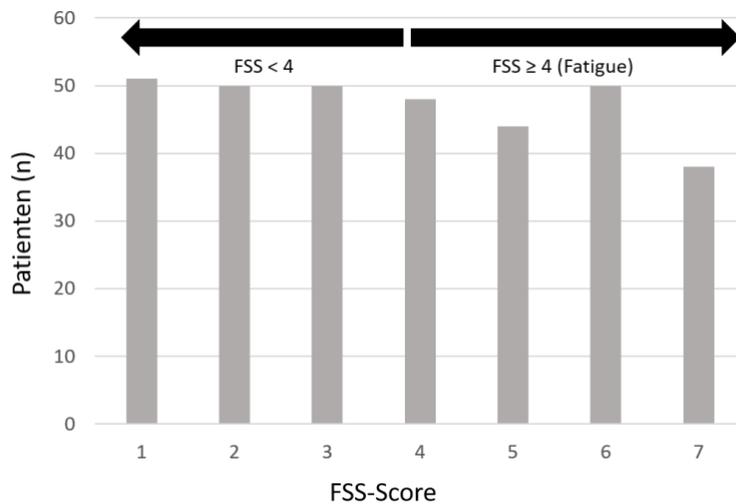


Abbildung 7: Verteilung der Ergebnisse des FSS-Scores aller SLE Patienten aus der prospektiven Kohorte von 2016/2017, absolute Zahlen

Wie in der retrospektiven Analyse wurde auch in der prospektiven Kohorte eine Analyse der eingenommenen Glukokortikoide durchgeführt. In Tabelle 4 sind die täglichen Dosierungen der Prednisolon-Äquivalente aufgeführt.

Prednisolon- Häufigkeit/Prozent

Dosis

mg/Tag

0,0	104 (44,0%)
0,5	1 (0,5%)
1,0	1 (0,5%)
2,0	9 (3,8%)
2,5	17 (7,3%)
3,0	4 (1,7%)
4,0	9 (3,8%)
4,5	1 (0,5%)
5,0	49 (20,9%)
6,0	6 (2,6%)
7,0	2 (0,9%)
7,5	9 (3,8%)

8,0	3 (1,3%)
8,5	1 (0,5%)
10,0	12 (5,1%)
12,5	1 (0,5%)
15,0	4 (1,7%)
40,0	1 (0,5%)

Tabelle 4: Darstellung der eingesetzten Prednisolon-Dosis mit absoluten Zahlen und in Prozent für die prospektive Kohorte 2016/2017

Fast die Hälfte der Patienten (44,0%) kommt ganz ohne Steroidtherapie aus. Die deutliche Mehrheit der Patienten nimmt maximal 5 mg Prednisolonäquivalent ein (82,7%). Damit wird in der prospektiven Kohorte weniger Prednisolon täglich eingenommen als in der retrospektiven Kohorte.

In Abbildung 8 ist die Verteilung der Prednisolodosierung aus der prospektiven Untersuchung bei Patienten mit und ohne Fatigue im direkten Vergleich beider Gruppen dargestellt.

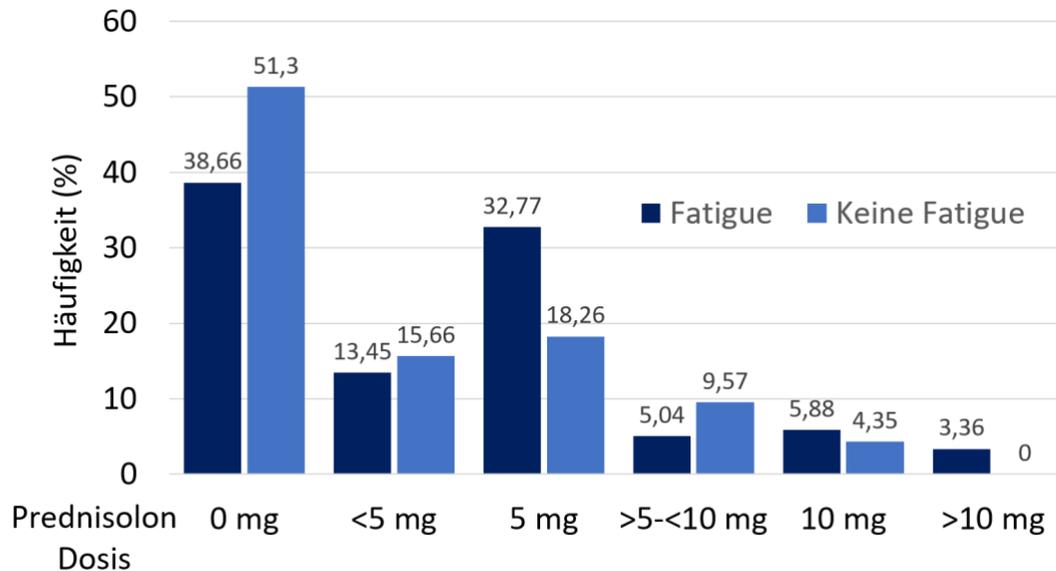


Abbildung 8: Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Fatigue in Bezug auf die Höhe der aktuell eingenommenen Prednisolondosis

Auffällig ist, dass gut die Hälfte der Patienten ohne Fatigue ohne tägliche Prednisolon-Einnahme auskommt. In der Gruppe der Patienten mit Fatigue kommt die Mehrheit zwar auch ohne Prednisolon aus (38,7%), allerdings nehmen fast doppelt so viele Patienten 5mg Prednisolon täglich ein als Patienten ohne Fatigue. Der Anteil der Patienten, die mehr als 5mg Prednisolon täglich einnehmen, ist in beiden Gruppen vergleichbar (14,3% vs. 13,9%).

Ergänzend zur Prednisolon-Einnahme wurden die ebenfalls eingesetzten Basistherapeutika analysiert. In der folgenden Tabelle 32 sind die jeweiligen Substanzen mit Häufigkeit aufgeführt: Therapien, die in der Vergangenheit eingesetzt und abgebrochen wurden, sind nicht mit aufgeführt, sondern nur zum Zeitpunkt der Dokumentation tatsächlich eingesetzte Therapien.

Aktuelle Basismedikation (Wirkstoffname)	FSS ≥ 4 Punkte	FSS < 4 Punkte	Gesamt
Abatacept	n = 2	n = 2	n = 4
Azathioprin	n = 22	n = 12	n = 34
Belimumab	n = 8	n = 2	n = 10
Chloroquin	n = 17	n = 18	n = 35
Hydroxychloroquin	n = 60	n = 58	n = 118
Ciclosporin A	n = 5	n = 4	n = 9
Rituximab	n = 7	n = 3	n = 10
Myophenolat mofetil	n = 18	n = 31	n = 49
Methotrexat:			
subcutan	n = 2	n = 0	n = 2
oral	n = 2	n = 5	n = 7
Cyclophosphamid	n = 1	n = 0	n = 1
Dapsone	n = 0	n = 1	n = 1
Tacrolimus	n = 1	n = 1	n = 2

Tabelle 32: Eingesetzte Basistherapeutika mit jeweiliger Fallzahl für alle Patienten der prospektiven Kohorte, absolute Zahlen

Etwa die Hälfte der Patienten nimmt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin) ein. Diesbezüglich findet sich zwischen Patienten mit und ohne Fatigue kein Unterschied. In der Gruppe der klassischen immunsuppressiven Substanzen werden Azathioprin und Mycophenolat Mofetil in etwa gleich häufig eingesetzt, gefolgt von Methotrexat und Ciclosporin A. Azathioprin wird bei Patienten mit Fatigue häufiger eingesetzt (n=21), als bei Patienten ohne Fatigue (n=13). Gleiches lässt sich für den Einsatz von Mycophenolat mofetil beobachten (Fatigue: n=34; ohne Fatigue: n=15). Der Einsatz von Ciclosporin A und Methotrexat ist in beiden Gruppen vergleichbar. Bei nur jeweils 10 Patienten kommen Biologicals wie Rituximab oder Belimumab zum Einsatz. In der Gruppe der Patienten mit Fatigue wird Belimumab etwas häufiger eingesetzt (n=7), als in der Gruppe der Patienten ohne Fatigue (n=3). Rituximab wird in beiden Gruppen gleich häufig eingesetzt.

In Tabelle 33, Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36 sind die Ergebnisse der ärztlichen Einschätzung hinsichtlich Soll-Zustands, Remission, aktueller Schub, Therapieeskalation und aktueller Krankheitsaktivität bei Patienten mit und ohne Fatigue aufgeführt.

Befindet sich der Pat. im Soll-Zustand?	FSS \geq4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	9 (7,6)	6 (5,2)
Teilweise	71 (59,7)	56 (48,7)
Komplett	38 (31,9)	53 (46,1)
Auswertbare Fälle	118 (99,2) /119	115 (100) /115

Tabelle 33: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob sich der Patient aktuell in Soll-Zustand befindet, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit

Befindet sich der Pat. in Remission?	FSS \geq4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	60 (50,8)	47 (40,9)
Ja	58 (48,7)	68 (59,1)
Auswertbare Fälle	118 (99,2) /119	115 (100) /115

Tabelle 34: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob sich der Patient aktuell in Remission befindet, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit

Mehr Patienten mit Fatigue befinden sich teilweise im ärztlich definierten Soll-Zustand als Patienten ohne Fatigue. Jedoch erreichen den kompletten Soll-Zustand mehr Patienten ohne Fatigue als mit Fatigue.

Hat der Patient einen akuten Schub?	FSS \geq4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	113 (95,0)	114 (99,1)
Ja	5 (4,2)	1 (0,9)
Auswertbare Fälle	118 (99,2)/119	115 (100)/115

Tabelle 35: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob der Patient aktuell einen Schub hat, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit

Muss die Therapie eskaliert werden?	FSS \geq4 n (%)	FSS <4 n (%)
Nein	110 (92,4)	112 (97,4)
Ja	8 (5,7)	3 (2,6)
Auswertbare Fälle	118 (99,2)/119	115 (100)/115

Tabelle 36: Ergebnisse der Arzteinschätzung, ob die Therapie eskaliert werden muss

Laut der ärztlichen Einschätzung hatten 5 Patienten mit Fatigue einen akuten Krankheitsschub und nur einer ohne. Bei mehr als doppelt so vielen Patienten mit Fatigue sahen die behandelnden Ärzte eine Notwendigkeit, die Therapie zu eskalieren. Allerdings lag bei der überwiegenden Mehrheit weder ein akuter Krankheitsschub noch die Notwendigkeit zur Therapieeskalation vor.

In der Gruppe der Patienten, die laut FSS-Ergebnis an Fatigue leiden, sind etwa die Hälfte aller Patienten gemäß der Einschätzung des behandelnden Arztes in Remission (48,7%). In der Gruppe der Patienten ohne Fatigue betrug der Anteil von Patienten in Remission 59,1%. Auf der Basis der DORIS-Kriterien wurde untersucht, wie viele Patienten sich in den einzelnen DORIS-Remissionsgruppen befinden und ob die ärztliche Einschätzung hinsichtlich Remission damit übereinstimmt. Die Patienten wurden hierfür erneut in Patienten mit und ohne Fatigue unterteilt. Ebenfalls wurde analysiert, wie viele Patienten an Fatigue leiden, wenn ärztliche

Remissionseinschätzungen und DORIS Kriterien nicht übereinstimmen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 37 aufgeführt:

	FSS \geq4 (Fatigue) n (%)	FSS $<$4 n (%)
DORIS		
Komplette Remission; n = 40	24 (20,2)	16 (13,9)
Klinische Remission; n = 38	14 (11,8)	24 (20,9)
Komplette Remission mit Therapie; n = 7	4 (3,4)	3 (2,6)
Klinische Remission mit Therapie n = 21	15 (12,6)	6 (5,2)
Arzteinschätzung		
Arzteinschätzung: Patient ist in Remission; n = 126	58 (48,7)	68 (59,0)
Arzteinschätzung: Patient ist nicht in Remission; n = 108	60 (50,4)	48 (41,7)
Diskordanz DORIS/Arzt		
DORIS komplette Remission/Arzt keine Remission; n = 9	7 (5,9)	2 (1,7)
DORIS klinische Remission/Arzt keine Remission; n = 12	8 (6,7)	4 (3,5)
DORIS komplette Remission mit Therapie/Arzt keine Remission n = 3	1 (0,8)	2 (1,7)
DORIS klinische Remission mit Therapie/Arzt keine Remission n = 5	5 (4,2)	0 (0,0)
Diskordanz Arzt/DORIS		
DORIS keine komplette Remission/Arzt Remission; n = 95	40 (33,6)	55 (47,8)
DORIS keine klinische Remission/Arzt Remission; n = 100	52 (43,7)	48 (41,7)
DORIS keine komplette Remission mit Therapie/Arzt Remission; n = 122	56 (47,1)	66 (57,4)

DORIS keine klinische Remission mit
Therapie/Arzt Remission; n = 110

49 (41,2)

61 (53,0)

Tabelle 37: Verteilung von Fatigue (FSS ≥ 4) für Patienten in verschiedenen DORIS-Remissionsformen und Arzteinschätzung sowie für Patienten, bei denen DORIS-Einschätzung und Arzt-Einschätzung nicht übereinstimmen

Anhand der Tabelle wird deutlich, dass deutlich mehr Patienten mit Fatigue von ihren behandelnden Ärzten nicht in Remission eingeschätzt werden, obwohl sie laut DORIS-Kriterien in kompletter, rein klinischer Remission oder klinischer Remission unter Therapie wären. Divergierende Einschätzungen, dass Patienten sich laut Arzt in Remission befinden, anhand der DORIS-Kriterien aber nicht in Remission wären, finden sich etwa gleich häufig zwischen Patienten mit und ohne Fatigue. Tendenziell werden Patienten ohne Fatigue häufiger fälschlicherweise als in Remission-befindlich eingeschätzt als Patienten mit Fatigue.

3.2.2.2 Lebensqualität

Die deskriptive Analyse der Lebensqualitätsparameter sind in der folgenden Tabelle 38 dargestellt:

Variable	FSS ≥ 4 (Fatigue)		FSS < 4		Gesamt	
	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite
Komorbiditäten						
BMI	25,7	18,1 – 45,7	24,3	16,0 – 39,0	25,0	16,0 – 45,7
Lebensqualität						
FFbH	77,0	19,4 – 100,0	94,4	16,7 – 100,0	85,7	16,7 – 100,0
HAQ	1,0	0,4 – 2,6	0,5	0,36 – 2,7	0,8	0,36 – 2,7
Schmerzen	3,2	0 – 10	1,5	0 – 10	2,4	0 – 10
Phys. Wohlbefinden	4,3	0 – 10	1,9	0 – 9	3,1	0 – 10
Psych. Wohlbefinden	3,7	0 – 10	1,6	0 – 9	2,7	0 – 10
ADS-L	20,2	5,0 – 47,0	14,3	3,0 – 48,0	17,2	3,0 – 48,0
Gesundheitszustand	4,0	0 – 10	2,2	0 – 8	3,1	0 – 10
Schlafstörungen	3,9	0 – 10	1,8	0 – 10	2,9	0 – 10
SF36 KSK	41,2	24,4 – 64,0	50,1	29,1 – 64,0	45,7	24,4 – 64,0
SF36 PSK	40,8	13,4 – 66,0	48,5	11,8 – 65,0	44,7	11,8 – 66,0

IMET	34,1	0,0 – 86,0	11,5	0,0 – 63,0	22,8	0,0 – 86,0
PSQI	9,1	3,0 – 19,0	6,4	1,0 – 16,0	7,8	1,0 – 19,0

Tabelle 38: Erhobene Variablen zu Lebensqualität und ihre Ergebnisse mit Mittelwert und Spannweite

Es fällt auf, dass Patienten mit Fatigue eine deutlich reduzierte Schlafqualität angeben, im Vergleich zu Patienten ohne Fatigue^{21/18}. Der numerisch größte Gruppenunterschied zeigt sich hinsichtlich der sozialen Teilhabe, gemessen mit dem IMET. Patienten mit Fatigue berichteten einen dreimal so hohen IMET Score (als Proxy für eine schlechtere soziale Teilhabe) als Patienten ohne Fatigue^{21/18}.

Die übrigen Ergebnisse der Kerndokumentation decken sich mit denen der retrospektiven Analyse und zeigen eine deutlich empfundene eingeschränkte Funktionalität im Alltag der Patienten mit Fatigue im Vergleich zu denen ohne Fatigue. Darüber hinaus geben Patienten mit Fatigue deutlich mehr Schmerzen an als Patienten ohne Fatigue^{21/18}.

In Ergänzung zu der Beobachtung aus der retrospektiven Analyse, dass Patienten mit Fatigue von einem reduzierten psychischen Wohlbefinden berichten, interessierte insbesondere die Frage, ob diese Patienten Zeichen einer depressiven Verstimmung oder sogar einer manifesten Depression zeigen. Dafür wurden die Ergebnisse des ADS-L analysiert. Der Grenzwert des Scores, welches als pathologisch einzuschätzen ist, liegt bei 17 Punkten. Bei mehr als 17 Punkten ist von einer depressiven Symptomatik der Patienten auszugehen. In dem untersuchten Patientenkollektiv erreichen die Patienten mit Fatigue durchschnittlich 20,2 Punkte, sodass man in dieser Gruppe von dem Überwiegen einer depressiven Verstimmung ausgehen kann^{21/18}. Die Gruppe der Patienten ohne Fatigue bleibt mit ihrem Durchschnittswert deutlich unterhalb der pathologischen Grenze bei 14,0 Punkten^{21/18}. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Anteil der Patienten, die im ADS-L Score einen Wert von 23 Punkten oder mehr erreicht haben, da dies als deutlicher Hinweis für das Vorliegen einer klinisch relevanten Depression zu werten ist. In der Gruppe der Patienten ohne Fatigue erreichten 18 Patienten (15,7%) einen ADS-L-Score von ≥ 23 Punkten und haben wahrscheinlich eine klinisch relevante Depression^{21/18}. In der Gruppe der Patienten mit Fatigue erreichen sogar 41 (34,6%) ein pathologisches Ergebnis im ADS-L und leiden somit wohl an einer klinisch relevanten Depression^{21/18}.

Die Verteilung der auffallenden Ergebnisse in der betrachteten Kohorte sind in Tabelle 39 aufgeführt:

	FSS \geq 4	FSS<4	ADS-L >23	ADS-L \leq 23
ADS-L Lügenkriterium:				
Summe pos. gepolte Items - 4fach Summe neg. gepolte Items <-28 Punkte	n = 8	n = 15	n = 0	n = 23
Gesamt: n = 23				

Tabelle 39: Summe der Patienten, die das „Lügenkriterium“ im ADS-L (<-28 Punkte nach o.g. Formel) erreichen, gruppiert anhand des FSS Scores und der ADS-L-Ergebnisse

In der folgenden Abbildung 9 ist die Verteilung der Ergebnisse der ADS-L für Patienten mit und ohne Fatigue aufgeführt. Die Ergebnisse der Patienten, die das Lügenkriterium erfüllten (n=23), wurden aus dem Datensatz entfernt, da sie für die weitere Analyse ungeeignet sind. Somit bleiben 209 Datensätze übrig.

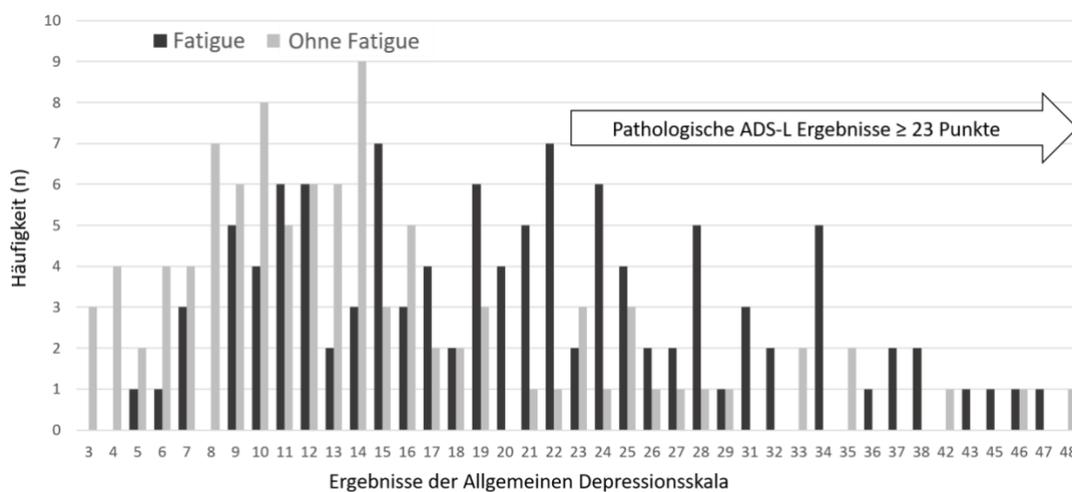


Abbildung 9: Ergebnisse der ADS-L für Patienten mit Fatigue (n=110) und ohne Fatigue (n=99), absolute Zahlen

In der Gruppe der Patienten mit Fatigue (n=119) haben insgesamt 49 Patienten (41,2%) ein unauffälliges Ergebnis im ADS-L Score (< 17 Punkte). Eine lineare Regressionsanalyse für diese Subpopulation zeigte, welche Variablen einen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Fatigue haben (Tabelle 40) (vgl. auch Ergebnisse in 3.2.3).

Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Demografie			
Alter	1,0	0,99-1,05	0,058
Krankheitsdauer	1,1	1,01-1,09	0,011
Komorbidität			
BMI	1,0	0,93-1,09	0,902
Krankheitsaktivität			
Remission?	0,8	0,38-1,63	0,521
Sollzustand?	0,8	0,42-1,46	0,441
Therapieeskalation?	0,9	0,79-10,12	0,928
cSLEDAI	1,1	1,02-1,26	0,020
SLAQ	1,3	1,12-1,41	<0,0001
Krankheitsschaden			
SLICC	1,1	0,93-1,32	0,259
BILD	1,2	0,93-1,50	0,184
Labor			
BSG:			
Frauen >50 Jahre	3,2	0,30-34,24	0,336
Frauen <50 Jahre	1,4	0,43-4,28	0,601
Männer >50 Jahre	0,8	0,03-17,51	0,858
Männer <50 Jahre *Anzahl zu gering			
CRP	1,7	0,70-3,97	0,247
Hämoglobin:			
Frauen <12,0mg/dl	1,5	0,65-3,65	0,329
* keine Männer <14,0 mg/dl			
TSH >4,20 µIU/ml	5,5	0,56-54,82	0,143
Vitamin D <30mg/dl	0,8	0,39-1,75	0,613

C3c <90 mg/dl	1,9	0,95-3,97	0,068
C4 <10 mg/dl	1,5	0,62-3,60	0,377
Thrombopenie <150.000/ μ l *keine Patienten mit Thrombozytose	1,8	0,35-9,31	0,481
Leukozytose >11.000/ μ l	0,9	0,08-9,90	0,914
Leukopenie <4.000/ μ l	1,0	0,38-2,81	0,957
DNS-Ak ELISA >80 U/ml	1,4	0,69-2,86	0,355
Lebensqualität			
Schmerzen	1,3	1,11-1,60	0,002
körperliches Wohlbefinden	1,7	1,32-2,07	<0,0001
psychisches Wohlbefinden	1,5	1,18-1,89	0,001
Sport	1,1	0,85-1,43	0,461
FFbH	0,9	0,91-0,98	<0,0001
HAQ	7,9	2,51-25,14	<0,0001
PSQI	1,1	1,00-1,246	0,045
FKA	1,0	1,00-1,00	0,363
SF36:			
PSK	0,9	0,90-1,00	0,032
KSK	0,9	0,88-0,96	<0,0001
IMET	1,1	1,05-1,12	<0,0001
Krankheitsverarbeitung			
HLOC _{Selbst}	1,3	1,07-1,53	0,006
HLOC _{Arzt}	1,0	0,89-1,15	0,981
HLOC _{Zufall}	1,0	0,85-1,14	0,839
BIPQ	1,1	1,03-1,12	0,002

Tabelle 40: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für Patienten mit Fatigue und unauffälligem ADS-L Ergebnis; statistische Signifikanz wird mit dem p-Wert angegeben, zusätzlich sind das Odds Ratio und 95%ige Konfidenzintervall angegeben

Darüber hinaus wurde untersucht, wie viele Patienten ein pathologisches Ergebnis im ADS-L von >23 Punkten erreichen, die nicht an Fatigue leiden. Das sind in dieser Kohorte 15 Patienten.

Diese Patienten sind im Durchschnitt 35 Jahre alt und damit vergleichsweise jung. Sie erreichen einen FFbH Score von 96% (maximal 100%) und einen HAQ von 0,5 Punkten. Diese Patienten zeigen demnach fast normwertige Funktionalität im Alltag und nur minimale Einschränkungen durch die Erkrankung. Laborchemisch befinden sich die erhobenen Parameter allesamt im Normbereich. Die Krankheitsaktivität wird von Arzt (1,5 Punkte) und Patient (0,9 Punkte) durchschnittlich sehr niedrig eingeschätzt. Im SLAQ erreichen diese Patienten durchschnittlich 5,9 Punkte und rangieren damit im Mittelfeld im Vergleich mit der gesamten Kohorte. Sie sind im Mittel 15,5 Jahre (Range 0,0 bis 32,0 Jahre) erkrankt. Die durchschnittlich erlebten Schmerzen werden mit 1,53 angegeben.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde an dieser Stelle auf die lineare Regression verzichtet.

Parallel dazu wurde nach dokumentierten Depressionen gesucht, wobei in der Gruppe der Patienten mit Fatigue nur ein Verdachtsfall zu einer medikamentös induzierten Depression nach hochdosierter Steroidtherapie dokumentiert ist. In der Gruppe der Patienten ohne Fatigue gibt es ebenfalls nur einen dokumentierten Fall mit Zustand nach Depression. In beiden Patientengruppen gibt es keinen dokumentierten Fall einer Fibromyalgie, die eine bekannte Komorbidität bei SLE Patienten darstellt und als chronisches Schmerzsyndrom die psychische Verfassung der Patienten negativ beeinflussen kann.

Die folgende Tabelle 41 zeigt die eingenommenen analgetischen und antidepressiven Begleitmedikamente, sowie Vitamin D Präparate in der untersuchten Kohorte:

Begleitmedikation (Wirkstoffname)	FSS < 4 Punkte	FSS < 4 Punkte	Gesamt
Calcitriol,	n = 73	n = 88	n = 161
Colecalciferol,			
Colecalciferol +			
Calciumcarbonat			
Diclofenac,	n = 7	n = 16	n = 23
Diclofenac + Misoprostol			
Etoricoxib,	n = 5	n = 2	n = 3

Celecoxib			
Metamizol	n = 1	n = 15	n = 16
Naproxen	n = 0	n = 2	n = 2
Paracetamol	n = 2	n = 10	n = 12
Tramadol	n = 0	n = 2	n = 2
Tilidin + Naloxon	n = 3	n = 8	n = 11
Ibuprofen	n = 10	n = 22	n = 32
Morphin, Hydromorphon	n = 0	n = 2	n = 2
Escitalopram	n = 1	n = 1	n = 2
Citalopram	n = 2	n = 5	n = 7
Mianserin	n = 0	n = 1	n = 1
Amitryptillin	n = 1	n = 3	n = 4
Doxepin	n = 1	n = 0	n = 1
Duloxetin	n = 1	n = 0	n = 1
Mirtazapin	n = 0	n = 1	n = 1
Venlafaxin	n = 2	n = 1	n = 3
Fluoxetin	n = 1	n = 1	n = 2

Tabelle 41: Dokumentierte Begleitmedikation der Patienten in der prospektiven Kohorte, verwendet werden die Namen der Wirkstoffe

Trotz fehlender Dokumentation einer Depression, nehmen 22 Patienten Antidepressiva ein.

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Schmerzen und Depression, sowie der Zusammenhang zwischen sportlicher Betätigung und Depression untersucht. Dabei wurde die Verteilung der Schmerzangaben zwischen den Gruppen mit einer Depression (ADS-L-Score ≥ 23 Punkte) und denen ohne Depression (ADS-L-Score < 23 Punkte) untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.

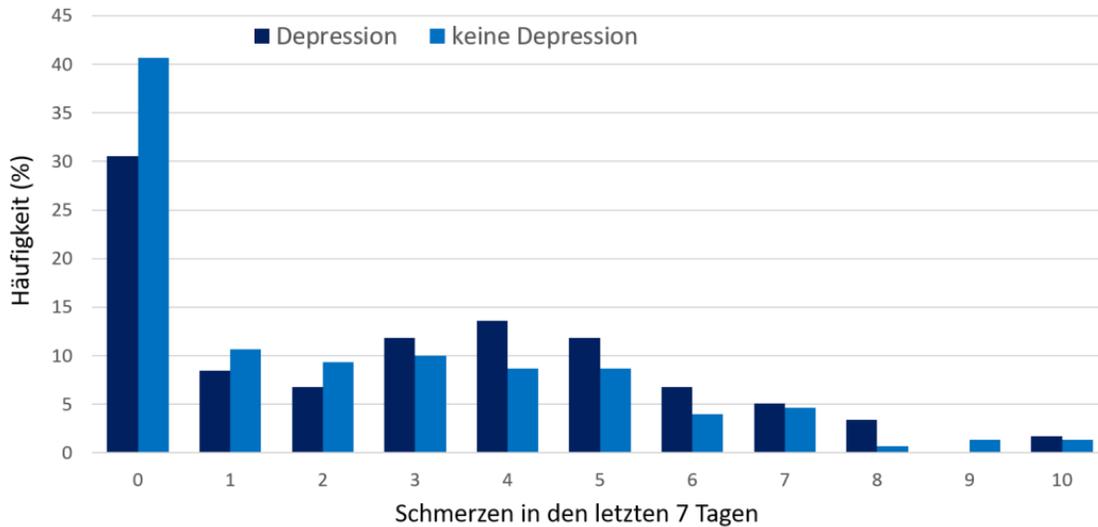


Abbildung 10: Verteilung der angegebenen Schmerzstärke (NRS) für Patienten mit Depression (n=59, ADS-L Score \geq 23 Punkte, Mittelwert: 2,92) und ohne Depression (n=150, ADS-L-Score <23 Punkte, Mittelwert: 2,25)

Deutlich wird, dass Patienten mit Hinweisen für Depressivität im ADS-L mehr Schmerzen erleiden als Patienten ohne diese Hinweise. In beiden Gruppen überwiegt der Anteil der Patienten, die keine Schmerzen haben.

Für die sportliche Betätigung wurden die jeweiligen Häufigkeiten für die Patienten mit und ohne Depression untersucht. In der Abbildung 11 ist die Verteilung der sportlichen Betätigung pro

Woche für Patienten mit Hinweisen für Depressivität und für Patienten ohne diese Hinweise dargestellt.

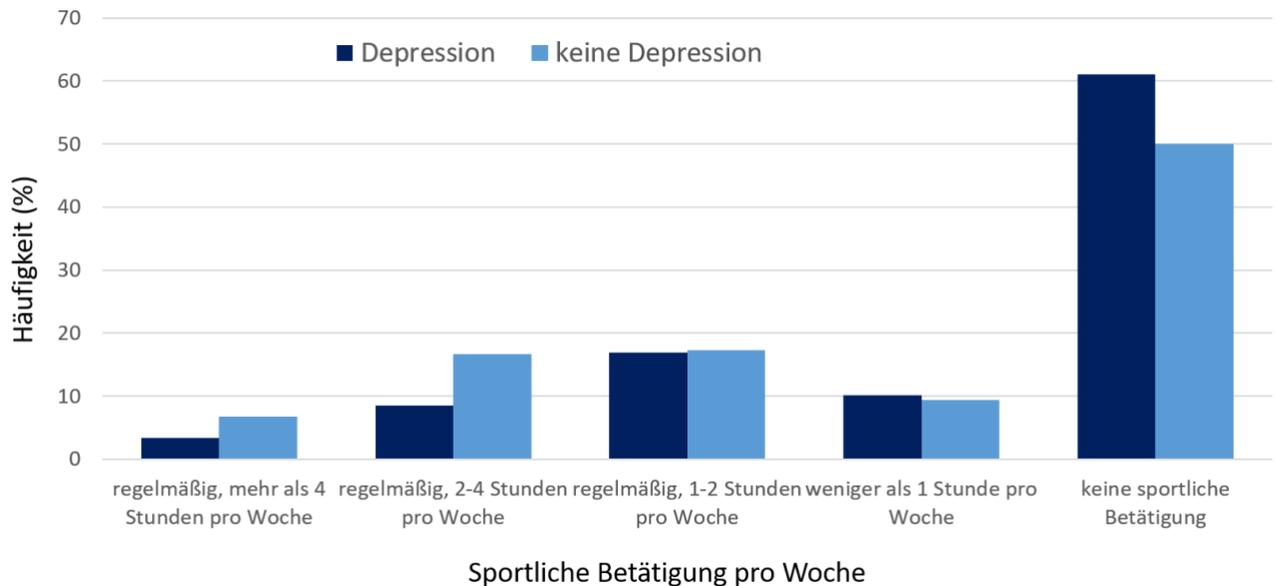


Abbildung 11: Verteilung der sportlichen Betätigung für Patienten mit Depression (n=59) und ohne Depression (n=150)

Anhand der beiden Grafiken wird deutlich, dass Patienten mit möglicher Depression deutlich weniger Sport pro Woche treiben (50% vs. 61%).

Die Verteilung der sportlichen Aktivität in den Patientengruppen mit und ohne Fatigue sind in Tabelle 42 gegenübergestellt.

Treiben Sie Sport?	FSS \geq 4	FSS <4	Gesamt
Regelmäßig, mehr als 4 Std. pro Woche	5 (4,2%)	7 (6,1%)	12 (5,1%)
Regelmäßig, 2-4 Std. pro Woche	14 (11,8%)	20 (17,4%)	34 (14,5%)

Regelmäßig, 1-2 Std. pro Woche	21 (17,6%)	22 (19,1%)	43 (18,4%)
Weniger als 1 Std. pro Woche	11 (9,2%)	12 (10,4%)	23 (9,8%)
Kein Sport	68 (57,1)	54 (47%)	122 (52,1%)

Tabelle 42: Ergebnisse der sportlichen Gewohnheiten der Patienten von 2016/2017, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass sich Patienten mit Fatigue weniger sportlich betätigen als Patienten ohne Fatigue. Sie schneiden in allen Abstufungen deutlich schlechter ab, als die Patienten ohne Fatigue.

In Tabelle 43 sind die Ergebnisse der Analyse des SF36 für die körperliche (KSK) und die psychische Gesundheits-bezogene Lebensqualität (PSK) aufgeführt.

	FSS \geq4	FSS <4
	Häufigkeit/Prozent	Häufigkeit/Prozent
<u>KSK</u>		
genauso gut / besser	44 (37,0%)	78 (67,8%)
Schlechter	24 (20,2%)	22 (19,1%)
viel schlechter	45 (37,8%)	11 (9,6%)
Gesamt:	119 (100,0%)	115 (100,0%)
<u>PSK</u>		
genauso gut / besser	53 (44,5%)	82 (71,3%)
schlechter	10 (8,4%)	9 (7,8%)
viel schlechter	51 (42,9%)	21 (18,3%)
Gesamt:	119 (100,0%)	115 (100,0%)

Tabelle 43: Ergebnisse des SF36 für die körperliche (KSK) und psychische (PSK) Dimension im Vergleich zu gesunden Alters- und Geschlechtsgenossen, absolute Zahlen und prozentuale Häufigkeit

Auffällig ist, dass Patienten mit Fatigue mehr als doppelt so häufig „viel schlechter“ als gesunde Alters- und Geschlechtsgenossen bei körperlicher und psychischer Lebensqualität abschneiden als Patienten ohne Fatigue. Etwas mehr Patienten mit Fatigue schneiden hinsichtlich psychischer Lebensqualität genauso gut oder besser als die Vergleichspopulation ab, als hinsichtlich körperlicher Lebensqualität. Die Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen die erreichten Punktzahlen für die körperliche (KSK) sowie psychische Summenskala (PSK) im SF36.

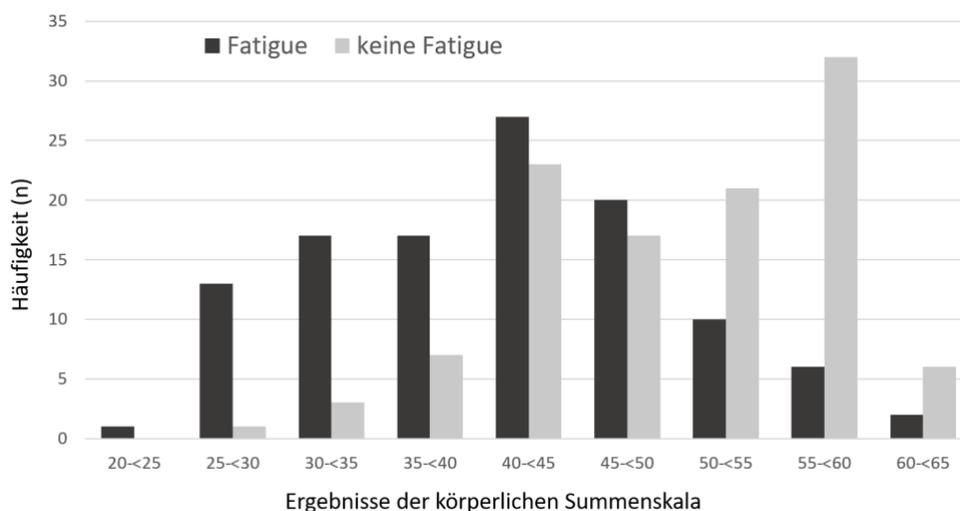


Abbildung 12: Verteilung der erreichten Punktzahl im SF36 für die körperliche Summenskala (KSK) von Patienten mit Fatigue (n=113, Mittelwert: 41,20; Std.-Abweichung: 9,023) und ohne Fatigue (n=111, Mittelwert: 50,08; Std.-Abweichung: 7,951), absolute Zahlen

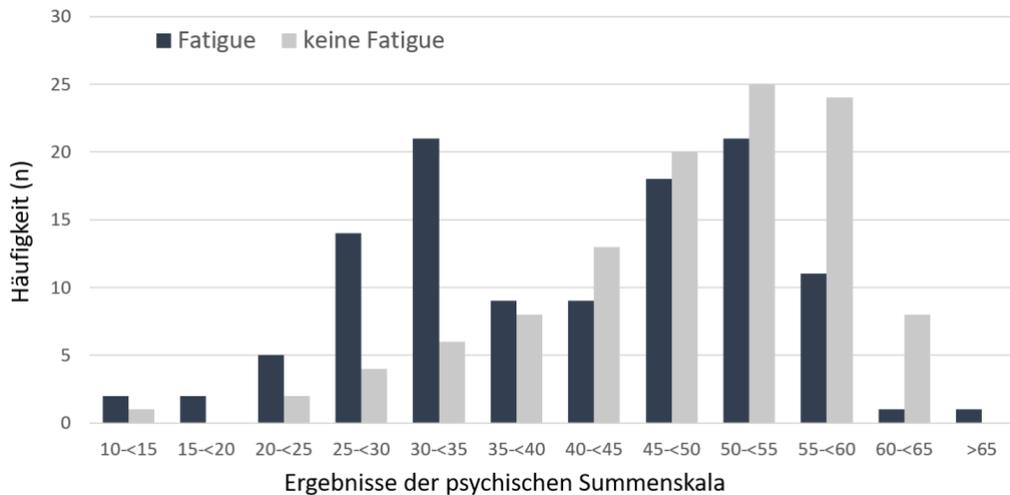


Abbildung 13: Verteilung der erreichten Punktzahl im SF36 für die psychische Summenskala (PSK) von Patienten mit Fatigue (n=114, Mittelwert: 40,79; Std.-Abweichung: 11,76) und ohne Fatigue (n=112, Mittelwert: 48,50; Std.-Abweichung: 10,177), absolute Zahlen

Die Unterschiede in den Mittelwerten der körperlichen Summenskala sind zwischen Patienten mit und ohne Fatigue deutlich ausgeprägter, als die Mittelwerte der psychischen Summenskala. Beide Ergebnisse zeigen jedoch, eine deutlich reduzierte Lebensqualität für Patienten mit SLE insgesamt und für Patienten mit Fatigue im Besonderen.

3.2.2.3 Krankheitswahrnehmung und –verarbeitung

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse zu den Variablen der Krankheitswahrnehmung und –verarbeitung sind in der folgenden Tabelle 44 dargestellt:

Variable	FSS \geq 4 (Fatigue)		FSS <4		Mittelwert	Spannbreite
	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite		
Krankheitswahrnehmung						
BIPQ	49,1	17,0-71,0	41,3	15,0 – 65,0	45,2	15,0 – 71,0
HLoC selbst	8,5	3,0 – 15,0	7,1	3,0 – 14,0	15,6	3,0 – 15,0
HLoC Arzt	9,3	3,0 – 14,0	9,1	3,0 – 15,0	9,2	3,0 – 15,0
HLoC Zufall	10,6	3,0 – 15,0	11,0	3,0 – 15,0	10,8	3,0 – 15,0

Tabelle 44: Erhobene Variablen zu Krankheitswahrnehmung und -verarbeitung, Mittelwert und Spannbreite

Die Krankheitswahrnehmung ist bei Patienten mit Fatigue tendenziell schlechter als bei Patienten ohne Fatigue. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch nicht deutlich.

Die einzelnen gesundheitlichen Kontrollüberzeugungen, untersucht mit dem HLoC, zeigen, dass Patienten mit Fatigue die Kontrollüberzeugung eher sich selbst zuschreiben als Patienten ohne Fatigue. Diese Unterscheidung ist überraschend, da die vorherigen Ergebnisse eher Richtung Depressivität deuteten und damit ein Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit widerspiegeln.

Die Ergebnisse des EFK zur Coping-Strategien für die Patienten mit und ohne Fatigue sind in Tabelle 45 aufgeführt:

	FSS \geq 4		FSS < 4		Gesamt	
	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite	Mittelwert	Spannbreite
EFK1 Handelndes, problemorientiertes Coping	2,0	0,2-3,8	2,1	0,0-4,0	2,1	0,0 – 4,0
EFK2 Abstand & Selbstaufbau	1,8	0,2-3,6	1,9	0,0-4,0	1,9	0,0 – 4,0
EFK3 Informationssuche & Erfahrungsaustausch	0,9	0,0-3,6	0,7	0,0-3,8	0,8	0,0 – 3,8
EFK4 Bagatellisierung, Wunschdenken, Bedrohungsabwehr	1,3	0,0-3,0	1,3	0,0-3,2	1,3	0,0 – 3,2
EFK5 Depressive Verarbeitung	0,9	0,0-3,0	0,7	0,0-3,0	0,8	0,0 – 3,0
EFK6 Gut Hilfe annehmen können	1,3	0,0-2,8	1,3	0,0-3,0	1,3	0,0 – 3,0

EFK7						
Aktive Suche nach sozialer Einbindung	1,6	0,0-3,6	1,8	0,0-3,6	1,2	0,0 – 3,6
EFK8						
Vertrauen in die ärztliche Kunst	1,8	0,4-3,0	1,9	0,0-3,2	1,9	0,0 – 3,2
EFK9						
Erarbeiten eines inneren Haltes	1,3	0,0-3,4	1,2	0,0-3,2	1,3	0,0 – 3,4

Tabelle 45: Ergebnisse des Essener Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung, Auflistung der einzelnen Coping-Strategien für Patienten mit und ohne Fatigue, angegeben sind Mittelwert und Spannweite der erreichten Punktzahl

Die einzelnen Domänen der Krankheitsverarbeitung sind innerhalb der Patientengruppen mit und ohne Fatigue insgesamt ähnlich verteilt. „Depressive Verarbeitung“ und „Informationssuche und Erfahrungsaustausch“ sind tendenziell häufiger bei Patienten mit Fatigue anzutreffen, jedoch sind die Unterschiede nur marginal.

3.2.3 Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

3.2.3.1 Krankheitsaktivität und -schaden

In Tabelle 46 sind die Ergebnisse der prospektiven linearen Regressionsanalyse aus den Jahren 2016/2017 dargestellt mit p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall. Mit in die Analyse aufgenommen wurden Laborergebnisse, demografische Variablen, sowie Ergebnisse der Fragebögen zu Krankheitsaktivität und -schaden. Die abhängige Variable (das Outcome) war ein pathologischer FSS im Vergleich zu einem unauffälligen FSS.

Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Demografie			
Alter	1,04	1,01-1,06	<0,0001

Krankheitsdauer	1,03	1,00-1,06	0,022
Krankheitsaktivität			
SLAQ	1,3	1,2-1,3	<0,0001
cSLEDAI	1,1	1,0-1,1	0,071
Remission?	0,7	0,4-1,1	0,128
Sollzustand?	0,6	0,4-1,0	0,035
Schub?	5,0	0,6-43,9	0,106
Therapieeskalation?	2,7	0,7-10,5	0,135
Glukokortikoide	1,1	1,0-1,2	0,033
Krankheitsschaden			
BILD-Score	1,3	1,1-1,7	0,001
SLICC	1,2	1,05-1,4	0,007
Labor			
BSG:			
Frauen >50 Jahre	3,1	0,62-15,30	0,168
Frauen <50 Jahre	1,8	0,77-4,11	0,182
Männer >50 Jahre	0,3	0,02-4,74	0,417
Männer <50 Jahre *Anzahl zu gering			
Vitamin D <30mg/dl	0,7	0,42-1,25	0,249
CRP >0,5 mg/dl	1,8	0,93-3,38	0,078
Lymphopenie <1.000/ μ l	1,3	0,78-2,33	0,286
* keine Lymphozytose in der Kohorte			
Thrombozytose >400.000/ μ l	0,6	0,13-2,43	0,447
Thrombopenie <150.000/ μ l	2,0	0,67-6,10	0,213
Leukozytose >11.000/ μ l	1,3	0,28-5,93	0,736
Leukopenie <4.000/ μ l	1,2	0,57-2,42	0,660
TSH >4,20 μ IU/ml	2,0	0,35-10,94	0,441
Komplement C3c <90,0 mg/dl	1,0	0,60-1,71	0,958
Komplement C4 <10,0 mg/dl	1,5	0,77-2,78	0,247

DNS-Ak ELISA >80 U/ml	0,9	0,56-1,59	0,821
Hämoglobin			
Frauen <12,0 mg/dl	1,4	0,71 – 3,74	0,339
Männer <14,0 mg/dl	0,3	0,06 – 2,12	0,258
Kreatinin:			
Frauen >0,9 mg/dl	1,1	0,60 – 1,91	0,835
Männer <1,2 mg/dl	0,9	0,19 – 4,24	0,892
Komorbidität			
BMI	1,07	1,01- 1,13	0,026

Tabelle 46: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der prospektiven Daten aus den Jahren 2016/17

Ähnlich wie in der retrospektiven Analyse ist die patientenseitige Krankheitsaktivitätseinschätzung (gemessen im SLAQ) hoch signifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue assoziiert^{21/18}. Die ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität, gemessen im cSLEDAI, verpasst knapp das Signifikanzniveau.

Im Gegensatz zu den Daten aus der retrospektiven Analyse haben Glukokortikoide einen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Fatigue.

Ebenfalls hoch signifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue assoziiert ist der Krankheitsschaden, sowohl patientenseitig gemessen als auch nach ärztlicher Einschätzung^{21/18}.

Der Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Alter der Patienten und der erreichten Punktzahl im FSS-Score ist in Abbildung 14 dargestellt. Die Gerade verläuft im Vergleich zum Diagramm der retrospektiven Daten deutlich steiler, obwohl sowohl die Spannbreite der Altersverteilung als auch die jeweiligen Mittelwerte für Patienten mit und ohne Fatigue in beiden Kohorten vergleichbar sind.

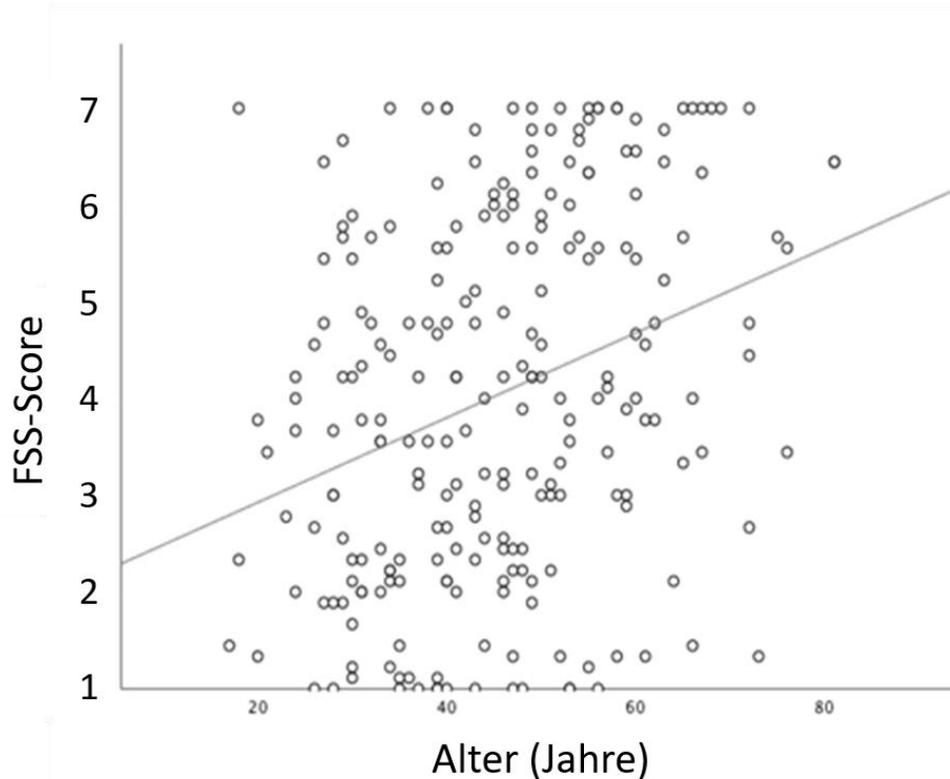


Abbildung 14: Darstellung des zunehmenden Alters der Patienten der prospektiven Kohorte und der zugehörige FSS-Score, absolute Zahlen

Wie bereits in der retrospektiven Analyse beobachtet haben laborchemische Ergebnisse keine signifikante Assoziation zum Vorhandensein von Fatigue. In die Nähe des Signifikanzniveaus kommt der CRP-Wert mit einem p-Wert von 0,078.

Auffällig ist auch, dass ein erhöhter BMI signifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue assoziiert ist.

3.2.3.2 Lebensqualität

In der folgenden Tabelle 47 sind die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die Variablen der Lebensqualität dargestellt. Auch hier wurde ein pathologischer FSS-Score mit einem unauffälligen verglichen.

Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Lebensqualität			
Körperl. Wohlbefinden	1,7	1,5-2,0	<0,0001
Psych. Wohlbefinden	1,6	1,4-1,9	<0,0001
Schlafstörungen	1,3	1,2-1,4	<0,0001
Schmerzen	1,3	1,2-1,5	<0,0001
Sport	1,2	0,97-1,44	0,099
Akt. Gesundheitszustand	1,7	1,4-2,0	<0,0001
FKA-Score	1,0	1,01-1,04	0,031
PSQI-Score	1,2	1,1-1,3	<0,0001
SF36-Score			
KSK	0,9	0,8-0,9	<0,0001
PSK	0,9	0,91-0,94	<0,0001
IMET-Score	1,1	1,06-1,1	<0,0001
ADS-L-Score	1,1	1,04-1,1	<0,0001
FFbH-Score	0,9	0,90-0,95	0,037

Tabelle 47: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse, dargestellt sind die Variablen zu Lebensqualität mit p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall

Alle erhobenen Variablen zum Thema Lebensqualität erreichen ein signifikant bis hochsignifikantes Ergebnis in der linearen Regressionsanalyse. Lediglich Sport verpasst in dieser Kohorte knapp das Signifikanzniveau. Reduzierte Lebensqualität, Schlafstörungen, reduzierte körperliche Betätigung und Depressivität sind hochsignifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue assoziiert und eignen sich als Angriffspunkt für zukünftige Interventionen^{21/18}.

Mit diesem Ergebnis wird auch deutlich, dass Fatigue auf verschiedensten Domänen der Lebensqualität, sei es körperlich oder psychisch, in der Interaktion mit anderen oder gemessen an körperlicher Aktivität, die Lebensqualität von Betroffenen einschränkt.

Im Hinblick auf Schlafstörungen und Schmerzen bleibt die Kausalität weiter unklar, beide Variablen eignen sich jedoch gut für künftige Interventionsstudien.

3.2.3.3 Krankheitswahrnehmung und -verarbeitung

Die Ergebnisse der Variablen zu Krankheitswahrnehmung und –verarbeitung sind in der folgenden Tabelle 48 dargestellt:

Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Krankheitswahrnehmung			
BIPQ-Score	1,1	1,06-1,1	<0,0001
HLOC _{Selbst}	1,3	1,2-1,5	<0,0001
HLOC _{Arzt}	1,0	0,9-1,4	0,548
HLOC _{Zufall}	1,0	0,9-1,1	0,906
EFK-Score			
„Handelndes, problemorientiertes Coping“	0,9	0,7-1,2	0,636
„Abstand & Selbstaufbau“	0,9	0,6-1,2	0,468
„Informationssuche & Erfahrungsaustausch“	1,4	1,0-2,1	0,040
„Bagatellisierung, Wunschenken, Bedrohungsabwehr“	1,0	0,7-1,5	0,985
„Depressive Verarbeitung“	1,4	0,9-2,0	0,106
„Gut Hilfe annehmen können“	0,8	0,6-1,2	0,330
„Aktive Suche nach soz. Einbindung“	0,6	0,5-0,9	0,012
„Vertrauen in die ärztliche Kunst“	0,7	0,4-1,1	0,133
„Erarbeiten eines inneren Haltes“	0,5	0,8-1,6	0,491

Tabelle 48: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Variablen zu Krankheitswahrnehmung und –verarbeitung mit p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall

Wie sich bereits in der deskriptiven Analyse angedeutet hat, spielt das „mächtige Selbst“ für die gesundheitliche Kontrollüberzeugung von Patienten mit Fatigue eine wichtige Rolle und zeigt in unserer Kohorte einen statistisch hoch-signifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Fatigue.

Ebenso hat eine negativere Krankheitswahrnehmung eine hoch-signifikante Assoziation an das Vorhandensein von Fatigue.

Im Hinblick auf die analysierten Copingstrategien, erreichen „aktive Suche nach sozialer Einbindung“ einen protektiv signifikanten Wert und „Informationssuche und Erfahrungsaustausch“ einen verstärkenden signifikanten Wert. Dieses Ergebnis spiegelt einerseits die reduzierte soziale Teilhabe (gemessen im IMET) wider und zeigt, dass Patienten selbst aktiv werden möchten auf der Suche nach Informationen und Erfahrungen anderer Betroffener. Diese Beobachtung passt gut zu gesundheitlichen Kontrollüberzeugung des „mächtigen Selbst“. Beides eröffnet neue Strategien zur Optimierung von Fatigue bei betroffenen Patienten.

3.2.4 Potenziell veränderbare Ursachen von Fatigue

In Ergänzung zu den bisher berichteten Ergebnissen ist ebenfalls interessant, in wie vielen Fällen Hinweise auf mögliche Ursachen für Fatigue gefunden werden können, die potenziell veränderbar ist. Dazu gehören Anämie, Hypothyreose, Vitamin-D-Mangel, Depression und Adipositas. In Tabelle 49 sind die Fallzahlen bezüglich der genannten Faktoren für die Patienten mit und ohne Fatigue angegeben.

	Gesamtzahl %	FSS ≥ 4 Punkte	FSS < 4 Punkte	Vollständigkeit
Schmerzen (NRS), Mittelwert, Spannbreite	-	3,2 0 - 10	1,5 0 - 10	234/234
Hypothyreose TSH >4,2 µUI/ml	n = 6/225 (2,6%)	n = 4/113 (3,5%)	n = 2/112 (1,7%)	225/234
Anämie Hb <11,9 g/dl	n = 41/234 (17,5%)	n = 24/119 (20,2%)	n = 17/115 (14,8%)	234/234
Vitamin-D-Mangel * 25-Hydroxyvitamin D <30 ng/ml	n = 73/212 (31,2%)	n = 34/107 (31,8%)	n = 39/106 (34,0%)	213/234
Depression ADS-L-Score ≥23 Punkte	n = 59/209 (28,2%)	n = 41/110 (37,3%)	n = 18/99 (18,2%)	209/234
Adipositas BMI >30 kg/m ²	n = 26/234 (11,1%)	n = 15/119 (12,6%)	n = 11/115 (9,6%)	234/234
Gesamt	n = 237	n = 142	n = 95	

Tabelle 49: Auflistung möglicher veränderbarer Ursachen für Fatigue, absolute Fallzahlen und Gruppierung in Patienten mit und ohne Fatigue; *Anteil der Patienten mit Vitamin D Substitution: FSS ≥ 4: n = 13, FSS < 4 n = 17; Likelihood-Ratio: Schmerzen 42,725 (p<0,001), Depression 62,816 (p<0,001)^{21/18}

Die einzelnen Ursachen wurden zusammengeführt, so konnten insgesamt 205 Fälle (≠ Patientenanzahl n = 234) ermittelt werden, in denen mindestens eine potenziell veränderbare Ursache für Fatigue vorliegt. 118 Fälle zeigten gleichzeitig ein pathologisches Ergebnis im FSS-Score. Von diesen 118 Fällen kamen 33 Fälle doppelt vor (doppelte Fälle wurden mithilfe der verwendeten Patienten-Nummer identifiziert), sodass am Ende der Analyse bei 85 Patienten mit SLE, die an Fatigue leiden, mindestens eine potenziell veränderbare Ursache für die Entstehung von Fatigue gefunden werden konnten. Das entspricht einem prozentualen Anteil an unserer Patientenkohorte von 71,4%^{21/18}.

3.2.5 Ergebnisse der multivariaten, linearen Regressionsanalyse

Mit den statistisch signifikanten Ergebnissen ($p < 0,05$) der univariaten, linearen Regressionsanalyse (siehe Tabelle 49) wurde im Anschluss eine multivariate Analyse gerechnet, um die wichtigsten Variablen im Zusammenhang mit Fatigue zu identifizieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 50 dargestellt.

Variable	p-Wert
Prednisolon	0,603
Krankheitsdauer	0,211
BMI	0,477
Alter	0,897
SLEDAI-Score	0,268
cSLEDAI-Score	0,120
SLICC-Score	0,449
PSQI-Score	0,588
FKA-Score	0,842
EFK: Aktive Suche nach soz. Einbindung	0,968
EFK: Informationssuche & Erfahrungsaustausch	0,863
HLOC_{Selbst}	0,209
BIPQ-Score	0,064
ADS-L-Score	0,066
IMET-Score	0,000
BILD-Score	0,634
Aktueller Gesundheitszustand	0,848
EuroQol-Score	0,935
Schmerzen	0,457
Schlafstörungen	0,586
Krankheitsaktivität	0,624

Körperliches Wohlbefinden	0,220
Psychisches Wohlbefinden	0,386
SLAQ-Score	0,510

Tabelle 50: Untersuchte Variablen der multivariaten Regressionsanalyse mit zugehörigem p-Wert (Signifikanzniveau <0,05)

Im Anschluss daran wurde mit der schrittweisen Regressionsanalyse ein Modell entwickelt, das die drei statistisch signifikantesten Variablen aus der multivariaten Analyse identifiziert, mit denen das Vorhandensein von Fatigue am besten assoziiert werden kann. Wobei zu berücksichtigen ist, dass Fatigue für jeden Patienten einzigartig sein kann. Tabelle 51 enthält die ausgewählten Variablen.

Variable	Regressionskoeffizient
Modell 1:	
IMET-Score	0,13
Modell 2:	
IMET-Score	0,10
körperliches Wohlbefinden	0,49
Modell 3:	
IMET-Score	0,008
körperliches Wohlbefinden	0,047
BIPQ-Score	0,008

Tabelle 51: Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse mit zugehörigem Regressionskoeffizienten

Das Modell, das in der untersuchten Kohorte das Vorhandensein von Fatigue am besten erklärt besteht aus dem Ergebnis von sozialer Teilhabe (IMET), reduziertem körperlichen Wohlbefinden und der Krankheitswahrnehmung (BIPQ).

Eine reduzierte soziale Teilhabe erklärt in unserer Kohorte das Vorhandensein von Fatigue am besten, gemessen am p-Wert^{21/18}. Krankheitswahrnehmung ist in diesem Modell die schwächste der signifikanten Variablen zur Erklärung von Fatigue.

4 Diskussion

Die Entwicklung von Fatigue bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses, die viele Betroffene so deutlich in ihrer Lebensqualität einschränkt, ist bis heute nicht abschließend geklärt. Im Rahmen meiner Studien bin ich der Frage nachgegangen, welche potenziellen, bekannten Ursachen für Fatigue in einer Ambulanz eines tertiären Zentrums identifiziert werden können, wie sie sich untereinander beeinflussen und welcher Anteil von Fatigue beim SLE durch diese Ursachen möglicherweise erklärt werden kann. Dabei habe ich zunächst eine systematische Literatursuche und eine retrospektive Analyse von möglichen Ursachen durchgeführt, um die Erkenntnisse daraus für meine prospektive Studie zu nutzen. Ziel war und ist es, die Versorgung von Patienten mit SLE und Fatigue zu verbessern, u.a. durch zielgerichtete Konzepte, die Fatigue bei Betroffenen reduzieren und hoffentlich sogar beseitigen helfen.

In der Literatur werden vielfältige mögliche Ursachen für Fatigue diskutiert. Im Rahmen meiner systematischen Literaturrecherche konnte ich Krankheitsaktivität^{67/78}, Schlafstörungen⁴⁶, Depression^{38/53}, mangelnde körperliche Betätigung^{68/69}, Krankheitsverarbeitung⁵¹ und einen Vitamin D Mangel^{36/34/45/28} als wesentliche potenzielle Ursachen identifizieren.

In meinen retro- und prospektiven Analysen konnte ich die Ergebnisse aus der Literatur, die den Einfluss von Krankheitsaktivität auf Fatigue beschreiben, bestätigen^{19/20/21/18}. Patienten mit Fatigue erreichen in meiner Kohorte ein etwa doppelt so hohes Ergebnis im SLAQ, dem Patienten berichteten Aktivitätsscore, im Vergleich zu Patienten ohne Fatigue. Die Werte im SLAQ korrelieren hochsignifikant mit Fatigue, ähnlich wie in der Studie von Goligher et al.³² gezeigt. In einer Studie von Moldovan et al. spielten hingegen Schmerzen und Depression die wichtigste Rolle im Zusammenhang mit Fatigue bei SLE Patienten, während für Krankheitsaktivität (SLAQ) keine statistisch signifikante Korrelation gezeigt werden konnte⁴⁸. Eine mögliche Erklärung für diesen Widerspruch sind zunächst die unterschiedlichen Patientenkollektive. Möglich ist, dass eine gesteigerte Krankheitsaktivität nur indirekt Einfluss

auf Fatigue nimmt: Krankheitsaktivität führt zunächst zu mehr Schmerzen und Depression, die dann ihrerseits mehr Fatigue verursachen⁴⁸. Diese Frage ließe sich allerdings nur über eine Langzeitbeobachtung am besten von Neuerkrankten klären.

Zur Beurteilung der Verbindung von gemessener Krankheitsaktivität zu Fatigue ist ebenfalls von Interesse, ob und wie weit patienten- und arztseitige Einschätzungen der Krankheitsaktivität übereinstimmen. Neben der Erhebung des SLAQs zeigen die Ergebnisse des SLAMs eine erhöhte Krankheitsaktivität bei Patienten mit Fatigue gegenüber Patienten ohne Fatigue. Dabei basiert der SLAQ auf dem SLAM, der viele „anamnestische Angaben“ des Patienten verwertet und damit prinzipiell modifizierbar durch den Patienten und dessen Allgemeinbefinden ist. Tayer et al. und Zonana-Nacach et al. konnten in ihrer Kohorte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des SLAM und Fatigue herstellen^{78/67}. In der linearen Regressionsanalyse meiner erhobenen Daten konnte der SLAM kein statistisch signifikantes Ergebnis erreichen, was möglicherweise in der geringen Anzahl ärztlicherseits vollständig ausgefüllter Fragebögen begründet ist. In der prospektiven Analyse der vorliegenden Arbeit wurde standardmäßig der SLEDAI, ein anderes mehr gebräuchliches Aktivitätsinstrument von den behandelnden Ärzten verwendet und für die weitere Analyse der cSLEDAI, der klinische Teil des SLEDAI, verwendet, der Laborparameter ausspart. Der Unterschied in den erreichten Mittelwerten für Patienten mit und ohne Fatigue war nur gering und auch in der linearen Regressionsanalyse konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden. In einer Studie von Jump et al. konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität, gemessen im SLEDAI, und Fatigue gezeigt werden³⁸. All diese Ergebnisse sind in sich noch nicht 100% schlüssig, ein Zusammenhang in der Beurteilung von Krankheitsaktivität und Fatigue durch den Patienten ist zumindest eine mögliche Erklärung, in dem z.B. Fatigue als Teil der Krankheitsaktivität angesehen wird. Von der klinischen Perspektive ist der Eindruck, dass verschiedene Organmanifestationen beim Lupus unterschiedlich intensiv eine Fatigue auslösen, eine ZNS Beteiligung z.B. mehr als Serositis, dieses bilden aber die verwendeten Aktivitätsinstrumente nicht ab.

Für Schlafstörungen insgesamt und insbesondere für Durchschlafstörungen konnte bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden, dass sie Fatigue beeinflussen oder mit verursachen können^{46/37}. Schlafstörungen korrelieren in meiner Kohorte sowohl in der retrospektiven als auch in der prospektiven Analyse hochsignifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue^{19/20/21/18}.

Auffällig ist dabei, dass bei Patienten ohne Hinweise auf Depressivität (unauffälliger ADS-L-Score), Schlafstörungen nur noch knapp signifikant mit dem Vorhandensein von Fatigue assoziiert sind. Das deutet daraufhin, dass Depressivität eine dominante Co-Variable in dieser Beziehung ist.

Ich untersuchte ebenfalls, in wieweit Krankheitsverarbeitungskonzepte die Entstehung von Fatigue beeinflussen können. In bisherigen Untersuchungen wurde insbesondere das „Katastrophisieren“ als wichtiges Krankheitsverarbeitungskonzept bei SLE Patienten beschrieben²⁵. Dies konnte ich in meiner Kohorte nicht bestätigen. Hier zeigte sich, dass bei Patienten mit Fatigue „Informationssuche und Erfahrungsaustausch“ als auch „aktive Suche nach sozialer Einbindung“ im Vordergrund stehen. Beide sind statistisch signifikant protektiv gegen das Vorhandensein von Fatigue assoziiert.

Mit Blick auf künftige mögliche Interventionen habe ich mich von Beginn an auf potenziell reversible Ursachen für Fatigue konzentriert. Schmerzen spielen eine wichtige Rolle für Patienten mit SLE und Fatigue. Patienten mit Fatigue erreichen auf der numerischen Ratingskala einen mehr als doppelt so hohen Punktwert als Patienten ohne Fatigue. Obwohl es keinen definierten Cut-Off-Wert für Schmerzen und Schmerzintensität gibt, kann man deutlich erkennen, dass Patienten mit Fatigue mehr Schmerzen angeben als Patienten ohne Fatigue. Schmerzen stellen damit in unserer Kohorte einen statistisch signifikanten Einflussfaktor für Fatigue dar^{19/20/21/18}. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Jump et al., die ebenfalls zeigen konnten, dass Fatigue und erlebte Schmerzintensität statistisch signifikant miteinander assoziiert sind³⁸. Moldovan et al. konnten ebenfalls eine positive statistische Korrelation zwischen Fatigue und Schmerzen dokumentieren⁴⁸.

Neben Schmerzen spielen Depression und Depressivität eine wichtige Rolle für Patienten mit chronischen Erkrankungen im Allgemeinen und insbesondere bei Patienten mit SLE. Auch in unserer Kohorte besteht eine hohe Prävalenz von Depressivität. Patienten mit Fatigue erreichen im Durchschnitt ein pathologisches Ergebnis im ADS-L^{21/18}. Im Gegensatz dazu lag der mittlere ADS-L Wert der Patienten ohne Fatigue im Normbereich. Auch die lineare Regressionsanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem ADS-L Ergebnis und Fatigue^{21/18}. Dieses Ergebnis stützt die Ergebnisse aus der retrospektiven Analyse, die bereits reduziertes psychisches Wohlbefinden mit Fatigue in Zusammenhang brachte. Darüber hinaus steht es in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen, die einen

Zusammenhang zwischen Depressivität und Fatigue beschrieben^{38/53}. Die Dokumentation der Komorbiditäten und Medikamente spiegelt diese hohe Prävalenz an depressiver Verstimmung und Depression in unserer Kohorte allerdings nicht wider, was darauf hindeuten kann, dass depressive Erkrankungen ein unterdiagnostiziertes, besser unbehandeltes Problem bei Patienten mit SLE darstellt.

Fehlende sportliche Betätigung und ein erhöhter BMI werden in der Literatur häufig in Zusammenhang mit der Entstehung von Fatigue gebracht. Gleichzeitig gibt es in der Literatur Hinweise, dass vermehrte sportliche Betätigung zur Verbesserung von Fatigue beitragen kann. Sowohl in meiner retrospektiven als auch der prospektiven Kohorte treiben zwei Drittel der Patienten mit Fatigue gar keinen Sport. Fehlende sportliche Betätigung zeigt einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Fatigue in meiner Kohorte^{19/20} und deckt sich damit mit Ergebnissen aus der Literatur^{69/68}. Mahieu et al. unterstützen mit ihrer Arbeit die Hypothese, dass Fatigue bei Patienten mit SLE durch gesteigerte körperliche Aktivität reduziert werden kann⁴⁴. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor für Fatigue in meiner Kohorte ist der BMI. In der retrospektiven Analyse erreichte er keine Signifikanz, jedoch in der prospektiven Kohorte. Dieses Ergebnis passt in den Kontext der zuvor genannten Beziehung zwischen reduzierter körperlicher Aktivität und Fatigue und der Tatsache, dass geringe sportliche Betätigung zu einem erhöhten BMI führen kann. Tench et al. beobachteten ebenfalls einen erhöhten BMI bei Patienten mit SLE und reduzierter körperlicher Aktivität⁶⁸. Oeser et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein erhöhter BMI einen statistisch signifikanten Einfluss auf Fatigue darstellt⁵⁰.

In der Literatur gab es bisher widersprüchliche Angaben zum Einfluss eines Vitamin D Mangels auf Fatigue. In meiner prospektiven Kohorte war ein Vitamin D Mangel sogar häufiger bei Patienten ohne Fatigue zu beobachten^{21/18}. Eine Korrelation mit Fatigue konnte nicht gezeigt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Untersuchung von Stockton et al., die ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss eines Vitamin D Mangels auf Fatigue bei SLE Patientinnen zeigen konnten⁶⁴. Im Gegensatz dazu konnten Ruiz-Irastorza et al. und Salman-Monte et al. jedoch zeigen, dass SLE Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel signifikant mehr Fatigue berichten^{57/58}. In meiner Kohorte erhält mehr als die Hälfte der Patienten eine Vitamin D Substitution, folglich gibt es nur wenige Patienten mit einem Vitamin D Mangel und möglicherweise konnte daher kein Effekt auf Fatigue gezeigt werden. Im Patientenkollektiv von Ruiz-Irastorza et al. und Salman-Monte et al. waren die Fallzahlen für einen Vitamin D Mangel

deutlich größer^{57/58}. Bei den insgesamt beschriebenen potentiell positiven Effekten eines normalen Vitamin Gehalts, wird am ehesten eine prospektive Intervention mit Vitamin D Substitution, die Assoziation zu Fatigue klären.

Neben den Einflussfaktoren, die in der Literatur bereits identifiziert wurden und in meiner Kohorte größtenteils bestätigt wurden, untersuchte ich weitere klinische Faktoren auf ihren Zusammenhang mit Fatigue:

Eine Hypothyreose zeigte in meiner Kohorte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Fatigue.

Das Vorhandensein einer Anämie zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Fatigue. In der Literatur wird beschrieben, dass die Symptome einer Anämie Fatigue ähneln können^{41/9}. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Fatigue bei SLE Patienten und Anämie konnte bisher nicht gezeigt werden.

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte ich zeigen, dass reduzierte soziale Teilhabe das Vorhandensein von Fatigue am besten erklärt^{21/18}. Diese Beobachtung wird durch das Ergebnis der linearen Regressionsanalyse unterstützt, dass eingeschränkte soziale Teilhabe und das Vorhandensein von Fatigue statistisch hochsignifikant miteinander assoziiert sind. Ähnliche Ergebnisse gibt es für Patienten mit anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen: Murphy et al. konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Fatigue und sozialer Teilhabe bei Patienten mit systemischer Sklerose zeigen⁴⁹. Ähnliches konnten Salter et al. für Patienten mit Multipler Sklerose zeigen⁵⁹. Für Patienten mit SLE zeige ich diesen Zusammenhang erstmalig.

Basierend auf den genannten Ergebnissen ergeben sich Interventionsmöglichkeiten, die in künftigen Studien auf ihre Effektivität überprüft werden sollen. Im Rahmen einer Intervention könnte man auch die Richtung des Effekts (Fatigue → verminderte soziale Teilhabe oder verminderte soziale Teilhabe → Fatigue oder beides im Sinne eines Kreislaufs) auflösen.

Der Zusammenhang zwischen reduzierter körperlicher Aktivität und Fatigue legt den Verdacht nahe, dass über mehr körperliche Betätigung Fatigue reduziert werden kann. In einer Interventionsstudie von Tench et al.⁶⁹ wurde der Einfluss von regelmäßiger körperlicher Aktivität im Vergleich zu Entspannungsübungen und einer Kontrollgruppe ohne Intervention untersucht. Tendenziell wurde eine Reduktion von Fatigue nach 12 Wochen mit mindestens dreimal

wöchentlicher körperlicher Aktivität von 30-50 Minuten gesehen⁶⁸. Mahieu et al. konnten ebenfalls über gesteigerte körperliche Aktivität eine Reduktion von Fatigue beobachten⁴⁴.

Basierend auf den statistisch signifikanten Ergebnissen zwischen Depressivität und Fatigue, sollten in klinischer Konsequenz im Arzt-Patient-Gespräch auf Anzeichen für depressive Verstimmungen bei den Patienten eingegangen werden, um gemeinsam mit dem Patienten Lösungen zu finden^{21/18}. Über flächendeckende Angebote, SLE Patienten mit Fatigue und Hinweisen für Depressivität, ein psychosomatisches Erstgespräch oder äquivalente Ersteinschätzungen zu ermöglichen, müssen diese identifiziert und zeitnah einem passenden Therapieangebot zugeführt werden.

4.1 Limitierungen

Durch den monozentrischen Charakter unserer Studie gibt es wohlmöglich einen Selektionsbias, da lediglich Patienten eingeschlossen wurden, die ambulant therapiert wurden. Insgesamt könnte man argumentieren, dass diese Patienten also eher mildere Krankheitsverläufe zeigen, die ohne stationäre Behandlung auskommen. Trotzdem kann man in unserer Kohorte anhand der erhobenen Daten erkennen, dass die Patienten durchaus eine mittlere bis hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Damit bleiben die Ergebnisse aus der ambulanten Krankenversorgung repräsentativ.

Eine weitere Selektion ergibt sich gegebenenfalls dadurch, dass die Patienten aus diesem Kollektiv in einer großen westdeutschen Stadt wie Düsseldorf (und näherer Umgebung) zuhause sind. Hier könnten ethnische und soziodemografische Einflüsse eine Rolle spielen. Unser Patientenkollektiv bestand zum überwiegenden Teil aus kaukasischen Patienten, sodass eine separate Analyse ethnischer Einflüsse nicht möglich war. Dadurch werden unsere Ergebnisse übertragbar auf eine überwiegend kaukasische mitteleuropäische Bevölkerung. Für andere Populationen mit hohem asiatischen, afroamerikanischen oder hispanoamerikanischem Anteil können die Ergebnisse gegebenenfalls nur mit Einschränkungen übertragen werden.

Die Fachambulanz der Poliklinik für Rheumatologie unterteilt sich in Privat- und kassenärztliche Ambulanz. Das untersuchte Patientenkollektiv entstammt zum Großteil der kassenärztlichen Ambulanz, sodass hier ein Bias entstehen könnte, der sich hinsichtlich Einkommensklassen,

Bildungsgrad und beruflicher Stellung manifestieren kann. In der Studienpopulation sind deutlich mehr Frauen als Männer betroffen, was durchaus repräsentativ für die SLE-Verteilung in der Bevölkerung ist. Allerdings können so nur eingeschränkt Aussagen über Fatigue bei männlichen SLE Patienten getroffen werden.

4.2 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie konnten potenziell reversible Ursachen für Fatigue identifiziert werden, die als Grundlage für künftige Interventionen genutzt werden können: Depression ist eine dieser möglichen Ursachen für Fatigue, genauso wie Adipositas, Schmerzen, eine Hypothyreose, Anämie und ein Vitamin-D-Mangel. Meine Analyse konnte zeigen, dass bei 71,4% der Patienten mit Fatigue eine dieser potenziell reversiblen Ursachen vorliegt, die es zu optimieren lohnt.

Die hohe Prävalenz an Depressivität in unserer Kohorte steht in deutlichem Gegensatz zu der kleinen Anzahl der dokumentierten Depressionen und dem geringen Einsatz von antidepressiver, medikamentöser Therapie. Basierend auf unserer Untersuchung sollen behandelnde Ärzte für die Häufigkeit von Depressivität sensibilisiert werden, um betroffene Patienten frühzeitig erkennen und rechtzeitig behandeln zu können. Patienten sollen auf dem Boden unserer Ergebnisse zu regelmäßiger, körperlicher Aktivität ermutigt werden. Darüber hinaus könnten beispielsweise Gruppensportprogramme für SLE Patienten neben der körperlichen Verbesserung von Fatigue ggf. auch über verbesserte soziale Teilhabe Fatigue reduzieren. Gegebenenfalls kann über die Optimierung der genannten Faktoren und Reduktion von Fatigue auch eine Reduktion der patientenseitig berichteten Krankheitsaktivität, im Sinne eines sekundären Outcomes, erreicht werden. Dies gilt es in künftigen Studien zu untersuchen.

Zusammen erklären die potenziell reversiblen Ursachen das Vorhandensein von Fatigue in unserer Kohorte zu etwa 71,4%. Auch für zukünftige Projekte sind sie interessant. Hier sind weitere Untersuchungen angezeigt, die Bedeutung der genannten Pathologien aufzuzeigen. Auch sollte versucht werden, gegebenenfalls medikamentöse und/oder eine psychologische Therapie bei Patienten mit Depressionen zu initiieren, für Lebensstiländerungen bei mangelnder körperlicher Aktivität und Übergewicht zu motivieren und durch Substitutionstherapie (z.B. Vitamin D bei Vitamin-D-Mangel, Eisensubstitution bei Eisenmangelanämie, L-Thyroxin bei

Hypothyreose) die Gesamtsituation der Patienten und die erlebte Fatigue zu verbessern. Neben dem Ziel einer Verbesserung von Fatigue stellen die genannten Ursachen für sich genommen ein Risiko für betroffene Patienten dar und sollten daher ohnehin ins klinische Monitoring eingeschlossen werden.

Die im Rahmen dieser Studie identifizierten unterschiedlichen Konzepte zur Krankheitsverarbeitung legen ein großes Potenzial der Selbstwirksamkeit von Betroffenen nahe, das beispielsweise durch spezielle Patientenschulungen genutzt werden kann.

Mit den vorgeschlagenen Interventionen soll langfristig Fatigue von Patienten mit SLE reduziert und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Ad hoc Committee on Systemic Lupus Erythematoses Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care & Research* 2007; 57: 1348–57, <https://doi.org/10.1002/art.23113>.
2. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS Jr. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25: 71-80
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8292105>.
3. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 405-409
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1191/096120301678646146>.
4. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH and the Committee on Prognosis studies in SLE. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35: 630-40
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780350606>.
5. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British Medical Journal* 1992; 305: 160-64 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1883187/>.
6. Brennan KA, Creaven AM. Living with invisible illness: social support experiences of individuals with systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res.* 2016;25(5):1227-1235.
doi:10.1007/s11136-015-1151-z.
7. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health* 1995; 3: 21 <https://doi.org/10.1007/BF02959944>.
8. Buysse DJ, Reynolds CF Monk TH, Berman S., Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* Volume 1989; 28: 193-213
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165178189900474?via%3Dihub>.
9. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic Cancer patients: Results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology* 2004; 15: 979–86, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh235>.
10. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* 2009; 48: 673-75 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep062>.
11. Chehab G, Richter J, Sander O, Fischer-Betz R, Ostendorf B, Al-Neyadi T, Vordenbäumen S, Acar H, Brinks R, Schneider M. Validation and evaluation of the German version of the Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ), *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:

354-9. Epub 2015 Mar 10.

12. Chehab G, Sander O, Richter J. Validation and evaluation of the German Brief Index of Lupus Damage (BILD) - a self-reported instrument to record damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013, 22: 1050-55 <https://doi.org/10.1177/0961203313500369>.
13. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg D, Newman S. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2012; 21: 465–476 <https://doi.org/10.1177/0961203312436863>.
14. Cojocaru M. Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Buchar)* 2011; 6: 330-6 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391953/>.
15. Corzillus M, Euler HH, Larson MG, Schroeder JO, Liang MH. Aktivitätsindizes bei systemischem Lupus erythematosus: Vergleich der Eignung für retrospektive und Verlaufsuntersuchungen. *Akt Rheumatol* 1993; 18: 150-158 <https://doi.org/10.1055/s-2008-1047329>.
16. Deck R, Mittag O, Hüppe A, Muche-Borowski C, Raspe H. IMET. Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe [Verfahrensdokumentation aus PSYNDEX Tests-Nr. 9005870 und Fragebogen]. In *Leibniz-Zentrum für Psychologische Information und Dokumentation (ZPID) (Hrsg.), 2011, Elektronisches Testarchiv. Trier: ZPID.* <http://dx.doi.org/10.23668/psycharchives.381>.
17. Deutsche Fatigue Gesellschaft (blog). Symptome. Zugegriffen 17. Oktober 2018 <https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/fatigue/fatigue-seite/>.
18. Duesing C, Chehab G, Richter J, Sander O, Fischer-Betz R, Ostendorf B, Acar H, Brinks R, Schneider M. Potentially Reversible Associations with Fatigue in SLE Patients – Results from a Single-centre Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
19. Düsing C, Chehab G, Richter J, Acar H, Brinks R, Schneider M. PS8:158 Developing a cause differentiation of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus (sle) – a retrospective single centre analysis. *Lupus Science & Medicine* 2018;5:doi: 10.1136/lupus-2018-abstract.201.
20. Düsing C, Chehab G, Richter J, Acar H, Brinks R, Schneider M. Ursachendifferenzierung von Fatigue bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus - eine retrospektive Analyse. *German Medical Science GMS Publishing House*; 2018. doi: 10.3205/18dgrh192.
21. Düsing C, Chehab G, Richter J, Sander O, Fischer-Betz R, Ostendorf B, Acar H, Brinks R, Schneider M. Potenziell reversible Ursachen für Fatigue bei Patienten mit SLE – Ergebnisse einer monozentrischen Studie. *German Medical Science GMS Publishing House*; 2019. doi: 10.3205/19dgrh263.
22. EQ-5D User Guides - EQ-5D. Zugegriffen 17. Dezember 2018 <https://euroqol.org/publications/user-guides/>.
23. EQ-5D-5L Lebensqualitätsfragebogen - Auswertung und Inhalt. *heartbeat medical, Patient Reported Outcome Measures (blog)*. Zugegriffen 17. Dezember 2018.

24. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M, Voll RE. Pathogenese des systemischen Lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2018; 77: 789-98.
25. Fischin J, Chehab G, Richter JG, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Willers R, Schneider M. Factors associated with pain coping and catastrophising in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study of the LuLa-cohort. *Lupus Sci Med.* 2015 Nov 12;2(1):e000113. doi: 10.1136/lupus-2015-000113. eCollection 2015.
26. Franke GH, Mähner N, Reimer J, Spangemacher B, Esser J. Erste Überprüfung des Essener Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung (EFK) an sehbeeinträchtigten Patienten. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 2000; 21: 166-72.
27. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Sozial- und Präventivmedizin* 1999; 44: 55-64 <https://doi.org/10.1007/BF01667127>.
28. Gado KH, Gado TH, Samie RMA, Khalil NM, Emam SL, Fouad HH. Clinical significance of vitamin D deficiency and receptor gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist* 2017; 39: 159–64 <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2016.11.003>.
29. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus“. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39: 363-69 <https://doi.org/10.1002/art.1780390303>.
30. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Kalunian K, Nived O, Petri M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfel G. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 809-13 <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/the-reliability-of-the-systemic-lupus-international-collaborating-3>.
31. Glattacker M, Bengel J, Jäckel WH. Die deutschsprachige Version des Illness Perception Questionnaire-Revised. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie* 2009; 17: 158-69 <https://doi.org/10.1026/0943-8149.17.4.158>.
32. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Aviña-Zubieta JA, Lacaille D, Lehman AJ, Ensworth S, Kopec J, Esdaile JM, Liang MH. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 635-42 <http://www.jrheum.org/content/35/4/635>.
33. Graf JM, Claes C, Greiner W, Uber A. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens.“, *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health* 1998; 6: 3-20 <https://doi.org/10.1007/BF02956350>.
34. Hassanlilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Autoimmunity Highlights* (2018) 9:1 <https://doi.org/10.1007/s13317-017-0101-x>.

35. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40: 1725-34 <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>.
36. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health“, *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81: 353-73 <https://doi.org/10.4065/81.3.353>.
37. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol.* 2006; 33: 2453-7.
38. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *The Journal of Rheumatology.* 2005;32(9):1699-1705.
39. Karlson EW, Daltroy LH, Rivest C, Ramsey-Goldman R, Wright EA, Partridge AJ, Liang MH, Fortin PR. Validation of a systemic lupus activity questionnaire (SLAQ) for population studies, *Lupus* 12: 280–86, <https://doi.org/10.1191/0961203303lu332oa>.
40. Kosinski M, Gajria K, Fernandes A, Cella D. Qualitative validation of the FACIT-Fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22(5): 422–430 <https://doi.org/10.1177/0961203313476360>.
41. Kowalczyk S. Allgemeine Depressionsskala und Beck Depression Inventar, GRIN. zugegriffen 17. Dezember 2018, <https://www.grin.com/document/112149>.
42. Leung LLK. Approach to the adult with anemia. UpToDate. Zugegriffen 5. November 2018.
43. 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 & Rheumatism* 1989; 32: 1107-18 <https://doi.org/10.1002/anr.1780320909>.
44. Mahieu MA, Ahn GE, Chmiel JS, Dunlop DD, Helenowski IB, Semanik P, Ramsey-Goldman R. Fatigue, patient reported outcomes, and objective measurement of physical activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25:, 1190–1199. <https://doi.org/10.1177/0961203316631632>.
45. McCarty DE, Reddy A, Keigley Q, Kim PY, Marino AA. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 693-697.
46. Mckinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38: 826-34 <https://doi.org/10.1002/art.1780380617>.
47. Meyer TD, Hautzinger M. Allgemeine Depressions-Skala (ADS), *Diagnostica* 2001; 47: 208-15 <https://doi.org/10.1026//0012-1924.47.4.208>.
48. Moldovan I, Cooray D, Carr F. Pain and depression predict self-reported fatigue/energy in lupus. *Lupus* 2013; 22: 684-89 <https://doi.org/10.1177/0961203313486948>.
49. Murphy SL, Kratz AL, Whibley D, Poole JL, Khanna D. Fatigue and its Association with

Social Participation, Functioning and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;10.1002/acr.24122. doi:10.1002/acr.24122.

50. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(11):3651-3659. doi:10.1002/art.21400
51. Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Rheumatol* 2002; 29: 482-6
<http://www.jrheum.org/content/29/3/482.abstract>.
52. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatism* 1991; 34: 937-44 <https://doi.org/10.1002/art.1780340802>.
53. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, Sampedro M, Padilla PA, Brey RL. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37: 2032-38, <https://doi.org/10.3899/jrheum.091366>.
54. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer* 2006; 42: 846-63 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.026>.
55. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 93-96
<https://doi.org/10.1191/096120301670679959>.
56. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: Updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)“, *Arthritis Care & Research* 2011; 63: 37-46 <https://doi.org/10.1002/acr.20572>.
57. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 920–923.
58. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Almirall M, Corzo P, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in supplemented and non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region. *Rheumatol Int* 2016; 36: 975–985.
59. Salter A, Fox RJ, Tyry T, Cutter G, Marrie RA. The association of fatigue and social participation in multiple sclerosis as assessed using two different instruments. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:165-172. doi:10.1016/j.msard.2019.04.014.
60. Schleuter S, Röhrig A. iqpr-assessment: FFbH-R Funktionsfragebogen Hannover zur alltagsnahen Diagnostik der Funktionsbeeinträchtigung durch Rückenschmerzen. Zugegriffen 11.

Dezember 2018, <http://www.assessment-info.de/assessment/seiten/datenbank/vollanzeige/vollanzeige-de.asp?vid=398>.

61. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013; 27: 363-75 <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.009>.
62. Schneider M, Carnarius H, Schlegl T. Partizipative Entscheidungsfindung auch bei komplexen systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE)? [published correction appears in *Z Rheumatol.* 2017 Feb;76(1):26]. *Z Rheumatol.* 2017;76(3):219-227. doi:10.1007/s00393-016-0208-x.
63. Stewart L, Hays RD, Ware JE. The MOS Short-Form General Health Survey. Reliability and validity in a patient population. *Medical Care* 1988; 26: 724-35.
64. Stockton KA, Kandiah DA, Paratz JD, Bennell KL. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls. *Lupus* 2012;21:271-278. doi:10.1177/0961203311425530.
65. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26(2):490-497.
66. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clinical Science* 2000; 99: 1-8 <https://doi.org/10.1042/cs0990001>.
67. Tayer WG, Nicassio PM, Weisman MH, Schuman C, Daly J. Disease status predicts fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 1999-2007 <http://www.jrheum.org/content/28/9/1999.abstract>.
68. Tench CM, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D’Cruz DP. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 474-481 <http://www.jrheum.org/content/29/3/474.abstract>.
69. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D’Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology* 2003; 42: 1050–54 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg289>.
70. Tench CM, McCurdie I, White PD, D’Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39: 1249-54 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.11.1249>.
71. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life“, *Health Policy* 1990; 16: 199-208 [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
72. Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2007; 36:115-122.
73. Valko PO, Bassett CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss cohort. *Sleep* 2008; 31: 1601-7 <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1601>.
74. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, Askanase

- A, Balážová P, Bonfa E, Bootsma H, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 554-61 <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209519>.
75. Wallston KA, Strudler Wallston B, DeVellis R. Development of the multidimensional health locus of control (MHLC) scales. *Health Education Monographs* 1978; 6: 160-70 <https://doi.org/10.1177/109019817800600107>.
76. Yazdany J, Trupin L, Gansky SA, Dall'Era M, Yelin EH, Criswell LA, Katz PP. Brief index of lupus damage: A patient-reported measure of damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2011; 63: 1170-77 DOI 10.1002/acr.20503.
77. Zimmer R, Scherbarth HR, Rillo OL, Gomez-Reino JJ, Muller S. Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72: 1830-35 <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202460>.
78. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus* 2000; 9: 101-9 <https://doi.org/10.1191/096120300678828046>.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Matthias Schneider, der mir nicht nur das Promotionsthema überlassen hat, sondern damit auch meine Begeisterung für die Rheumatologie geweckt und meinen beruflichen Werdegang maßgeblich beeinflusst hat. Ich möchte mich bedanken für die stets intensive Betreuung, die detaillierten Korrekturen und das durchweg konstruktive Feedback.

Daneben möchte ich Herrn Dr. Gamal Chehab danken, der mich von Beginn an in der Entwicklung und Umsetzung meiner Promotion stets unterstützt hat und für Fragen und Probleme immer ein offenes Ohr hatte. Ich bedanke mich für viel Geduld, die ausführlichen Korrekturen und Anregungen, sowie die praktische Unterstützung in der Patientenrekrutierung.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn PD Dr. Ralph Brinks, der mir die Grundlagen der Statistik vermittelt hat und mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein großer Dank geht an meine Familie, die mich zu jeder Zeit unterstützt und motiviert haben und mir bei Schwierigkeiten immer wieder zur Seite standen.

Daneben möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die sich bereit erklärt haben an meiner Studie teilzunehmen und damit meine Promotion erst möglich gemacht haben.