

K. Herlyn  
W. L. Gross  
E. Reinhold-Keller

## Langzeitprognose und -outcome von Patienten mit primär systemischen Vaskulitiden (PSV): Erste Ergebnisse in der BRD

### Prognostic factors and outcome in primary systemic vasculitides in Germany

**Zusammenfassung** Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei primär systemischen Vaskulitiden (PSV) eignen sich Outcome-Parameter wie die Krankheitsausdehnung und -aktivität, die Erfassung irreversibler Organschädigungen sowie die

gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit einer erweiterten Kerndokumentation (KD) sollen longitudinale Daten zur detaillierten Charakterisierung von PSV über einen Zeitraum von 5 Jahren gewonnen werden. Die KD dient als Basis für eine Vaskulitiskohorte und ein zu entwickelndes interdisziplinäres Patientenschulungskonzept, das durch eine multi-zentrische Studie evaluiert wird.

**Summary** Some outcome parameters have been shown to represent valuable measures for the long-term assessment of primary systemic vasculitides (PSV). These parameters include disease extent, disease activity, damage, and the health-related quality of life. We describe a concept for the establishment of a de-

tailed documentation system for PSV with a duration of at least 5 years to obtain a reliable characterization of these patients. This database will provide the basis for a PSV cohort and the development of an interdisciplinary patient education concept followed by an evaluation with a multicenter, trial.

**Schlüsselwörter** Outcome – Vaskulitis – Krankheitsausdehnung – Krankheitsaktivität – Kerndokumentation – gesundheitsbezogene Lebensqualität

**Key words** Outcome – vasculitis – disease extent – disease activity – disease assessment and documentation – health-related quality of life

Dr. med. K. Herlyn, M.P.H. (✉)  
Prof. Dr. med. W. L. Gross  
Dr. med. E. Reinhold-Keller  
Medizinische Krankenhausabteilung  
der Rheumaklinik Bad Bramstedt/Poliklinik  
für Rheumatologie  
Universitätsklinikum Lübeck  
Oskar-Alexander-Str. 26  
D-24576 Bad Bramstedt  
Email: k.herlyn@rheuma-zentrum.de

### Einleitung

Primär systemische Vaskulitiden (PSV) galten bis vor wenigen Jahren als extrem seltene und nur bei Vollaussprache diagnostizierbare Erkrankungen. Epidemiologische Fragestellungen wurden deshalb nur unzureichend untersucht. Erste Studien zur Prävalenz von PSV gehen von ca. 150–290 Erkrankungen/1 Million Einwohner in Schleswig-Holstein aus und sind so mit der Prävalenz des Systemischen Lupus Erythematoses vergleichbar.

Erste Daten des Vaskulitis-Registers Schleswig-Holstein zeigen für 1998 eine Inzidenz von 50/1 Million Einwohner. Häufigste PSV waren 1998 in Schleswig-

Holstein (2,8 Mio. Einwohner) die Arteriitis temporalis (n=39), die kutane leukozytoklastische Angiitis (n=22) und die Wegenersche Granulomatose (WG) (n=17). Diese Zahlen entsprechen einer Inzidenz von 8/1 Mill. Einwohner für die WG in Schleswig-Holstein und sind mit den bisher in der Literatur beschriebenen Daten vergleichbar (2, 15).

Prospektive longitudinale Untersuchungen zur detaillierten Charakterisierung von PSV existieren derzeit nicht. Bisherige Studien beziehen sich überwiegend auf klinische und laborchemische Parameter (5, 7, 12, 13), während der subjektive Funktionsstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) unberücksichtigt blieben.

## Outcome-Messung bei PSV

In den vergangenen fünf Jahren wurden Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsausdehnung und -aktivität, sowie irreversibler Organschädigungen entwickelt und validiert (3, 4, 10). Bei der subjektiven patienten-bezogenen Beurteilung des Befindens hat die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) in den letzten zwei Jahrzehnten in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Effektivität von Therapien entscheidend an Bedeutung gewonnen. Zu ihrer Messung wird weltweit das generische Instrument Short Form 36 (SF-36) genutzt (1, 16). Darüber hinaus sind Laborparameter wie CRP und ANCA sowie bildgebende Verfahren als sogenannte objektive Parameter von Bedeutung.

### Instrumente zur Beurteilung der oben genannten Aspekte des Krankheitsverlaufs

#### 1. Disease Extent Index (DEI)

Der DEI erfaßt die Krankheitsausdehnung (4) durch Bildung eines Summenscores, indem jeweils zwei Punkte für ein betroffenes Organ berechnet werden, bei B-Symptomatik ein Punkt, so daß ein maximaler Score von 21 möglich ist (Tab. 1). Die betroffenen Organe werden unabhängig von der Dauer der Beteiligung gezählt. Der DEI zeichnet sich durch eine sehr gute Akzeptanz und Praktikabilität im klinischen Bereich aus, die Zeit für die Komplettierung beträgt 1–2 Minuten. Hohe Korrelationen mit der Krankheitsaktivität (BVAS,

$r=0,9$ ) und dem cANCA-Titer ( $r=0,5$ ) bestätigen seine konvergente Validität.

#### 2. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Der BVAS wurde zur Erfassung der Krankheitsaktivität durch den behandelnden Arzt entwickelt (10) und mißt aktuelle Manifestationen in 9 Organsystemen (Tab. 1). Mehrere Symptome innerhalb eines Organsystems können vorhanden sein und beurteilt werden. Bei der Auswertung wird eine Gewichtung nach Schweregrad vorgenommen. Entscheidend ist, daß die Symptome Vasculitis-bedingt sind, aktuell vorhanden oder in den letzten 4 Wochen neu aufgetreten oder progredient sind. Ein Summenscore zwischen 0 und 63 ist möglich, ein Wert von 63 repräsentiert eine maximal hohe Krankheitsaktivität.

#### 3. Vasculitis Damage Index (VDI)

Der VDI mißt kumulativ durch die Vaskulitis entstandene irreversible Organschädigungen anhand von 64 Symptomen in 11 Organsystemen. Berücksichtigt werden Symptome, die nach Erstmanifestation der Vaskulitis aufgetreten sind, länger als 3 Monate bestehen und als nicht therapierbar im Sinne einer Vernarbung gelten (3). Abhängig von der Fragestellung ist die Bildung verschiedener Scores, z. B. eines System-Scores (max. 11) und eines Critical Damage Scores (max. 16) mit dem lebensbedrohliche Schädigungen erfaßt werden, möglich.

**Tab. 1** Charakterisierung der Instrumente: Anzahl der Items/Organmanifestation bzw. Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)

	Symbol	Ausdehnung DEI	Aktivität BVAS	Damage VDI	Gesundheitsbezogene LQ	SF-36
Organmanifestation		Item (n)	Item (n)	Item (n)	Dimension	Item (n)
HNO	E	1	6	6	Körperliche Funktionsfähigkeit	10
Lunge	L	1	5	7	Körperliche Rollenfunktion	4
Niere	K	1	7	3	Schmerzen	2
Haut	S	1	6	2	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Veränderung	5/1
Schleimhaut			2	1	Vitalität	4
Auge	EY	1	5	7	Soziale Funktionsfähigkeit	2
Gelenke/Muskulatur	A	1	2	5	Psychisches Wohlbefinden	5
Zentrales Nervensystem	C	1	4	6	Emotionale Rollenfunktion	3
Peripheres Nervensystem	P	1	3	1		
Kardiovaskuläres System	H	1	7	7/9		
Gastro-Intestinal-Trakt	GI	1	2	4		
B-Symptomatik/systemische Manifestationen	B	1	5			
Therapie-Nebenwirkungen				5		
Minimum/Maximum-Score		0/21	0/63	0/11 <sup>a</sup> /16 <sup>b</sup> /64 <sup>c</sup>	Für jede Dimension	0/100

<sup>a</sup> organbezogen, <sup>b</sup> lebensbedrohliche Symptome, <sup>c</sup> alle Symptome

Die Komplettierung der drei oben beschriebenen Instrumente erfolgt durch den behandelnden Arzt.

Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Regel durch den Patienten. Sie hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und kommt sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien zur Anwendung, z.B. bei der Verlaufsbeurteilung von Krankheitsbildern, in Therapiestudien und bei epidemiologischen Fragestellungen. In der internationalen Literatur wurde das Konstrukt LQ als mehrdimensionales Konzept zur Erfassung des psychischen, physischen und sozialen Funktionsstatus akzeptiert (11).

#### 4. Short Form 36 (SF-36)

Ein international validiertes Instrument stellt der aus der Medical Outcomes Study entwickelte Short Form 36 dar (16). Dieses generische Instrument zeichnet sich auch in der deutschen Übersetzung durch eine hohe Praktikabilität, Akzeptanz, Validität und Reliabilität aus und wird in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt (1). Mit 36 Items werden 8 Subskalen erfaßt (Tab. 1), deren Auswertung durch die Berechnung eines Summenscores erfolgt, der auf Werte zwischen 0 und 100 transformiert wird. Je höher der Wert, umso besser die Einschätzung der Funktion in der jeweiligen Dimension. Durch multiple Messungen standardisierter Populationen sind Vergleiche mit anderen Erkrankungen oder Gesunden möglich. Eine longitudinale Messung an 180 Patienten mit WG in Vollremission zeigt im Vergleich mit einer alters- und geschlechtsgemachten Normalpopulation insbesondere in der Einschätzung der physischen Funktion und des Gesundheitszustandes Einschränkungen (6).

Aufgrund fehlender Daten zur detaillierten Charakterisierung von Patienten mit PSV, dem Fehlen von Prädiktoren zur Langzeitprognose und der Frage, warum Patienten in Vollremission ihre Funktion als eingeschränkt betrachten, ergibt sich die Notwendigkeit einer erweiterten Kerndokumentation (KD) mit nachfolgendem Aufbau einer multizentrischen Kohorte, die im Rahmen des Rheumanetzes (MedNet) geplant und etabliert werden soll.

Diese dient als Basis für die Etablierung und Evaluation einer standardisierten Patientenschulung.

Das Konzept der erweiterten KD sieht eine mindestens jährliche Dokumentation der Krankheitsausdehnung, -aktivität, und damage, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Erwerbstätigkeit und des Rentenstatus, des Leistungsvermögens sowie der relevanten Laborparameter, bildgebenden Verfahren und der medikamentösen Therapie aller stationär oder ambulant behandelten PSV-Patienten vor. Nach Etablierung im Rheumazentrum Lübeck/Bad Bramstedt werden die kooperierenden Zentren einbezogen, die follow-up-Phase soll mindestens fünf Jahre betragen.

Standardisierte Patientenschulungen stellen eine effektive Therapie bei der Rheumatoiden Arthritis (8, 9) und dem systemischen Lupus erythematoses dar (14). Vor diesem Hintergrund wird nach Etablierung der KD ein interdisziplinäres Schulungskonzept im Modulsystem entworfen, an dem Ärzte, Pflegepersonal, Psychologen, Pädagogen, Krankengymnasten, Ergotherapeuten u. a. beteiligt sind. Auch hier ist zunächst die Etablierung und Standardisierung im Rheumazentrum Lübeck/Bad Bramstedt mit anschließender Übertragung auf die anderen Zentren vorgesehen. In einer multizentrischen prospektiven Studie wird das Therapiekonzept der Patientenschulung im prä/post-Design untersucht. Als Outcome-Parameter eignen sich Wissen über Vaskulitiden, die gesundheitsbezogene LQ, Leistungsvermögen, Erwerbstätigkeit, AU-Tage und die Anzahl der Arztbesuche.

Das Projekt ermöglicht eine detaillierte Charakterisierung von Patienten mit PSV anhand subjektiver und objektiver Parameter durch die Etablierung einer einheitlichen Kerndokumentation (KD), den Aufbau eines einheitlichen EDV-Dokumentations-Systems für Vaskulitiden, eine prospektive longitudinale multizentrische Erfassung, die Identifikation prognostischer Faktoren hinsichtlich Morbidität und Mortalität und die Erfassung neuer und prävalenter PSV. Darüber hinaus kann eine Therapieoptimierung durch Entwicklung und Integration einer standardisierten Patientenschulung, eine Optimierung der Versorgung durch die Identifikation prognostischer Faktoren, die Aufdeckung von Praxisvariation zwischen Zentren, und die Bildung eines bundesweiten Vaskulitis-Netzwerks entstehen.

## Literatur

1. Bullinger M, Kirchberger I, Ware JE (1995) Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z f Gesundheitswiss* 3:21–36
2. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA (1996) The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 39:87–92
3. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage COS, Adu D (1997) Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 40:371–380

4. deGroot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E: Development and validation of a disease extent index for ANCA-associated vasculitides. Submitted
5. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P (1999) Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients *Medicine* 78:26–37
6. Herlyn K, Reinhold-Keller E, Zeidler A, Raspe H, Gutfleisch J, Peter H, Gross WL (1998) Health-related quality of life in primary systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 41:S122
7. Ishikawa K, Maetani S (1994) Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors *Circulation* 90:1855–1860
8. Langer HE, Ehlebracht-König I, Josenhans J (1998) Evaluation des Patientenschulungskurses „chronische Polyarthritis“. *Deutsche Rentenversicherung* 3-4:239–264
9. Lorig CD, Boudreau ML (1997) Patient education in rheumatology. *Curr Opin Rheumatol* 9(2):106–111
10. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D (1994) Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 87:671–678
11. Najman JM, Levine S (1981) Evaluating the impact of medical care and technology on the quality of life. A review and critique. *Soc Sci Med* 15F: 107–115
12. Reinhold-Keller E, Beuge N, deGroot K, Latza U, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL (1998) Standardized interdisciplinary care results in long-term survival in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* (in press)
13. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J (1998) Prognostic factors in leucocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 134:309–315
14. Thieme K und Arbeitsgruppe (1997) SLE-Patientenschulung. Das SLE-Patientenschulungsprogramm – Programminhalt und erste Evaluationsergebnisse. *Akt Rheumatol* 22:98–104
15. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI (1995) Epidemiology of systemic vasculitis: Changing incidence or definition? *Sem Arthritis Rheum* 25:28–34
16. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): 1. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473–495