

Aus dem

Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Medius Klinik Kirchheim

Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie,
Nephrologie und Diabetologie

**Querschnittsstudie zu Komplikationen und
Folgeerkrankungen der Therapie mit Glukokortikoiden
bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden unter
Berücksichtigung der Patientenperspektive**

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

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

vorgelegt von

Scherbacher, Paul Janis

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Hellmich

2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Joos

3. Berichterstatter: Professorin Dr. I. Kötter

Tag der Disputation: 08.12.2025

I Inhaltsverzeichnis

II Abkürzungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Abbildungsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)	1
1.1.1	Epidemiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden.....	3
1.1.2	Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden	4
1.1.3	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA).....	5
1.1.4	Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	6
1.1.5	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).....	7
1.2	Pathophysiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden	9
1.3	Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden.....	11
1.3.1	Remissionsinduktion	11
1.3.2	Remissionserhaltende Therapie	12
1.3.3	Rezidive	13
1.3.4	Supportive Therapie.....	14
1.4	Studienlage zu Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden	15
1.5	Zielsetzung der Studie	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Patientenkollektiv	18
2.2	Datenerfassung	19
2.2.1	Basisdaten	19
2.2.2	Erfassung der Glukokortikoid-Toxizität	19
2.2.3	Erfassung der Glukokortikoid-Exposition	22

2.2.4	Erfassung der Glukokortikoid-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen	23
2.2.5	Patient-reported outcome measures (PROM).....	25
2.2.6	Erfassung der Patientenperspektive zu Glukokortikoiden.....	25
2.2.7	Auswertung der Fragebögen.....	26
2.3	Statistische Methodik.....	28
2.4	Ethik.....	29
3	Ergebnisse	29
3.1	Patientencharakteristika	29
3.2	Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in der AAV- und Kontrollgruppe	33
3.3	Korrelation von Glukokortikoid-Exposition und -Toxizität in der AAV-Gruppe.....	36
3.4	Berechnung einer Schwellendosis für das Auftreten von Glukokortikoid-Toxizität bei AAV-Patienten	39
3.5	Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des AAV-Subtyps.....	40
3.6	Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität in der AAV-Gruppe	43
3.7	Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des Alters in der AAV-Gruppe	48
3.8	Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des Geschlechts in der AAV-Gruppe	51
3.9	Patient-reported outcome measures (PROM)	54
3.9.1	PROMs im Vergleich zwischen AAV- und Kontrollgruppe	54
3.9.2	PROMs im Vergleich der AAV-Subtypen	56
3.9.3	PROMs in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität in der AAV-Gruppe	57

3.9.4	PROMs in Abhängigkeit des Alters in der AAV-Gruppe.....	60
3.9.5	PROMs in Abhängigkeit des Geschlechts in der AAV-Gruppe	61
3.9.6	Korrelationen von PROMs in der AAV-Gruppe	62
3.10	Patientenperspektive der AAV-Patienten zur Glukokortikoid-Therapie	65
3.10.1	Positive Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientensicht	65
3.10.2	Negative Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientensicht	66
3.10.3	Auswirkungen der Glukokortikoid-Therapie auf den Alltag	67
3.10.4	Kenntnisse der AAV-Patienten über Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen	68
3.10.5	Bedeutung der Glukokortikoid-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe.....	69
3.10.6	Bewertung von Glukokortikoid-Therapiestrategien durch AAV- Patienten	70
4	Diskussion	72
5	Zusammenfassung	91
6	Literaturverzeichnis	94
7	Erklärung zum Eigenanteil	102
8	Liste der Veröffentlichungen.....	103
9	Appendix	104
9.1	Anlage 1: Anleitung für die Bewertung des Glucocorticoid Toxicity Index 2.0 (GTI 2.0)	104
9.2	Anlage 2: ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV- PRO) Fragebogen	111
9.3	Anlage 3: Fragebogen zur Bedeutung von Therapiestrategien aus Patientenperspektive	114
9.4	Anlage 4: Fragebogen zur Bedeutung der Folgeschäden der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive	115

9.5	Anlage 5: Ergänzende Tabellen zu den Ergebnissen der Studie	119
10	Danksagung	122

II Abkürzungsverzeichnis

95%KI	95% Konfidenzintervall
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
AAV-PRO	ANCA-associated vasculitis patient reported outcome
ACR	American College of Rheumatology
AIS	Aggregate Improvement Score
ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
AUC	Area under the curve
AZA	Azathioprin
BDI-II	Beck Depression Inventory II
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CAF	Concerns about the future
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CT	Computertomographie
CWS	Cumulative Worsening Score
CYC	Cyclophosphamid
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ERL	Emotional role limitations
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
EWB	Emotional well-being
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
GC	Glukokortikoide
GH	General health
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glucocorticoid Toxicity Index
IL	Interleukin
IQR	Interquartile Range
LEF	Leflunomid
MCID	Minimal clinical important difference
MMF	Mycofenolat Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase

MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NET	Neutrophil extracellular traps
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika
OSS	Organ specific symptoms
PET	Positronenemissionstomographie
PF	Physical functioning
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRL	Physical role limitations
PROM	Patient reported outcome measures
PR3	Proteinase-3
ROC-Analyse	Receiver Operating Characteristics Analyse
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RTX	Rituximab
SD	Standarddeviation
SEI	Social and emotional impact
SF-36	Short form-36
SocF	Social functioning
SSS	Systemic symptoms severity
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TSE	Treatment side effects
VDI	Vasculitis Damage Index

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Granulomatose mit Polyangiitis	6
Tabelle 2: 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Mikroskopische Polyangiitis	7
Tabelle 3: 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	8
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für AAV- und Kontrollgruppe	18
Tabelle 5: Domänen und Itemscores des Glucocorticoid Toxicity Index 2.0 (GTI 2.0)	20
Tabelle 6: Für die Studie in Betrachtung gezogene Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen	23
Tabelle 7: Patientencharakteristika der AAV- und Kontrollgruppe	30
Tabelle 8: Patientencharakteristika der AAV-Subtypen	32
Tabelle 9: Glukokortikoid-Therapie und GTI in AAV- und Kontrollgruppe	33
Tabelle 10: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen an t2 in der AAV- und Kontrollgruppe	34
Tabelle 11: Korrelation von GTI-Scores mit Glukokortikoid-Exposition, Krankheitsdauer, VDI und BVAS in der AAV-Gruppe	36
Tabelle 12: Korrelation von BVAS und VDI mit der Glukokortikoid-Exposition bei AAV-Patienten	39
Tabelle 13: Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des AAV-Subtyps	41
Tabelle 14: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen in Abhängigkeit des AAV-Subtyps	42
Tabelle 15: Patientencharakteristika von AAV-Patienten in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität	43
Tabelle 16: Glukokortikoid-Exposition und GTI in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität	44
Tabelle 17: GTI-AIS-Scoring in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität	46
Tabelle 18: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen an t2 von AAV-Patienten in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität	47

Tabelle 19: Patientencharakteristika von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters.....	49
Tabelle 20: Glukokortikoid-Exposition und GTI von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters	49
Tabelle 21: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen an t2 von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters	50
Tabelle 22: Patientencharakteristika von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts	51
Tabelle 23: Glukokortikoid-Exposition und GTI von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts.....	52
Tabelle 24: Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen an t2 von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts	53
Tabelle 25: PROMs bei AAV-Patienten und Kontrollpatienten	54
Tabelle 26: PROMs in Abhängigkeit des AAV-Subtyps	56
Tabelle 27: PROMs von AAV-Patienten in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität	58
Tabelle 28: PROMs von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters	60
Tabelle 29: PROMs in der AAV-Gruppe in Abhängigkeit des Geschlechts	61
Tabelle 30: Korrelation von GTI-Scores mit PROMs in der AAV-Gruppe	62
Tabelle 31: Korrelation von Glukokortikoid-Exposition mit dem AAV-PRO bei AAV-Patienten	63
Tabelle 32: Korrelation von BVAS und VDI mit dem AAV-PRO bei AAV-Patienten	64
Tabelle 33: Korrelation des AAV-PRO mit BDI-II, FACIT und SF-36 in der AAV-Gruppe	64
Tabelle 34: Positive Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe.....	65
Tabelle 35: Negative Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe.....	66
Tabelle 36: Auswirkungen der Glukokortikoid-Therapie auf den Alltag von AAV-Patienten.....	67

Tabelle 37: Kenntnisse der AAV-Patienten bezüglich Glukokortikoid- Nebenwirkungen	68
--	----

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Analyse der Beziehung von GTI-AIS und aktueller Glukokortikoid-Exposition in der AAV-Gruppe.....	37
Abbildung 2: Analyse der Beziehung von GTI-CWS und totaler kumulativer Glukokortikoid-Dosis in der AAV-Gruppe	38
Abbildung 3: ROC-Analyse zur Bestimmung der Glukokortikoid-Schwellendosis für eine Verschlechterung im GTI-AIS im Beobachtungszeitraum in der AAV-Gruppe	40
Abbildung 4: Anteil an AAV-Patienten mit AIS \leq -10, AIS zwischen -10 und 10 oder AIS \geq 10 in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität	45
Abbildung 5: Anteil an AAV-Patienten mit einem CWS <10 oder CWS \geq 10 in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität.....	47
Abbildung 6: Darstellung der SF-36 Subscores im Vergleich von AAV-Gruppe und Kontrollgruppe in einem Netzdiagramm.....	55
Abbildung 7: Netzdiagramme der SF-36 Subscores und AAV-PRO Subscores in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität.....	59
Abbildung 8: Bedeutung der Glukokortikoid-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe.....	70
Abbildung 9: Bewertung von Glukokortikoid-Therapiestrategien durch AAV-Patienten.....	72

1 Einleitung

1.1 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind nekrotisierende Vaskulitiden, welche hauptsächlich kleine Gefäße wie Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien betreffen und sich immunhistochemisch mit wenigen oder ohne Immunkomplexablagerungen darstellen (Jennette et al., 2013, S. 7). Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zählen, laut der im Jahr 2012 in der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) erneuerten Nomenklatur der Vaskulitiden, die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehemals Morbus Wegener), die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehemals Churg-Strauss-Syndrom) (Jennette et al., 2013, S. 1; Robson et al., 2018a, S. 675). In der Regel sind bei Patienten mit AAV Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachweisbar. ANCAs sind Autoantikörper, deren Epitope spezifisch gegen Antigene im Zytoplasma von Neutrophilen und Monozyten gerichtet sind (Al-Hussain et al., 2017, S. 227). Die Antigene der ANCAs sind die Proteinase-3 (PR3) und die Myeloperoxidase (MPO). Dabei zeigen PR3-ANCA in der Regel ein zytoplasmatisches Muster (cANCA) und MPO-ANCA ein perinukleäres Muster (pANCA) in der Immunfluoreszenzmikroskopie (Jennette et al., 2013, S. 7; Al-Hussain et al., 2017, S. 228). Patienten, welche die Definition einer AAV erfüllen, aber in der Serologie negativ auf ANCAs getestet werden, können die Diagnose einer ANCA-negativen AAV erhalten. Möglicherweise liegen bei Patienten mit ANCA-negativer AAV bisher nicht entdeckte ANCA-Spezifitäten vor (Jennette et al., 2013, S. 7; Al-Hussain et al., 2017, S. 229).

Als systemische Vaskulitiden können die AAV durch Krankheitsaktivität in multiplen Organsystemen erheblichen irreversiblen Schaden verursachen (Koutantji et al., 2003, S. 826). Zur systemischen Erfassung von Krankheitsverlauf, Krankheitsmanifestationen und Endorganschäden werden für die klinische Anwendung validierte Messinstrumente empfohlen (Hellmich 2019, S. 520). Der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ist ein validiertes

Messinstrument für die Krankheitsaktivität bei systemischen Vaskulitiden (Mukhtyar et al., 2009, S. 1827). Endorganschäden durch Krankheitsaktivität oder Nebenwirkungen der Therapie können mit dem Vasculitis Damage Index (VDI) erfasst werden (Exley et al., 1997, S. 377). Die AAV werden gemäß der S3-Leitlinie von 2024 sowie den EULAR-Empfehlungen von 2022 in zwei Subgruppen mit oder ohne potenziell lebens- oder organbedrohlichem Verlauf eingeteilt (Holle et al., 2024, S. 15).

Die Prognose der AAV ist ohne Therapie sehr schlecht. Vor der Einführung immunsuppressiver Therapien lag das 1-Jahres-Überleben von AAV-Patienten nach Erstdiagnose bei 20% (Flossmann et al., 2011, S. 488). Die Prognose verbesserte sich erheblich durch die Einführung von Cyclophosphamid (CYC) und Glukokortikoiden (GC) in den 1960er Jahren (Flossmann et al., 2011, S. 488). Heutzutage liegt das 5-Jahres-Überleben von AAV-Patienten bei 75–80% (Yates et al., 2017, S. 63; Flossmann et al., 2011, S. 491; Sánchez Álamo et al., 2023, S. 1661). Damit haben AAV-Patienten trotz der stetigen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten weiterhin eine deutlich höhere Mortalität als die Normalbevölkerung (McGovern et al., 2020, S. 1079; Flossmann et al., 2011, S. 492). Die höhere Mortalität der AAV-Patienten begründet sich zu Beginn der Erkrankung einerseits durch Krankheitsaktivität, andererseits auch zu über 40% durch Infektionen als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie (Flossmann et al., 2011, S. 491). Mehr als ein Jahr nach Erstdiagnose ist nicht mehr die Krankheitsaktivität der Vaskulitis, sondern sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache von AAV-Patienten (Flossmann et al., 2011, S. 491). Bei älteren AAV-Patienten ist die höhere Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung besonders stark ausgeprägt (McGovern et al., 2020, S. 1079).

Durch die immunsuppressive Therapie erreichen über 90% der AAV-Patienten eine Remission (Hellmich 2019, S. 523; Flossmann et al., 2011, S. 488). Eine Remission ist dabei definiert als vollständige Abwesenheit von typischen Symptomen einer aktiven AAV oder Zeichen von Krankheitsaktivität mit oder ohne stabile immunsuppressive Therapie und einer GC-Therapie von $\leq 7,5$ mg/d Prednisolon-Äquivalent. Dabei sollte der BVAS als etabliertes Messinstrument für

Krankheitsaktivität herangezogen werden (Yates et al., 2017, S. 61; Schirmer et al., 2017, S. 79; Hellmich et al., 2024, S. 31). Trotz des grundsätzlich guten Therapieansprechens von AAV erleiden 50% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose ein Krankheitsrezidiv, was eine erneute Intensivierung der immunsuppressiven Therapie zur Folge hat (McClure et al., 2019, S. 967). Der chronisch progressive Krankheitsverlauf sorgt einerseits durch wiederkehrende Krankheitsaktivität und andererseits durch Nebenwirkungen der Therapie für eine Akkumulation von Organ- und Gewebeschäden bei Patienten mit AAV (Hellmich et al., 2021, S. 4869). Für das Management der AAV ist es essenziell, die richtige Balance zwischen Risiko von Therapie-assoziierten Komplikationen und Beherrschung der Krankheitsaktivität zu finden (Flossmann et al., 2011, S. 492).

1.1.1 Epidemiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind seltene Erkrankungen. In den letzten Jahren sind Inzidenz und Prävalenz der AAV angestiegen (Mohammad 2020, S. 6).

Mit einer Prävalenz von 210 Fällen pro 1 Million Menschen ist die GPA der häufigste Subtyp der AAV. Die MPA hat eine Prävalenz von 46 Fällen pro 1 Million Menschen (Hellmich et al., 2021, S. 4870). Die Prävalenz der EGPA liegt bei 22 Fällen pro 1 Million Menschen (Watts et al., 2015, S. 17; Ormerod et al., 2008, S. 820).

Die jährliche Inzidenz der GPA liegt bei 34 Fällen pro 1 Million Menschen. Die MPA hat eine jährliche Inzidenz von 13 Fällen pro 1 Million Menschen (Hellmich et al., 2021, S. 4870). Die EGPA ist mit einer jährlichen Inzidenz von 2 Fällen pro 1 Million Menschen die seltenste Form der AAV. (Herlyn et al., 2008, S. 358; Ormerod et al., 2008, S. 820; Yates et al., 2017, S. 60)

Das mediane Erkrankungsalter der AAV-Patienten liegt zwischen 60 und 69 Jahren (Hellmich et al., 2021, S. 4870; Mohammad 2020, S. 6). Die Daten zur geschlechtsspezifischen Prävalenz der AAV sind heterogen, wobei die

Studienergebnisse teilweise eine höhere Prävalenz bei Männern zeigten. Insgesamt kann bezüglich der AAV von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis ausgegangen werden (Hellmich et al., 2021, S. 4870; Herlyn et al., 2008, S. 358; Mohammad 2020, S. 6).

1.1.2 Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) sind Leitsymptome und -befunde definiert, welche eine weiterführende Diagnostik rechtfertigen. Diese beinhalten eine Glomerulonephritis, eine alveoläre Hämorrhagie, eine Vaskulitis der Haut mit systemischen Entzündungszeichen, multiple Lungenrundherde, eine chronische Sinusitis oder Otitis, eine chronisch destruierende Entzündung der oberen Atemwege, eine subglottische Trachealstenose, eine Mononeuritis multiplex, eine periphere Neuropathie, eine retroorbitale Raumforderung oder eine Skleritis (Hellmich 2019, S. 520).

Besteht ein klinischer Verdacht auf eine AAV, sollte eine zeitnahe ANCA-Diagnostik erfolgen (Hellmich 2019, S. 518; Hellmich et al., 2024, S. 34; Schirmer et al., 2017, S. 78). Zur Stützung der klinischen Diagnostik sollte der Verdacht einer Vaskulitis durch eine histologische Diagnosesicherung ergänzt werden (Schirmer et al., 2017, S. 79; Hellmich et al., 2024, S. 33). Eine Nierenbiopsie bei Verdacht auf Nierenbeteiligung liefert neben den diagnostischen Informationen auch Informationen zur renalen Prognose. Zudem erlaubt die Nierenbiopsie auch eine Differenzierung von aktiver Erkrankung und bestehendem Organschaden (Hellmich et al., 2024, S. 33). Allerdings sollte die histologische Diagnosesicherung nicht den Therapiebeginn verzögern (Schirmer et al., 2017, S. 79).

Zur Identifizierung von betroffenen Organen und potenziellen Möglichkeiten zur Biopsie sollten bei Verdacht auf AAV auch bildgebende Verfahren eingesetzt werden. Zur Darstellung einer möglichen Lungenbeteiligung wird die Computertomographie (CT) empfohlen. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) eignet sich für die Abklärung von AAV-Manifestationen am ZNS und Herz. Mögliche okkulte Inflammationsherde können effektiv mit einer

Positronenemissionstomographie (PET) abgeklärt werden (Hellmich et al., 2024, S. 34).

Nachdem die Diagnosesicherung einer ANCA-assoziierten Vaskulitis erfolgt ist, kann der Subtyp der AAV mit den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) definiert werden (Robson et al., 2022, S. 318; Grayson et al., 2022, S. 311; Suppiah et al., 2022, S. 323).

1.1.3 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

Die GPA ist definiert als eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße, welche häufig mit einer granulomatösen oder nicht-granulomatösen extravaskulären Entzündung einhergeht (Jennette et al., 2013, S. 8; Wegener 1987, S. 919). Bei Patienten mit GPA sind in der Regel PR3-ANCA nachweisbar (Al-Hussain et al., 2017, S. 228–229). Tabelle 1 zeigt die ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2022 für die GPA (Robson et al., 2022, S. 318).

Bei über 80% der Patienten manifestiert sich die GPA an Nase und Nasennebenhöhlen und in bis zu 20% der Fälle besteht eine subglottische Stenose (Alam et al., 2012, S. 16). Bis zu 70% der Patienten mit GPA haben Arthralgien oder Arthritiden (Holle et al., 2011b, S. 260) und über 60% der Patienten mit GPA entwickeln eine Manifestation am peripheren Nervensystem (Holle et al., 2011a, S. 8). Eine Lungenbeteiligung wird bei über 50% der GPA-Patienten beobachtet. Eine schwere Lungenbeteiligung in Form der alveolären Hämorrhagie manifestiert sich bei GPA deutlich häufiger als bei den anderen Entitäten der AAV (Kostianovsky et al., 2012, S. 78; Thickett et al., 2006, S. 262; Holle et al., 2011b, S. 260). Die GPA manifestiert sich in etwa 50% der Fälle an der Niere (Holle et al., 2011b, S. 260). Weiterhin sind auch die Augen und die Haut im Rahmen einer GPA häufig beteiligt (Holle et al., 2011b, S. 260; Holle et al., 2013, S. 875). Seltener ist eine Manifestation an Herz, zentralem Nervensystem und Gastrointestinaltrakt (Holle et al., 2011b, S. 260; Grant et al., 1994, S. 82).

Tabelle 1: 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Granulomatose mit Polyangiitis (Robson et al., 2022, S. 318)	
Legende: Die Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, wenn die Diagnose einer Vaskulitis der kleinen oder mittelgroßen Gefäße gestellt wurde. Alternative Diagnosen sollten vorher ausgeschlossen werden. ACR, American College of Rheumatology; ANCA, Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis; MPO, Myeloperoxidase; PR3, Proteinase-3	
Klinische Kriterien	
- Nasale Beteiligung (Blutiger Schnupfen, Ulcera, Krusten, Verstopfung, Septumdefekt)	+3
- Knorpelbeteiligung (Entzündung des Ohr- oder Nasenknorpels, heisere Stimme, Stridor, endobronchiale Beteiligung, Sattelnase)	+2
- Schalleitungs- oder Schallempfindungsschwerhörigkeit	+1
Kriterien für Labor, Bildgebung und Biopsie	
- Positiver Test für cANCA oder PR3-ANCA	+5
- Pulmonale Knoten, Raumforderungen oder Kavitation in der Thoraxaufnahme	+2
- Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung oder Riesenzellen in der Biopsie	+2
- Entzündung, Konsolidierung oder Erguss der Nasennebenhöhlen oder Mastoiditis in der Bildgebung	+1
- Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+1
- Positiver Test für pANCA oder MPO-ANCA	-1
- Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	-4
Summieren Sie die Ergebnisse für die 10 Elemente, falls vorhanden. Ein Score von ≥ 5 wird für die Klassifikation einer GPA benötigt.	

1.1.4 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Die MPA ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße, welche in der Regel ohne Ablagerung von Immunkomplexen verläuft. Die Entzündung ist dabei ausschließlich auf die Gefäße konzentriert und weist histologisch keine Granulome auf (Jennette et al., 2013, S. 8). Bei Patienten mit MPA sind in der Regel MPO-ANCA nachweisbar (Al-Hussain et al., 2017, S. 228; Guillevin et al., 1999, S. 421). Tabelle 2 zeigt die ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2022 für die MPA (Suppiah et al., 2022, S. 323).

Die Niere ist bei Patienten mit MPA in nahezu 100% der Fälle betroffen. Am häufigsten manifestiert sich die MPA mit einer nekrotisierenden

Glomerulonephritis (Jennette et al., 2013, S. 8; Ahn et al., 2012, S. 2981; Chung et al., 2010, S. 546). Über 60% der Patienten mit MPA haben Arthralgien oder Arthritiden (Ahn et al., 2012, S. 2981). Beteiligungen der Haut und des peripheren Nervensystems sind bei MPA mit bis zu 50% und über 40% sehr häufig (Guillevin et al., 1999, S. 424; Ahn et al., 2012, S. 2981; Chung et al., 2010, S. 549). Eine Lungenbeteiligung tritt bei MPA in etwa 40% der Fälle auf und ist somit seltener als bei den anderen Subtypen der AAV (Thickett et al., 2006, S. 262; Ahn et al., 2012, S. 2981). Manifestationen an Herz und Gastrointestinaltrakt werden bei 20% der Patienten mit MPA beobachtet, während eine Beteiligung von Augen, Nase oder zentralem Nervensystem sehr selten ist (Guillevin et al., 1999, S. 424; Ahn et al., 2012, S. 2981; Chung et al., 2010, S. 549).

<p>Tabelle 2: 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Mikroskopische Polyangiitis (Suppiah et al., 2022, S. 323) Legende: Die Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, wenn die Diagnose einer Vaskulitis der kleinen oder mittelgroßen Gefäße gestellt wurde. Alternative Diagnosen sollten vorher ausgeschlossen werden. MPA, Mikroskopische Polyangiitis</p>	
<p>Klinische Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nasale Beteiligung (Blutiger Schnupfen, Ulcera, Krusten, Verstopfung, Septumdefekt) -3 	
<p>Kriterien für Labor, Bildgebung und Biopsie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positiver Test für pANCA oder MPO-ANCA +6 - Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung in der Thoraxaufnahme +3 - Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie +3 - Positiver Test für cANCA oder PR3-ANCA -1 - Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9$/Liter -4 	
<p>Summieren Sie die Ergebnisse für die 6 Elemente, falls vorhanden. Ein Score von ≥ 5 wird für die Klassifikation einer MPA benötigt.</p>	

1.1.5 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Die EGPA ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße, in welcher eosinophile Granulozyten beteiligt sind. In der Regel geht die EGPA mit einer nekrotisierenden granulomatösen Entzündung einher. Essenziell für die Diagnosestellung der EGPA ist die Präsenz von Eosinophilen in Blut und Gewebe (Jennette et al., 2013, S. 8; Churg et al., 1951, S. 278; Wechsler et al.,

2023, S. 1415). ANCA-s werden bei EGPA seltener nachgewiesen als bei den anderen Entitäten der AAV. Sie sind vor allem bei EGPA-Patienten mit Nierenbeteiligung nachweisbar, während Patienten ohne Nierenbeteiligung zu 75% ANCA-negativ sind (Jennette et al., 2013, S. 8). Können ANCA-s bei EGPA nachgewiesen werden, sind diese in der Regel gegen die Myeloperoxidase (MPO) gerichtet (Schirmer et al., 2017, S. 79; Wechsler et al., 2023, S. 1420). Die ACR/EULAR Klassifikationskriterien von 2022 für die EGPA sind in Tabelle 3 zu sehen (Grayson et al., 2022, S. 311).

Tabelle 3: 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Grayson et al., 2022, S. 311)	
Legende: Die Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, wenn die Diagnose einer Vaskulitis der kleinen oder mittelgroßen Gefäße gestellt wurde. Alternative Diagnosen sollten vorher ausgeschlossen werden. EGPA, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	
Klinische Kriterien	
- Obstruktive Ventilationsstörung	+3
- Nasale Polypen	+3
- Mononeuritis multiplex	+1
Kriterien für Labor und Biopsie	
- Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9$ /Liter	+5
- Extravaskuläre eosinophile Entzündung in der Biopsie	+2
- Positiver Test für cANCA oder PR3-ANCA	-3
- Hämaturie	-1
Summieren Sie die Ergebnisse für die 7 Elemente, falls vorhanden. Ein Score von ≥ 6 wird für die Klassifikation einer EGPA benötigt.	

Am häufigsten manifestiert sich die EGPA mit über 90% an der Lunge. Es besteht eine sehr enge Assoziation mit Asthma (Jennette et al., 2013, S. 8; Comarmond et al., 2013, S. 273). Trotz der häufigen Lungenmanifestation ist eine alveoläre Hämorrhagie bei EGPA eher selten (Thickett et al., 2006, S. 262). Sowohl das periphere Nervensystem als auch die oberen Atemwege sind bei EGPA in etwa 50% der Fälle betroffen. Eine Hautmanifestation der EGPA zeigt sich in bis zu 40% der Fälle. 20% der Patienten mit EGPA entwickeln Manifestationen an Herz, Niere oder Gastrointestinaltrakt (Comarmond et al., 2013, S. 273).

Eine lebensbedrohliche Manifestation der EGPA betrifft in den meisten Fällen das Herz. Auch an Niere und Lunge können schwere Organmanifestationen bestehen (Moosig et al., 2013, S. 1014).

1.2 Pathophysiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Die Ätiologie der AAV ist heute noch weitestgehend unbekannt (Thickett et al., 2006, S. 261; Kallenberg 2010, S. 402). Familiäre Häufungen machen eine genetische Komponente wahrscheinlich (McKinney et al., 2014, S. 464). Außerdem wurden auch extrinsische Faktoren wie eine nasale Besiedlung mit *Staphylococcus aureus*, welche bei 63% der Patienten mit GPA vorkommt, beobachtet. Deshalb wird in der Ätiologie von AAV von einer Interaktion von genetischen und extrinsischen Faktoren ausgegangen (Kallenberg 2010, S. 403).

Auch die pathophysiologischen Mechanismen sind nicht vollständig geklärt (Alam et al., 2012, S. 17). Bekannt ist, dass neutrophile Granulozyten in der Pathophysiologie der AAV eine entscheidende Rolle als Effektorzellen und auch als Ziel der Autoimmunität spielen (Al-Hussain et al., 2017, S. 231; Kronbichler et al., 2020, S. 3). Auch ANCAs spielen eine pathogene Rolle in der Entstehung von Gefäßschäden bei AAV (Al-Hussain et al., 2017, S. 232).

Proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) oder Interleukin-18 (IL-18) können neutrophile Granulozyten primen. Geprimte neutrophile Granulozyten reagieren auf einen weiteren Stimulus wie ANCAs schneller und stärker (Al-Hussain et al., 2017, S. 231). Neutrophile Granulozyten exprimieren Proteinase-3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO) auf ihrer Zellmembran. Das Binden von spezifisch gegen PR3 oder MPO gerichteten ANCAs kann so zu einer Aktivierung der geprimten neutrophilen Granulozyten führen (Kallenberg 2010, S. 400). Bei einer Aktivierung werden lytische Enzyme, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Neutrophil extracellular traps (NETs) freigesetzt, was eine Nekrose und Apoptose von Endothelzellen zur Folge hat (Al-Hussain et al., 2017, S. 232; Lamprecht et al., 2018, S. 2; Kronbichler et al., 2020, S. 3). Chemotaktische Signalwege verstärken diesen Prozess, der sich vor allem in den kleinen Gefäßen abspielt. Letztendlich führt der Prozess zu

Akkumulation und nachfolgend zum Zelltod von neutrophilen Granulozyten in den Wänden von kleinen Gefäßen. Dies ist auch ein histopathologisches Kennzeichen der AAV (Al-Hussain et al., 2017, S. 232; Kallenberg 2010, S. 400).

Außerdem spielt auch die Aktivierung des Komplementsystems in der Pathophysiologie der AAV eine Rolle. Vor allem der Komplementfaktor C5a ist dabei in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Die Expression von C5a ist bei Patienten mit AAV erhöht. C5a kann neutrophile Granulozyten primen und spielt zudem als chemotaktischer Faktor in der Rekrutierung von weiteren Immunzellen eine wichtige Rolle (Al-Hussain et al., 2017, S. 233; Kallenberg 2010, S. 400; Lamprecht et al., 2018, S. 4).

Der genaue Mechanismus der Entstehung von ANCAs ist bisher nicht vollkommen geklärt. Es wird als Folge einer Aktivierung antigenpräsentierender dendritischer Zellen, z. B. im respiratorischen Epithel, eine Stimulierung von T- und dann auch B-Lymphozyten vermutet (Kronbichler et al., 2020, S. 4).

Es werden weitere pathophysiologische Mechanismen der AAV angenommen, da auch ANCA-negative Verläufe der AAV beobachtet werden und der ANCA-Titer nicht immer mit der Aktivität der Erkrankung korreliert (Al-Hussain et al., 2017, S. 233). Sowohl CD4- als auch CD8-positive T-Lymphozyten könnten ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der AAV spielen (McKinney et al., 2014, S. 471).

In Abgrenzung zu GPA und MPA bietet die EGPA zusätzliche pathophysiologische Merkmale, welche sich in erster Linie auf die übermäßige Präsenz von eosinophilen Granulozyten beziehen. Eine Aktivierung von eosinophilen Granulozyten führt zu Endothelschäden und ist zusätzlich verantwortlich für die klassischen Krankheitsmanifestationen der EGPA. Dabei sind bei Patienten mit EGPA die Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-5 (IL-5) typischerweise überexprimiert (Thickett et al., 2006, S. 262). IL-5 spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der EGPA, da es für die Differenzierung, Aktivierung und das Überleben der eosinophilen Granulozyten entscheidend ist (Gevaert et al., 2022, S. 1414; Wechsler et al., 2023, S. 1418).

1.3 Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Aufgrund der Pathophysiologie der AAV ist eine umgehende Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten obligat.

Die Therapie der AAV gliedert sich in Remissionsinduktion, Remissionserhaltung und supportive Maßnahmen (Hellmich 2019, S. 522; Holle et al., 2024, S. 27; Hellmich et al., 2024, S. 35).

1.3.1 Remissionsinduktion

Die Remissionsinduktion einer AAV mit organbedrohendem Verlauf wird mit Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX) in Kombination mit hochdosierten Glukokortikoiden (GC) durchgeführt (Yates et al., 2016, S. 1585; Hellmich 2019, S. 520).

Dabei sind CYC und RTX als gleichwertige Alternativen in der Remissionsinduktion bei erstdiagnostizierter GPA und MPA anzusehen (Jones et al., 2015, S. 1181).

Als Remissionsinduktion bei EGPA mit organbedrohendem Verlauf wird bevorzugt CYC in Kombination mit GC eingesetzt. RTX kann als Alternative in Betracht gezogen werden (Hellmich et al., 2024, S. 38). Allerdings besteht für den Einsatz von CYC und RTX bei EGPA ein niedrigerer Evidenzgrad im Vergleich zu GPA und MPA (Yates et al., 2016, S. 1585).

Mycofenolat Mofetil (MMF) als off-label-Therapie stellt bei Unverträglichkeit von CYC und RTX eine Alternative dar (Hellmich 2019, S. 521). Beim Einsatz von MMF ist aber mit einer erhöhten Rezidivrate zu rechnen, weshalb das individuelle Rezidivrisiko in die Therapieentscheidung einfließen sollte (McClure et al., 2019, S. 967).

Die Remissionsinduktion eines nicht-organbedrohenden Verlaufs bei GPA und MPA sollte mit RTX in Kombination mit GC erfolgen. Als Alternativen zu RTX stehen Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA) und MMF zur Verfügung (Hellmich et al., 2024, S. 35; Hellmich 2019, S. 523; Yates et al., 2016, S. 1586).

Bei nicht-organbedrohend verlaufender EGPA wird bei therapienaiven Patienten ein GC-Monotherapie als Remissionsinduktion empfohlen, bei Patienten mit Rezidiv der IL-5-Antikörper Mepolizumab. (Hellmich et al., 2024, S. 39).

In der Remissionsinduktion von AAV wird ein Basismedikament mit GC kombiniert. In der Regel wird eine gewichtsadaptierte Startdosis von 50–75mg/d Prednisolon-Äquivalent empfohlen (Hellmich et al., 2024, S. 35). Bei kritischem Organbefall der AAV kann die intravenöse Gabe von Methylprednisolon über 3 Tage in einer Dosis von 250–1000mg erwogen werden (Hellmich 2019, S. 521). Mit Hilfe einer strukturierten Dosisreduktion sollte nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten eine GC-Dosis von $\leq 7,5$ mg/d Prednisolon-Äquivalent erreicht werden (Hellmich 2019, S. 521; Yates et al., 2016, S. 1586).

Zukünftig könnte der C5aR-Antagonist Avacopan eine zusätzliche Rolle in der Remissionsinduktion von AAV spielen. In der ADVOCATE-Studie zeigten Jayne et al. (2021, S. 606), dass Avacopan und Glukokortikoide nach 26 Wochen in der Remissionsinduktion gleichwertig sind. Zudem zeigte Avacopan im Vergleich zu GC einen günstigeren Effekt auf die Nierenfunktion, sollte diese durch die AAV eingeschränkt sein (Jayne et al., 2021, S. 608). Der Einsatz von Avacopan in der Remissionsinduktion von GPA und MPA kann als GC-sparende Alternative in Kombination mit RTX oder CYC erwogen werden (Hellmich et al., 2024, S. 36).

Eine Plasmaseparation ist in der Therapie der AAV nicht grundsätzlich empfohlen. In ihrer Studie zeigten Walsh et al. (2020, S. 628), dass die Behandlung der AAV mit Plasmaseparation einer Therapie ohne Plasmaseparation nicht überlegen ist. Bei GPA- oder MPA-Patienten mit aktiver Glomerulonephritis und Kreatinin-Werten $>3,4$ mg/dl kann eine Plasmaseparation erwogen werden (Hellmich et al., 2024, S. 32).

1.3.2 Remissionserhaltende Therapie

Durch die Remissionsinduktion erreichen über 90% der AAV-Patienten nach 3 Monaten eine Remission ihrer Erkrankung (Hellmich 2019, S. 523). AAV-Patienten, die eine Remission erreichen, erhalten im Anschluss an die

Remissionsinduktion eine remissionserhaltende Therapie für 24–48 Monate (Hellmich et al., 2024, S. 38; Yates et al., 2016, S. 1588).

Bei GPA und MPA erfolgt die remissionserhaltende Therapie mit RTX, MTX oder AZA (Yates et al., 2016, S. 1587; Hellmich 2019, S. 524). RTX zeigte sich in der remissionserhaltenden Therapie bei GPA und MPA überlegen gegenüber AZA und sollte bevorzugt eingesetzt werden (Smith et al., 2023, S. 940; Delestre et al., 2024, S. 239). In der Zweitlinientherapie stellen MMF und Leflunomid (LEF) Alternativen dar (Hellmich 2019, S. 526).

Für EGPA-Patienten mit organbedrohendem Verlauf stehen MTX, AZA und der Interleukin-5-Antikörper Mepolizumab als remissionserhaltende Therapie zur Verfügung. RTX kann bei ANCA-positiver EGPA eingesetzt werden. Bei nicht-organbedrohendem Verlauf wird Mepolizumab empfohlen mit AZA als Alternative (Hellmich et al., 2024, S. 40; Jayne et al., 2024, S. 3; Yates et al., 2016, S. 1587).

1.3.3 Rezidive

Patienten mit AAV haben ein sehr hohes Rezidivrisiko. Innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose erleiden 20% der Patienten ein Rezidiv (Jones et al., 2015, S. 1181). Nach fünf Jahren steigt die Rezidivrate auf 50% an (McClure et al., 2019, S. 967).

Es wird zwischen Minor- und Major-Rezidiven unterschieden. Ein Major-Rezidiv geht mit einem organbedrohenden Verlauf einher, während dies beim Minor-Rezidiv nicht der Fall ist (McClure et al., 2019, S. 967).

Eine höhere Rezidivrate wurde bei Patienten mit PR3-ANCA-Positivität, granulomatösen Manifestationen der Erkrankung und chronischer nasaler Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* beobachtet. Auch AAV-Patienten mit vergangenen Rezidiven haben ein höheres Risiko für ein erneutes Rezidiv (McClure et al., 2019, S. 967; Hellmich 2019, S. 520).

Bei Minor-Rezidiven von GPA und MPA genügt in der Regel eine passagere Erhöhung der täglichen GC-Dosis in Kombination mit einer Anpassung oder

Umstellung der remissionserhaltenden Basistherapie (Hellmich 2019, S. 523; McClure et al., 2019, S. 967).

Für Minor-Rezidive bei EGPA wird eine Behandlung mit Mepolizumab empfohlen (Hellmich et al., 2024, S. 40). Auch der Interleukin-5 α -Rezeptor-Antikörper Benralizumab zeigte sich effektiv und gleichwertig zu Mepolizumab in der Remissionsinduktion bei Minor-Rezidiv der EGPA (Wechsler et al., 2024, S. 918).

Major-Rezidive werden wie eine Neuerkrankung behandelt (Hellmich 2019, S. 523; Yates et al., 2016, S. 1587). Es sollte eine erneute Remissionsinduktion mit CYC oder RTX in Kombination mit GC erfolgen. Dabei sollte Behandlung mit RTX bei Rezidiven einer Behandlung mit CYC vorgezogen werden (Hellmich 2019, S. 523; Yates et al., 2016, S. 1588; Hellmich et al., 2024, S. 34).

1.3.4 Supportive Therapie

Eine Aufklärung der Patienten bezüglich der Notwendigkeit und der Risiken einer immunsuppressiven Therapie trägt nicht nur zur Compliance bei, sondern verbessert auch das Erkennen von Nebenwirkungen (Duru et al., 2013, S. 1906).

Eine immunsuppressive Therapie an sich erfordert eine Infektionsprophylaxe. Dazu gehören Schutzimpfungen (Hellmich 2019, S. 526). Eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol wird für AAV-Patienten empfohlen, die mit CYC, RTX oder hochdosierten GC behandelt werden (Hellmich et al., 2024, S. 33). Vor Therapiebeginn mit RTX sollte ein Infektionsscreening erfolgen. Unter RTX-Therapie sollten regelmäßig die Serumimmunglobuline kontrolliert werden. (Hellmich 2019, S. 526). Die Therapie mit CYC erfordert ein regelmäßiges Malignomscreening, urologische Kontrollen und eine Beratung bezüglich eines Kinderwunschs (Hellmich 2019, S. 526). Da der Einsatz von GC das Osteoporoserisiko steigert, sollte eine Prophylaxe mit Calcium und Vitamin D3 erfolgen (Hellmich 2019, S. 526). Gegebenenfalls ist eine antiosteoporotische Therapie indiziert (Duru et al., 2013, S. 1907). Die Therapie mit Glukokortikoiden sollte unter ständiger Kontrolle und Evaluation erfolgen. Es muss zwischen

Krankheitskontrolle und Nebenwirkungsrisiko abgewogen werden (Duru et al., 2013, S. 1909).

Die Studienlage zur Assoziation von gastroduodenalen Ulzera bei alleiniger GC-Therapie ist derzeit inkongruent (Kaag 2018, S. 528). Protonenpumpeninhibitoren (PPI) haben einen negativen Effekt auf die Knochendichte bei gleichzeitiger GC-Therapie mit $\geq 7,5$ mg/d Prednisolon-Äquivalent (Palmowski et al., 2024, S. 1055). Zudem erhöhen PPI das Infektionsrisiko (Zeng et al., 2024, S. 6). Deshalb wird derzeit eine Gabe von Protonenpumpeninhibitoren zur Prophylaxe eines Ulkus des oberen Gastrointestinaltrakts bei alleiniger GC-Therapie ohne den Gebrauch von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) nicht empfohlen (Kaag 2018, S. 528).

1.4 Studienlage zu Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Glukokortikoide (GC) sind ein essenzieller Bestandteil der Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) (Hellmich 2019, S. 521). Durch schwere Krankheitsverläufe und häufige Rezidive haben AAV-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine hohe kumulative GC-Exposition. GC tragen wesentlich zu einer höheren Mortalität und Morbidität von AAV-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung bei (Flossmann et al., 2011, S. 492). Allerdings birgt die Beendigung der GC-Therapie das Risiko einer Rückkehr der Krankheitsaktivität (Robson et al., 2018a, S. 677). Die Studienlage zeigt eine klare Assoziation von Beendigung der GC-Therapie mit einer erhöhten Rezidivrate (Karras et al., 2017, S. 1666; Walsh et al., 2010, S. 1170).

Das Risiko für GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen ist dosisabhängig. Bei einer täglichen GC-Dosis ≤ 5 mg/d Prednisolon-Äquivalent ist das Risiko für GC-Nebenwirkungen eher als gering einzuschätzen, während eine tägliche GC-Dosis ≥ 10 mg/d das Risiko für GC-Nebenwirkungen stark erhöht (Strehl et al., 2016, S. 953). Dabei haben ältere Patienten neben einer höheren Mortalität und Morbidität (Flossmann et al., 2011, S. 492) auch ein höheres Risiko für GC-assoziierte Komplikationen (Strehl et al., 2016, S. 953).

In einer Studie von Floyd et al. (2021, S. 1006) wurden bei 72% der Patienten mit renaler AAV GC-assozierte Nebenwirkungen registriert. Curtis et al. (2006, S. 422) zeigten in einer Studie von Patienten mit systemischer GC-Therapie, dass nur 10% der Patienten keine GC-assozierten Nebenwirkungen berichteten.

Typischerweise treten die verschiedenen Nebenwirkungen der GC-Therapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie auf. Zu Beginn der GC-Therapie sind akute GC-assozierte Komplikationen wie Gewichtszunahme, Diabetes und neuropsychiatrische Symptome zu erwarten (Floyd et al., 2021, S. 1006). Chronische GC-assozierte Folgeerkrankungen wie eine Reduktion der Knochendichte, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hautatrophie und Katarakt werden in der Regel erst im späteren Verlauf der Therapie beobachtet (Floyd et al., 2021, S. 1006; Curtis et al., 2006, S. 422). Infektionen treten über den gesamten Therapiezeitraum auf (Floyd et al., 2021, S. 1006) und gehören zu den häufigsten GC-assozierten Komplikationen (Dixon et al., 2011, S. 3). Die Infektionsrate bei AAV-Patienten variiert in verschiedenen Studien von 15 bis 44% (Jayne et al., 2021, S. 607; Floyd et al., 2021, S. 1007; Flossmann 2015, S. 255). Für das Risiko von Infektionen ist die aktuelle GC-Exposition entscheidender als die kumulative GC-Exposition oder die Dauer der GC-Exposition (Strehl et al., 2016, S. 953). Gleichzeitig sind Infektionen neben der Krankheitsaktivität die häufigste Todesursache von AAV-Patienten im ersten Jahr nach Erstdiagnose (Flossmann et al., 2011, S. 491).

Das hohe Risiko für Nebenwirkungen unter GC-Therapie sorgte für Bemühungen, die GC-Exposition für Patienten zu reduzieren (Schirmer et al., 2023, S. 1). Walsh et al. (2020, S. 627) konnten zeigen, dass eine Therapie der AAV mit einem schnelleren GC-Reduktionsschema dem bisherigen Standard-Schema nicht unterlegen war. Die schnellere GC-Reduktion war mit signifikant weniger schweren Infektionen assoziiert, andere GC-assozierte Nebenwirkungen wurden nicht speziell untersucht und andere unerwünschte Ereignisse unterschieden sich nicht. Auch Furuta et al. (2021a, S. 2181) konnten bei einer Kohorte mit vor allem MPA-Patienten zeigen, dass eine raschere GC-Reduktion der Standardtherapie bezüglich des Erreichens einer Remission nicht unterlegen ist, aber mit weniger schweren Infektionen einherging und in dieser

Studie auch mit weniger schweren unerwünschten Ereignissen insgesamt. Durch den Einsatz von Avacopan bei AAV-Patienten mit RTX oder CYC-Remissionsinduktion konnte die GC-Exposition im Vergleich zum Standard-GC-Therapieregime paradoxerweise aber nicht die Infektionsraten signifikant gesenkt und die GC-Toxizität bis Woche 26 reduziert werden (Jayne et al., 2021, S. 608). Der Einsatz von Mepolizumab konnte die GC-Exposition bei Patienten mit schwerem Asthma signifikant reduzieren (McDowell et al., 2022, S. 3). Der GC-sparende Effekt von Mepolizumab konnte auch in einer Kohorte von Patienten mit EGPA gezeigt werden (Jayne et al., 2024, S. 5). Die Daten zu GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen bei AAV-Patienten stammen allerdings hauptsächlich aus Therapiestudien mit anderen Medikamenten. Systematische Erfassungen von GC-Nebenwirkungen bei AAV-Patienten sind bis dato kaum erfolgt.

1.5 Zielsetzung der Studie

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind schwere und seltene systemische Autoimmunerkrankungen. Trotz des Einsatzes von neuen Therapiekonzepten spielen Glukokortikoide noch immer eine entscheidende Rolle in der Therapie. Hohe Krankheitsaktivität und häufige Rezidive führen bei AAV-Patienten zu einer hohen kumulativen GC-Exposition, was theoretisch ein erhöhtes Risiko für GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen birgt. Die Häufigkeit von GC-assoziierten Nebenwirkungen bei Patienten mit AAV wurde bis heute kaum systematisch untersucht. Außerdem war die Toxizität von GC bisher nicht standardisiert erfassbar.

Das Ziel der Studie war die Erfassung der Häufigkeit von GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen und die Objektivierung der GC-Toxizität mit einem geeigneten standardisierten Messinstrument in einer großen Kohorte von Patienten mit AAV. Auch der Zusammenhang zwischen GC-Exposition und GC-Toxizität sollte analysiert werden. Zudem sollte der Einfluss von verschiedenen Faktoren wie Subtyp der AAV, Krankheitsaktivität, Alter und Geschlecht bezüglich des Auftretens von GC-assoziierten Nebenwirkungen

untersucht werden. Ein weiteres Ziel der Studie war, neben der objektiven Analyse der GC-Toxizität auch die Patientenperspektive zur GC-Therapie mittels Patienteninterview und Fragebögen darzustellen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden Patienten mit gesicherter klinischer Diagnose einer AAV (GPA, MPA, EGPA) eines tertiären interdisziplinären Vaskulitzentrums (Medius Klinik Kirchheim) untersucht. Es wurden 138 AAV-Patienten in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für AAV- und Kontrollgruppe			
Legende: AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; GC, Glukokortikoide			
	AAV-Gruppe		Kontrollgruppe
Einschlusskriterien	- Gesicherte Diagnose einer AAV	- ≥ 18 Jahre	- Keine systemische GC-Therapie bisher
	- Einwilligungsfähigkeit		- ≥ 18 Jahre
			- Einwilligungsfähigkeit
Ausschlusskriterien	- < 18 Jahre	- Sekundäre Vaskulitis	- < 18 Jahre
	- Zusätzlich andere Autoimmun-erkrankung vorhanden		- Systemische Therapie mit i.v. oder p.o. GC schon erfolgt

Die Rekrutierung erfolgte über die Ambulanz oder während des stationären Aufenthalts. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4) wurden die Patienten in der Ambulanz oder auf Station bezüglich der Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Die Aufklärung beinhaltete insbesondere Ziele der Studie, sowie potenziellen Nutzen und Risiken im Rahmen der Studienteilnahme.

Parallel dazu wurde eine Kontrollgruppe aus akutstationär aufgenommenen Patienten ohne bekannte entzündliche Systemerkrankung rekrutiert, welche die Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe erfüllten (Tabelle 4). Kontrollpatienten

waren glukokortikoid-naiv, inhalative Glukokortikoide waren erlaubt. Dabei wurden Alter und Geschlecht mit der Gruppe der AAV-Patienten gematcht.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Basisdaten

Nachdem die Patienten rekrutiert worden waren, und ihre schriftliche Einwilligung gegeben hatten, folgte die Erfassung der Basisdaten. Dies erfolgte anhand der elektronischen Patientenakte und im Interview mit den Patienten.

Es wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, AAV-Subtyp, Organmanifestationen der AAV, ANCA-Status, Krankheitsdauer und Krankheitsrezidive erfasst. Außerdem wurden die immunsuppressiven Vortherapien und prophylaktischen Maßnahmen zur Vorbeugung von therapieassoziierten Komplikationen sowie Scores für Krankheitsaktivität der AAV (Birmingham Vasculitis Activity Score Version 3 (BVAS)) (Mukhtyar et al., 2009, S. 1827) und krankheits- und therapieassoziierte Folgeschäden (Vasculitis Damage Index (VDI)) (Exley et al., 1997, S. 377) erfasst. Als Laborparameter wurden LDL-Cholesterin und HbA1c in der Routineblutabnahme bestimmt.

In der Kontrollgruppe wurden Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, und der Grund des stationären Klinikaufenthalts als Basisparameter erfasst.

2.2.2 Erfassung der Glukokortikoid-Toxizität

Die Erfassung der Glukokortikoid-Toxizität erfolgte durch den Glucocorticoid Toxicity Index 2.0 (GTI 2.0), ein validiertes Instrument zur Erfassung von Komplikationen und Folgeschäden der Glukokortikoid-Therapie (Miloslavsky et al., 2017, S. 545). Der GTI 2.0 besteht aus den Domänen „Körpergewicht“, „Glukosetoleranz“, „Blutdruck“, „Lipide“, „Knochendichte“, „Myopathie“, „Hautatrophie“, „Neuropsychiatrische Symptome“ und „Infektionen“ (Tabelle 5). In jeder Domäne kann eine Verbesserung oder Verschlechterung oder keine Veränderung der Symptomatik erzielt werden (Ausnahme „Infektionen“). Für

jedes Item sind Definitionen vorgegeben (Appendix Anlage 1). Da der GTI 2.0 die Veränderung der GC-Toxizität über die Zeit misst, wurden mindestens zwei Zeitpunkte benötigt, um den GTI-Score zu berechnen.

Tabelle 5: Domänen und Itemscores des Glucocorticoid Toxicity Index 2.0 (GTI 2.0) (Miloslavsky et al., 2017, S. 545)	
Körpergewicht	
Verringerung um ≥ 5 BMI-Einheiten	-36
Verringerung um ≥ 2 bis < 5 BMI-Einheiten	-21
Keine signifikante Veränderung des Körpergewichts ($< \pm 2$ BMI-Einheiten)	0
Zunahme um ≥ 2 bis < 5 BMI-Einheiten	21
Zunahme um ≥ 5 BMI-Einheiten	36
Glukosetoleranz	
Verbesserung des HbA1c UND Verringerung der Medikation	-44
Verbesserung des HbA1c ODER Verringerung der Medikation	-32
Keine signifikante Veränderung der Glukosetoleranz	0
Verschlechterung des HbA1c ODER Steigerung der Medikation	32
Verschlechterung des HbA1c UND Steigerung der Medikation	44
Blutdruck	
Verbesserung des Blutdrucks UND Verringerung der Medikation	-44
Verbesserung des Blutdrucks ODER Verringerung der Medikation	-19
Keine signifikante Veränderung des Blutdrucks	0
Verschlechterung des Blutdrucks ODER Steigerung der Medikation	19
Verschlechterung des Blutdrucks UND Steigerung der Medikation	44
Lipidstoffwechsel	
Verbesserung des LDL-Cholesterins UND Verringerung der Medikation	-30
Verbesserung des LDL-Cholesterins ODER Verringerung der Medikation	-10
Keine signifikante Veränderung des LDL-Cholesterins	0
Verschlechterung des LDL-Cholesterins ODER Steigerung der Medikation	10
Verschlechterung des LDL-Cholesterins UND Steigerung der Medikation	30
Knochendichte	
Anstieg der Knochendichte (Anstieg um $\geq 0,5$ im T-Score)	-29
Keine signifikante Veränderung der Knochendichte ($< \pm 0,5$ im T-Score)	0
Verringerung der Knochendichte (Verlust um $\geq 0,5$ im T-Score)	29
Myopathie	
Verbesserung von moderater Schwäche zu keiner Schwäche	-63
Verbesserung von moderater Schwäche zu milder Schwäche	-54
Verbesserung von milder Schwäche zu keiner Schwäche	-9
Keine signifikante Veränderung der Muskelkraft	0
Verschlechterung von keiner Schwäche zu milder Schwäche (ohne Funktionseinschränkung)	9
Verschlechterung von milder Schwäche zu moderater Schwäche	54
Verschlechterung von keiner Schwäche zu moderater Schwäche (mit Funktionseinschränkung)	63

Haut	
Verringerung der Hauttoxizität von Moderat zu Keiner	-26
Verringerung der Hauttoxizität von Moderat zu Mild	-18
Verringerung der Hauttoxizität von Mild zu Keiner	-8
Keine signifikante Veränderung der Hauttoxizität	0
Verschlechterung der Hauttoxizität von Keiner zu Mild	8
Verschlechterung der Hauttoxizität von Mild zu Moderat	18
Verschlechterung der Hauttoxizität von Keiner zu Moderat	26
Neuropsychiatrische Symptome	
Verringerung der neuropsychiatrischen Toxizität von Moderat zu Keiner	-74
Verringerung der neuropsychiatrischen Toxizität von Moderat zu Mild	-63
Verringerung der neuropsychiatrischen Toxizität von Mild zu Keiner	-11
Keine Veränderung der neuropsychiatrischen Toxizität	0
Verschlechterung der neuropsychiatrischen Toxizität von Keiner zu Mild	11
Verschlechterung der neuropsychiatrischen Toxizität von Mild zu Moderat	63
Verschlechterung der neuropsychiatrischen Toxizität von Keiner zu Moderat	74
Infektionen	
Keine Infektionen	0
Orale oder vaginale Candidiasis oder unkomplizierter Herpes zoster (<Grad 3)	19
Infektion Grad 3 oder höher	93
GTI-Scores	
	Min/Max
GTI-Aggregate Improvement Score (GTI-AIS)	-346 bis 439
GTI-Cumulative Worsening Score (GTI-CWS)	0 bis 439

Für die Domäne „Body-Mass-Index“ wurden Größe und Gewicht bestimmt. Veränderungen der Domänen „Glukosetoleranz“ und „Lipide“ wurden anhand des HbA1c-Werts und des LDL-Cholesterin-Werts evaluiert, welche in der Routineblutabnahme im Ambulanzbetrieb kontrolliert wurden, sowie über die medikamentöse Therapie von Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. Für die Domäne „Blutdruck“ erfolgte eine Blutdruckmessung und eine Dokumentation der aktuellen antihypertensiven Therapie der Patienten. Die Evaluation der Knochendichte erfolgte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA). Zur Beurteilung der Domäne „Myopathie“ erfolgte eine klinische Untersuchung der Kraftgrade nach Janda. Die Evaluation der Haut für die Domäne „Hautatrophie“ erfolgte im Rahmen der Ambulanzsprechstunde anhand einer klinischen Untersuchung. Die Domäne „Neuropsychiatrische Symptome“ wurde anhand einer gezielten Patientenbefragung zu häufigen neuropsychiatrischen

Komplikationen der GC-Therapie bewertet. Zur Beurteilung der Domäne „Infektionen“ wurde eine Auswertung der elektronischen Patientenakte mit einer gezielten Befragung der Patienten kombiniert. Der GTI 2.0 wurde nur in der AAV-Gruppe erhoben. Es wurde der Aggregate Improvement Score (AIS) und der Cumulative Worsening Score (CWS) für alle AAV-Patienten errechnet.

Der GTI-AIS erfasste die aktuelle Änderung der GC-Toxizität im Zeitraum von 6 Monaten zwischen den Zeitpunkten t1 und t2. Dabei war t1 (Baseline GTI-AIS) ein Ambulanztermin oder der Zeitpunkt der Erstdiagnose im Rahmen des stationären Aufenthalts und t2 (Endpunkt GTI-AIS) ein Ambulanztermin 6 Monate später. Der Score des GTI-AIS kann -346 bis 439 betragen. Ein positiver Score zeigt eine Zunahme der GC-Toxizität an, während ein negativer Score für eine Abnahme der GC-Toxizität im untersuchten Zeitraum spricht. Ein GTI-AIS von 0 beschreibt keine Änderung der GC-Toxizität im Untersuchungszeitraum (McDowell et al., 2022, S. 3; Jayne et al., 2021, S. 601).

Der GTI-CWS erfasste die kumulative GC-Toxizität, die über den gesamten GC-Therapiezeitraum aufgetreten war. Dementsprechend wurde der GTI-CWS über den gesamten Zeitraum der Erkrankung retrospektiv berechnet. Dabei diente der Zeitpunkt der Erstdiagnose als Baseline und t2 als Endpunkt. Der Score des GTI-CWS kann im Verlauf nur ansteigen oder gleichbleiben und ist somit immer ≥ 0 . Der Maximalwert des GTI-CWS ist 439 (McDowell et al., 2022, S. 2; Jayne et al., 2021, S. 601).

Der minimal klinisch relevante Unterschied (minimal clinical important difference (MCID)) des GTI wurde als Änderung ≥ 10 oder ≤ -10 definiert (Stone et al., 2022, S. 5).

2.2.3 Erfassung der Glukokortikoid-Exposition

Die „totale kumulative GC-Dosis“ wurde als die kumulative GC-Dosis seit Erstdiagnose definiert.

Als „aktuelle GC-Exposition“ wurde die kumulative GC-Dosis zwischen t1 (GTI-AIS Baseline) und t2 (GTI-AIS Endpunkt) definiert.

Da im Kirchheimer Vaskulitis-Zentrum vorwiegend standardisierte Protokolle für das Therapieschema der GC-Therapie verwendet werden (wie z.B. GC-Dosierungsschema analog zur PEXIVAS-Studie), konnte anhand von Therapieprotokollen und Arztbriefen die totale kumulative Glukokortikoid-Dosis seit Therapiebeginn für die AAV-Patienten retrospektiv rekonstruiert werden. Bei unvollständigen Daten wurde eine Befragung des Patienten oder des Hausarztes genutzt, um die Daten zu vervollständigen.

Die GC-Dosen wurden in Milligramm Prednisolon-Äquivalent angegeben.

2.2.4 Erfassung der Glukokortikoid-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen

Die Erfassung der Prävalenz der GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen in der Kohorte der AAV-Patienten erfolgte durch eine Auswertung der elektronischen Patientenakte, von externen Berichten und Arztbriefen und von einem ausführlichen Patienteninterview sowie einer klinischen Untersuchung am Zeitpunkt t2. Eine Liste der zu erfassenden GC-assoziierten Nebenwirkungen ist in Tabelle 6 gezeigt.

In der Kontrollgruppe wurden ebenfalls die in Tabelle 6 definierten Symptome und Erkrankungen in ihrer Häufigkeit erfasst.

Kriterien für die Definition einer „schweren Infektion“ sind eine Indikation für intravenöse antibiotische, antimykotische oder antivirale Therapie, eine Indikation für Hospitalisation, eine Indikation für chirurgische oder radiologische Intervention, ein komplizierter Verlauf von Herpes zoster und Infektionen mit lebensbedrohlichem Verlauf.

Tabelle 6: Für die Studie in Betrachtung gezogene Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen (Jayne et al., 2021, S. 607; van der Goes et al., 2010b, S. 1917)	
Stoffwechsel	Gewichtszunahme Lipodystrophie Diabetes mellitus/Glukoseintoleranz Dyslipidämie Nebennierenrindeninsuffizienz Hormonelle Störung

	Gynäkomastie Hirsutismus Menometrorrhagie
Infektionen	Leichte Infektionen Schwere Infektionen
Haut und Bewegungsapparat	Hautatrophie Verstärkte Tendenz zu Hauteinblutungen Steroidakne Striae rubrae Alopezie Myopathie/Muskelschwäche Osteopenie Osteoporose Osteonekrose Insuffizienzfraktur
Neuropsychiatrische Symptome	Schlafstörungen Stimmungsschwankungen Depression Schwindel Kopfschmerzen Tinnitus Reizbarkeit Nervosität Steroidpsychose Verwirrtheit
Renal und kardiovaskulär	Arterielle Hypertonie Ödeme Atherosklerose Angina pectoris Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Niereninsuffizienz Störung des Elektrolythaushalts
Gastrointestinal	Gastritis Ulcus ventriculi/duodeni Pankreatitis
Auge	Glaukom Katarakt Retinopathie

2.2.5 Patient-reported outcome measures (PROM)

Patient reported outcome measures (PROM) wurden verwendet, um den subjektiven Zustand geistiger und körperlicher Gesundheit sowie Folgen von Krankheitsaktivität und Therapie der Patienten darzustellen und vergleichbar zu machen.

Zur Erfassung von depressiver Symptomatik wurde der Beck Depression Index II (BDI-II) verwendet (Beck et al., 1996, S. 589).

Der Fragebogen FACIT-Erschöpfung (Fassung 4) erfasste Erschöpfung und Fatigue der Patienten (Yellen et al., 1997, S. 74).

Der Short Form-36 (SF-36) diente der Erfassung der Lebensqualität der Patienten in den Kategorien „Physical functioning“, „Physical role limitations“, „Emotional role limitations“, „Energy“, „Emotional well-being“, „Social functioning“, „Pain“ und „General health“ (Ware et al., 1992, S. 473–483).

Der Fragebogen „AAV patient reported outcomes“ (AAV-PRO) kam als AAV-spezifischer und validierter Outcome-Fragebogen (Robson et al., 2018b, S. 1160) zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität zum Einsatz (siehe Appendix Anlage 2). Der AAV-PRO umfasst die Kategorien „Organ specific symptoms“, „Systemic symptoms“, „Treatment side effects“, „Social and emotional impact“, „Concerns about the future“ und „Physical functioning“. Der AAV-PRO wurde nur in der AAV-Gruppe angewandt.

2.2.6 Erfassung der Patientenperspektive zu Glukokortikoiden

Die Patientenperspektive hinsichtlich der Auswirkungen der Glukokortikoid-Therapie wurde zunächst im strukturierten Interview mit den Patienten erfragt. Die Patienten sollten von positiven und negativen Aspekten der Therapie mit Glukokortikoiden berichten, und erklären, welche Auswirkungen die Therapie auf ihren Alltag hatte. Danach wurden die Patienten zu ihrem allgemeinen Wissen über die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden befragt. Als Vorlage diente auch hier die Auflistung der GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen aus Tabelle 6.

In einem weiteren Schritt erhielten die AAV-Patienten Fragebögen zur Patientenperspektive in Bezug auf die GC-Therapie und -Nebenwirkungen.

Im „Fragebogen zur Bedeutung von Therapiestrategien aus Patientenperspektive“ waren Studienteilnehmer angehalten, folgende Therapiestrategien in Ihrer Wichtigkeit zu bewerten: „Kürzere Dauer der GC-Therapie“, „Geringere Startdosis der GC-Therapie“, „Schnellere Dosisreduktion der GC“, „Ersatz der GC durch ein anderes Medikament“ und „GC-freie Therapie“. Vorgegeben wurden hierbei die Antwortmöglichkeiten „sehr wichtig“, „wichtig“, „neutral“, „weniger wichtig“ und „gar nicht wichtig“ (siehe Appendix Anlage 3).

Im „Fragebogen zur Bedeutung der Folgeschäden der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive“ sollten die Patienten die möglichen Folgeschäden nach der subjektiven Relevanz auf einer Skala von 1 (nicht wichtig) bis 10 (am wichtigsten) bewerten (siehe Appendix Anlage 4). Inbegriffen waren alle GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen aus Tabelle 6.

Die Patientenperspektive zu GC wurde nur in der AAV-Gruppe erfasst.

2.2.7 Auswertung der Fragebögen

Der BDI-II bestand aus 21 Items mit je 4 Antwortmöglichkeiten. Für die Antwortmöglichkeiten wurden je nach Auswahl durch den Probanden 0 bis 3 Punkte vergeben. Aus der Summe der 21 Item Scores ergab sich der Score des BDI-II. Der Gesamtscore konnte Werte zwischen 0 und 63 annehmen. Ein höherer Wert stand dabei für eine stärkere depressive Symptomatik. Punktwerte von 0 bis 13 galten als klinisch unauffällig und solche von 14 bis 19 spiegelten eine leichte depressive Symptomatik wider. Bei Punktwerten zwischen 20 und 28 lag eine mittelschwere depressive Symptomatik vor. Ein Punktwert von 29 Punkte oder mehr sprach für eine schwere depressive Symptomatik (Beck et al., 1996, S. 589).

Der FACIT-Erschöpfung (Fassung 4) bestand aus 13 Items mit je 5 Antwortmöglichkeiten. Bei jedem Item bestand die Möglichkeiten einer „Item

response“ von 0 bis 4 Punkten. Die „Item response“ entsprach dem Item Score. Bei „Reverse Items“ wurde der Item Score berechnet, indem die „Item response“ von 4 subtrahiert wurde. Die Summe aller Item Scores ergab den individuellen „FACIT Subscale Score“. Im Fall von nicht beantworteten Items musste der Score mit dem Faktor 13 multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt werden. Der Score konnte zwischen 0 und 52 liegen. Ein Score <30 deutete auf eine schwere Fatigue hin (Yellen et al., 1997, S. 74).

Im SF-36 wurden die 36 Items auf 8 Kategorien (siehe oben) aufgeteilt. Die Items hatten 2–6 Antwortmöglichkeiten. Der Fragebogen wurde nach der Methode des „RAND 36-Item Health Survey 1.0“ ausgewertet. Den Antwortmöglichkeiten wurde je nach Anzahl ein Punktwert von 0 bis 100 zugeteilt. Anschließend wurde für jede Kategorie aus den zugeteilten Items ein Mittelwert aus den einzelnen Punktwerten berechnet. Daraus ergaben sich die 8 Subscores des SF-36. Der Score reichte von 0 bis 100, wobei ein höherer Score für eine höhere Lebensqualität sprach (Ware et al., 1992, S. 473–483).

Der AAV-PRO bestand aus 29 Items. Die Items waren in 6 Kategorien (siehe oben) aufgeteilt. Jedes Item hatte 5 Antwortmöglichkeiten mit Punktwerten von 0–4. Für die Berechnung des Subscores einer Kategorie wurden die Item Scores der zugehörigen Items zum „Rohskalenwert“ addiert, der dann mit 100 multipliziert und durch den „maximal möglichen Rohskalenwert“ (in einer Kategorie mit 5 Items entspricht dies der Zahl 20) geteilt wurde. Das Ergebnis entsprach dem tatsächlichen Rohskalenwert des Patienten (Subscore) für die jeweilige Kategorie. In jedem Subscore konnten Werte von 0 bis 100 erreicht werden. Ein höherer Punktwert sprach für eine stärkere Ausprägung der Symptomatik in der jeweiligen Kategorie (Robson et al., 2018b, S. 1160).

Der „Fragebogen zur Bedeutung von Therapiestrategien aus Patientenperspektive“ wurde deskriptiv mittels Häufigkeitsverteilung ausgewertet.

Im „Fragebogen zur Bedeutung der Folgeschäden der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive“ wurde von den Probanden für jedes Item ein Punktwert zwischen 0 (= unwichtig) und 10 (= sehr wichtig) vergeben. Für die

Analyse wurde das arithmetische Mittel jedes Items berechnet. Die Items wurden in absteigender Reihenfolge anhand des Mittelwerts sortiert.

2.3 Statistische Methodik

Es erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS-Version 28 (IBM, Chicago, IL, USA). Das Signifikanzniveau wurde als $\alpha=0,05$ festgelegt.

Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl und Prozentsatz (n (%)) angegeben. Alle numerischen Variablen wurden mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests und Shapiro-Wilk-Tests sowie graphisch auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte numerische Variablen wurden mit arithmetischem Mittel und Standardabweichung (Mean \pm SD), nicht normalverteilte numerische Variablen mit Median und Interquartil-Intervall (Median (IQR)) angegeben.

Für kategoriale Variablen wurde der Pearson Chi-Quadrat Test verwendet, um die Signifikanz der Unterschiede zwischen Gruppen zu berechnen. Im Fall von Zellohäufigkeiten ≤ 5 wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Die Signifikanz von Unterschieden von numerischen Variablen zwischen zwei Gruppen wurde für normalverteilte numerische Variablen mittels t-test und für nicht-normalverteilte numerische Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Die Berechnung der Signifikanz von Unterschieden im Vergleich von numerischen Variablen zwischen drei Gruppen erfolgte bei normalverteilten numerischen Variablen mittels ANOVA (analysis of variance) und für nicht-normalverteilte numerische Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test.

Für Korrelationsanalysen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation angewandt. Zusätzlich wurden Streudiagramme erstellt und die lineare Regression berechnet, um die Beziehung von GC-Exposition und GC-Toxizität darzustellen.

Eine Receiver Operating Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) von aktueller GC-Exposition und GC-Toxizität im Beobachtungszeitraum wurde genutzt, um

mittels Youden-Index eine Schwellendosis für eine Verschlechterung der GC-Toxizität zu errechnen.

Die Subgruppen-Analyse der AAV-Gruppe bezüglich des AAV-Subtyps erfolgte durch Aufteilung in die Gruppen GPA, MPA und EGPA anhand der Diagnosen der AAV-Patienten. Für die Subgruppen-Analyse der Krankheitsaktivität in der AAV-Gruppe wurden alle AAV-Patienten, die an t1 einen BVAS >0 aufwiesen, in die Gruppe mit aktiver Erkrankung und alle AAV-Patienten mit BVAS =0 an t1 der Gruppe in Remission zugewiesen. In der Subgruppen-Analyse der AAV-Gruppe bezüglich des Alters wurde die AAV-Gruppe in Patienten mit einem Alter <65 Jahre und Patienten mit einem Alter ≥ 65 aufgeteilt. Die Subgruppen-Analyse des Geschlechts in der AAV-Gruppe wurde durch eine Aufteilung der Gruppe in Männer und Frauen durchgeführt.

2.4 Ethik

Alle Verfahren dieser Studie standen im Einklang mit der Erklärung von Helsinki für medizinische Forschung am Menschen von 2013. Wir erhielten die Genehmigung für die Durchführung dieser Studie von der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen (Projekt Nr. 740/2021BO2).

3 Ergebnisse

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in einem internationalen Fachjournal publiziert (Scherbacher et al., 2024).

3.1 Patientencharakteristika

In diese Studie wurden 138 AAV-Patienten und 68 Kontrollpatienten eingeschlossen (Tabelle 7). Das mittlere Alter lag in der AAV-Gruppe bei 56,8 ($\pm 15,25$) Jahren und in der Kontrollgruppe bei 57,1 ($\pm 13,52$) Jahren ($p=0.886$). In der AAV-Gruppe waren 76 Frauen (55,1%) und in der Kontrollgruppe 37 Frauen (54,4%) ($p=0.929$).

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden vorrangig aus der Kardiologie (n=47; 69,1%) und Unfallchirurgie (n=11; 16,2%) rekrutiert.

Die AAV-Gruppe setzte sich aus 71 Patienten mit GPA (51,4%), 25 Patienten mit MPA (18,1%) und 42 Patienten mit EPGA (30,4%) zusammen. 109 AAV-Patienten (79,0%) waren an t1 in Remission (BVAS =0) und 29 AAV-Patienten (21,0%) hatten an t1 eine aktive Erkrankung (BVAS >0). 89,9% der AAV-Patienten (n=124) erhielten zwischen t1 und t2 eine Prophylaxe mit Vitamin D. Im selben Zeitraum haben 29 AAV-Patienten (21,0%) prophylaktisch Trimethoprim/Sulfamethoxazol eingenommen. 20 AAV-Patienten (14,5%) wurden in diesem Zeitraum mit $\geq 7,5$ mg/d Prednisolon-Äquivalent behandelt. Unter AAV-Patienten, die im Zeitraum t1 bis t2 eine tägliche GC-Dosis $\geq 7,5$ mg einnahmen, erhielten 50% eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol im Vergleich zu 16% bei AAV-Patienten mit einer täglichen GC-Dosis <7,5mg. Im Zeitraum zwischen t1 und t2 wurden 39 AAV-Patienten (28,3%) mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) behandelt. Eine Einnahme von PPI unter täglicher GC-Therapie mit $\geq 7,5$ mg im Untersuchungszeitraum wurde bei 8 AAV-Patienten (5,8%) erfasst.

Tabelle 7: Patientencharakteristika der AAV- und Kontrollgruppe (Scherbacher et al., 2024)			
Legende: Angaben als n (%), Mean \pm SD oder Median (IQR); AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; ANCA, Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis; MPA, Mikroskopische Polyangiitis; MPO, Myeloperoxidase; PR3, Proteinase-3; VDI, Vasculitis Damage Index			
	AAV-Gruppe	Kontrollgruppe	p
n	138	68	
Alter	56,8 \pm 15,25	57,1 \pm 13,52	0.886
Frauen	76 (55,1)	37 (54,4)	0.929
GPA	71 (51,4)	nicht zutreffend	
MPA	25 (18,1)	nicht zutreffend	
EGPA	42 (30,4)	nicht zutreffend	
Behandelnde Abteilung			
Rheumatologie	138 (100,0)	0	
Kardiologie	0	47 (69,1)	
Neurologie	0	4 (5,9)	0.001
Unfallchirurgie	0	11 (16,2)	
Endokrinologie	0	1 (1,5)	

Infektiologie	0	3 (4,4)
Gastroenterologie	0	2 (2,9)
ANCA-Status		
PR3-ANCA-positiv	55 (39,9)	nicht zutreffend
MPO-ANCA-positiv	40 (29,0)	nicht zutreffend
PR3- und MPO-ANCA-positiv	4 (2,9)	nicht zutreffend
ANCA-negativ	39 (28,3)	nicht zutreffend
Aktive Erkrankung (BVAS >0)	29 (21,0)	nicht zutreffend
Remission (BVAS =0)	109 (79,0)	nicht zutreffend
AAV-Organmanifestationen		
HNO	101 (73,2)	nicht zutreffend
Lunge	98 (71,0)	nicht zutreffend
Niere	53 (38,4)	nicht zutreffend
PNS	55 (39,9)	nicht zutreffend
Muskuloskelettal	50 (36,2)	nicht zutreffend
Haut	25 (18,1)	nicht zutreffend
Auge	20 (14,5)	nicht zutreffend
Myokardial	20 (14,5)	nicht zutreffend
ZNS	10 (7,2)	nicht zutreffend
GI-Trakt	6 (4,3)	nicht zutreffend
Rezidivfreie Patienten	66 (47,8)	nicht zutreffend
BVAS	0,80 ± 2,79	nicht zutreffend
VDI	1,0 (1,0–2,0)	nicht zutreffend
Immunsuppressive (Vor-)Therapien		
Cyclophosphamid i.v.	68 (49,3)	nicht zutreffend
Cyclophosphamid p.o.	8 (5,8)	nicht zutreffend
Rituximab	66 (47,8)	nicht zutreffend
Methotrexat	65 (47,1)	nicht zutreffend
Azathioprin	72 (52,2)	nicht zutreffend
Leflunomid	11 (8,0)	nicht zutreffend
Mycophenolat Mofetil	10 (7,2)	nicht zutreffend
Sonstige	26 (18,8)	nicht zutreffend
Prophylaxe		
Vitamin D	124 (89,9)	nicht zutreffend
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	29 (21,0)	nicht zutreffend

GPA-Patienten ($57,0 \pm 15,07$ Jahre) und EGPA-Patienten ($51,1 \pm 13,85$ Jahre) hatten ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter als MPA-Patienten ($66,0 \pm 13,88$ Jahre) ($p=0.001$). Ein Unterschied bezüglich der Geschlechterverhältnisse zeigte sich zwischen den AAV-Diagnosen nicht ($p=0.257$). 54 Patienten der GPA-Gruppe (76,1%) waren PR3-ANCA-positiv. Der Anteil an MPO-ANCA-positiven Patienten lag in der MPA-Gruppe bei 96,0% ($n=24$). Eine Organmanifestation der AAV im HNO-Trakt war bei GPA ($n=57$; 80,3%) und EGPA ($n=35$; 83,3%)

signifikant häufiger als bei MPA (n=9; 36,0%) (p=0.001). Bei 39 EGPA-Patienten (92,9%) manifestierte sich die Vaskulitis an der Lunge, während dies nur bei 63,4% der GPA-Patienten und 56,0% der MPA-Patienten der Fall war (p=0.001). Eine Nierenbeteiligung zeigte sich bei 36 GPA-Patienten (50,7%), 16 MPA-Patienten (64,0%) und einem EGPA-Patienten (2,4%) (p=0.001). Eine Manifestation der AAV am Myokard wurde fast ausschließlich bei EGPA-Patienten (n=19; 45,2%) beobachtet (p=0.001). Der VDI war bei EGPA-Patienten (Median 2,0) signifikant höher als bei GPA- (Median 1,0) und MPA-Patienten (Median 1,0) (p=0.002). Der BVAS unterschied sich zwischen den AAV-Subtypen nicht signifikant (p=0.528) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Patientencharakteristika der AAV-Subtypen				
Legende: Angaben als n (%), Mean ± SD oder Median (IQR)				
	GPA	MPA	EGPA	p
n	71	25	42	
Alter	57,0 ± 15,07	66,0 ± 13,88	51,1 ± 13,85	0.001
Frauen	35 (49,3)	17 (68,0)	24 (57,1)	0.257
ANCA-Status				
PR3-ANCA-positiv	54 (76,1)	0 (0)	1 (2,4)	0.009
MPO-ANCA-positiv	8 (11,3)	24 (96,0)	8 (19,0)	
PR3- und MPO-ANCA-positiv	3 (4,2)	1 (4,0)	0 (0)	
ANCA-negativ	6 (8,5)	0 (0)	33 (78,6)	
Aktive Erkrankung				
(BVAS >0)	15 (21,1)	7 (28,0)	7 (16,7)	0.545
Remission (BVAS =0)	56 (78,9)	18 (72,0)	35 (83,3)	
Organmanifestationen				
HNO	57 (80,3)	9 (36,0)	35 (83,3)	0.001
Lunge	45 (63,4)	14 (56,0)	39 (92,9)	0.001
Niere	36 (50,7)	16 (64,0)	1 (2,4)	0.001
PNS	21 (29,6)	8 (32,0)	26 (61,9)	0.002
Muskuloskelettal	27 (38,0)	11 (44,0)	12 (28,6)	0.403
Haut	15 (21,1)	4 (16,0)	6 (14,3)	0.701
Auge	19 (26,8)	1 (4,0)	0 (0)	0.001
Myokardial	0 (0)	1 (4,0)	19 (45,2)	0.001
ZNS	6 (8,5)	2 (8,0)	2 (4,8)	0.826
GI-Trakt	2 (2,8)	0 (0)	4 (9,5)	0.157
Rezidivfreie Patienten	36 (50,7)	11 (44,0)	19 (45,2)	0.781
BVAS	1,23 ± 3,65	0,64 ± 2,00	0,17 ± 0,38	0.528
VDI	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0.002

3.2 Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in der AAV- und Kontrollgruppe

Die mediane aktuelle GC-Exposition von AAV-Patienten lag bei 501,5mg (IQR 0,0–993,5) und die mediane totale kumulative GC-Dosis betrug 9014,0mg (IQR 4975,8–17389,3). Die mediane Krankheitsdauer der AAV-Patienten betrug 57,0 Monate (IQR 25,8–103,5) (Tabelle 9).

Die Kontrollpatienten hatten noch nie eine systemische GC-Therapie erhalten.

Der GTI-AIS lag in der AAV-Gruppe im Median bei 0 und der mediane GTI-CWS betrug 58,5. Dabei hatten 86,2% der AAV-Patienten einen GTI-CWS ≥ 10 (Tabelle 9).

Tabelle 9: Glukokortikoid-Therapie und GTI in AAV- und Kontrollgruppe (Scherbacher et al., 2024)		
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent; AIS, Aggregate Improvement Score; CWS, Cumulative Worsening Score; GC, Glukokortikoide; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index		
	AAV-Gruppe	Kontrollgruppe
n	138	68
Totale kumulative GC-Dosis (mg)	9014,0 (4974,8–17389,3)	0
Aktuelle GC-Exposition (mg)	501,5 (0,0–993,5)	0
Zeitraum zwischen t1 und t2 (Tage)	183,0 (161,0–199,3)	nicht zutreffend
Krankheitsdauer (Monate)	57,0 (25,8–103,5)	nicht zutreffend
GTI-AIS	0,0 (0,0–18,0)	nicht zutreffend
GTI-AIS ≤ -10	23 (16,7)	nicht zutreffend
10 > GTI-AIS > -10	77 (55,8)	nicht zutreffend
GTI-AIS ≥ 10	38 (27,5)	nicht zutreffend
GTI-CWS	58,5 (29,0–102,3)	nicht zutreffend
GTI-CWS < 10	19 (13,8)	nicht zutreffend
GTI-CWS ≥ 10	119 (86,2)	nicht zutreffend

In der Analyse des GTI-AIS zeigten AAV-Patienten im Untersuchungszeitraum zwischen t1 und t2 am häufigsten Verschlechterungen in den Domänen „Körpergewicht“ (8,0%) und „Glukosetoleranz“ (10,9%) (Appendix Anhang 5 Tabelle A.1).

An t2 war die GC-Nebenwirkung Hautatrophie bei AAV-Patienten signifikant häufiger als bei Kontrollpatienten (32,6% vs. 1,5%; p=0.001). AAV-Patienten

hatten an t2 signifikant häufiger eine Myopathie/Muskelschwäche als Kontrollpatienten ($p=0.002$). Auch Osteopenie und Osteoporose manifestierten sich bei AAV-Patienten ($n=16$; 11,6% und $n=22$; 15,9%) signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe ($n=0$ und $n=1$; 1,5%) ($p=0.002$ und $p=0.001$). Im Zeitraum t1 bis t2 wurden in der AAV-Gruppe 15 (10,9%) und in der Kontrollgruppe 9 (13,2%) Infektionen berichtet ($p=0.619$). Über die gesamte Krankheitsdauer berichteten 46 AAV-Patienten (32,6%) über mindestens eine Infektion, 19 AAV-Patienten (13,6%) über mindestens eine schwere Infektion. Eine Dyslipidämie wurde in der Kontrollgruppe bei 18 Patienten (26,5%) und in der AAV-Gruppe bei 14 Patienten (10,1%) erfasst ($p=0.002$). Schwindel und Kopfschmerzen waren in der Kontrollgruppe ($n=12$; 17,6% und $n=17$; 25,0%) signifikant häufiger aufgetreten als bei AAV-Patienten ($n=9$; 6,5% und $n=9$; 6,5%) ($p=0.013$ und $p=0.001$). 19 AAV-Patienten (13,8%) und 31 Kontrollpatienten (45,6%) hatten an t2 eine arterielle Hypertonie ($p=0.001$). Außerdem waren Atherosklerose ($p=0.001$), Angina pectoris ($p=0.001$), Myokardinfarkt ($p=0.001$) und Herzinsuffizienz ($p=0.001$) signifikant häufiger bei Kontrollpatienten im Vergleich zur AAV-Gruppe aufgetreten. In Tabelle 10 sind weitere Daten bezüglich der Prävalenz von GC-assoziierten Nebenwirkungen in AAV- und Kontrollgruppe abgebildet.

Tabelle 10: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen an t2 in der AAV- und Kontrollgruppe (Scherbacher et al., 2024) Legende: Angaben als n (%)			
	AAV-Gruppe	Kontrollgruppe	p
n	138	68	
Keine GC-assoziierten Nebenwirkungen an t2	24 (17,4)	nicht zutreffend	
Stoffwechsel			
Gewichtszunahme	11 (8,0)	5 (7,4)	0.742
Lipodystrophie	5 (3,6)	0	0.112
Diabetes/Glukoseintoleranz	23 (16,7)	13 (19,1)	0.663
Nebennierenrindeninsuffizienz	1 (0,7)	0	0.318
Dyslipidämie	14 (10,1)	18 (26,5)	0.002
Bewegungsapparat und Haut			
Hautatrophie	45 (32,6)	1 (1,5)	0.001
Verstärkte Tendenz zu Hauteinblutungen	30 (21,7)	8 (11,8)	0.089
Osteopenie	16 (11,6)	0	0.002
Osteoporose	22 (15,9)	1 (1,5)	0.002

Myopathie/Muskelschwäche	17 (12,3)	0	0.001
Steroidakne	8 (5,8)	0	0.055
Striae rubrae	4 (2,9)	0	0.305
Infektionen			
Alle Infektionen	15 (10,9)	9 (13,2)	0.619
Leichte Infektionen	10 (7,2)	k.A.	
Schwere Infektionen	5 (3,6)	k.A.	
Neuropsychiatrische Symptome			
Schlafstörungen	25 (18,1)	19 (27,9)	0.106
Stimmungsschwankungen	16 (11,6)	7 (10,3)	0.781
Depression	14 (10,1)	5 (7,4)	0.515
Schwindel	9 (6,5)	12 (17,6)	0.013
Kopfschmerzen	9 (6,5)	17 (25,0)	0.001
Reizbarkeit	9 (6,5)	5 (7,4)	0.824
Nervosität	2 (1,4)	1 (1,5)	1.000
Renal und Kardial			
Niereninsuffizienz	1 (0,7)	2 (2,9)	0.254
Ödeme	14 (10,1)	7 (10,3)	0.973
Störung des Elektrolythaushalts	2 (1,4)	4 (5,9)	0.094
Arterielle Hypertonie	19 (13,8)	31 (45,6)	0.001
Atherosklerose	1 (0,7)	16 (23,5)	0.001
Myokardinfarkt	0	9 (13,2)	0.001
Angina pectoris	1 (0,7)	18 (26,5)	0.001
Herzinsuffizienz	0	6 (8,8)	0.001
Gastrointestinal			
Gastritis	1 (0,7)	3 (4,4)	0.106
Peptische Ulcera	0	2 (2,9)	0.108
Auge			
Katarakt	18 (13,0)	4 (5,9)	0.152
Glaukom	2 (1,4)	2 (2,9)	0.600

Unter AAV-Patienten mit einer täglichen GC-Therapie $\geq 7,5$ mg im Zeitraum zwischen t1 und t2 wurden mehr Infektionen erfasst als bei AAV-Patienten mit einer GC-Therapie $< 7,5$ mg/d (n=4; 20% vs. n=11; 9,3%). Der Effekt war nicht statistisch signifikant (p=0.156).

8 AAV-Patienten (5,8%) wurden im Zeitraum von t1 bis t2 mit $\geq 7,5$ mg/d Prednisolon-Äquivalent behandelt und nahmen gleichzeitig PPI ein. Im Vergleich zu AAV-Patienten ohne Einnahme von PPI oder einer GC-Therapie $< 7,5$ mg/d konnte keine signifikant höhere Infektionsrate nachgewiesen werden (n=2; 25,0% vs. n=13; 10,0%; p=0.186). Auch die Häufigkeit einer reduzierten

Knochendichte (Osteopenie oder Osteoporose) war zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden (n=3; 37,5% vs. n=35; 26,9%; p=0.516).

3.3 Korrelation von Glukokortikoid-Exposition und -Toxizität in der AAV-Gruppe

Zusammenhänge von GC-Exposition und GC-Toxizität sollten mittels Korrelationsanalyse untersucht werden (Tabelle 11). Der GTI-AIS zeigte eine signifikante Korrelation mit der aktuellen GC-Exposition ($\rho=0,490$; $p<0.001$). Dies bestätigte sich auch in der Regressionsanalyse zwischen GTI-AIS und der aktuellen GC-Exposition (Abb. 1: korrigiertes $R^2 = 0,253$; $F (df=1;136) = 47,5$; $p<0.001$), was bedeutet, dass eine höhere aktuelle GC-Exposition mit einer höheren aktuellen GC-Toxizität assoziiert ist. Der GTI-CWS korrelierte signifikant mit der totalen kumulativen GC-Dosis ($\rho=0,251$; $p=0.003$). Die Regressionsanalyse von GTI-CWS und totaler kumulativer GC-Dosis zeigte ebenso einen signifikanten Zusammenhang (Abb. 2: korrigiertes $R^2 = 0,023$; $F (df=1;134) = 4,2$; $p<0.05$). Dementsprechend konnte auch zwischen GC-Exposition und GC-Toxizität seit Erstdiagnose ein signifikanter positiver Zusammenhang gezeigt werden.

Tabelle 11: Korrelation von GTI-Scores mit Glukokortikoid-Exposition, Krankheitsdauer, VDI und BVAS in der AAV-Gruppe

(Scherbacher et al., 2024)

Legende: Für die Korrelationsanalysen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation angewandt; ρ (rho), Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient; Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

		GTI-AIS	GTI-CWS
BVAS an t1	ρ	0,404**	-0,040
VDI	ρ	-0,012	0,309**
Totale kumulative GC-Dosis	ρ	-0,045	0,251**
Aktuelle GC-Exposition	ρ	0,490**	0,042
Krankheitsdauer	ρ	-0,137	0,210*

Zudem sollte auch ein möglicher Zusammenhang von GC-Toxizität mit der Krankheitsaktivität der AAV sowie krankheits- und therapieassoziierten Folgeschäden mittels Korrelationsanalyse untersucht werden (Tabelle 11). Der

GTI-AIS korrelierte signifikant mit dem BVAS ($\rho=0,404$; $p<0.001$), was bedeutet, dass eine höhere Krankheitsaktivität mit einer höheren aktuellen GC-Toxizität assoziiert ist. Der GTI-CWS zeigte eine signifikante Korrelation mit dem VDI ($\rho=0,309$; $p<0.001$) und dementsprechend einen positiven Zusammenhang zwischen kumulativer GC-Toxizität und Folgeschäden von Krankheit und Therapie.

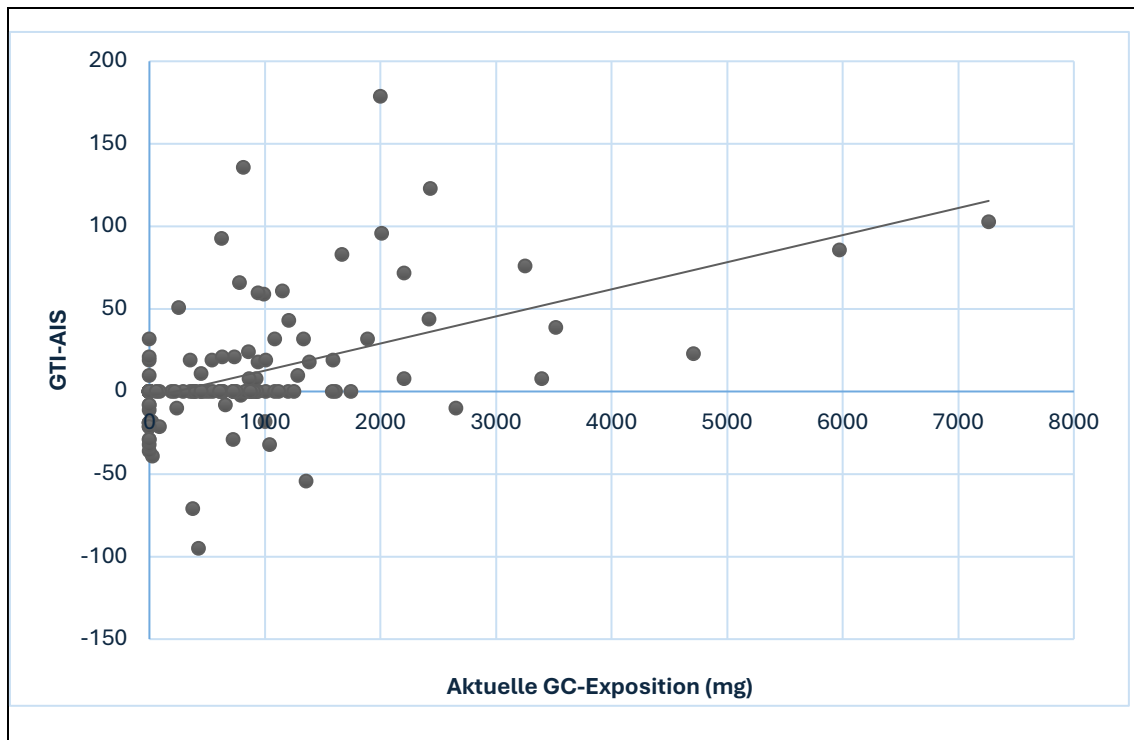


Abbildung 1: Analyse der Beziehung von GTI-AIS und aktueller Glukokortikoid-Exposition in der AAV-Gruppe

In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von GTI-AIS und aktueller GC-Exposition (korrigiertes $R^2 = 0,253$; $F (df=1;136) = 47,5$; $p<0.001$).

Legende:

Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent; AIS, Aggregate Improvement Score; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index

(aus Scherbacher et al., 2024)

Zwischen dem GTI-AIS und der totalen kumulativen GC-Dosis, ebenso wie zwischen dem GTI-CWS und der aktuellen GC-Exposition zeigte sich keine signifikante Korrelation.

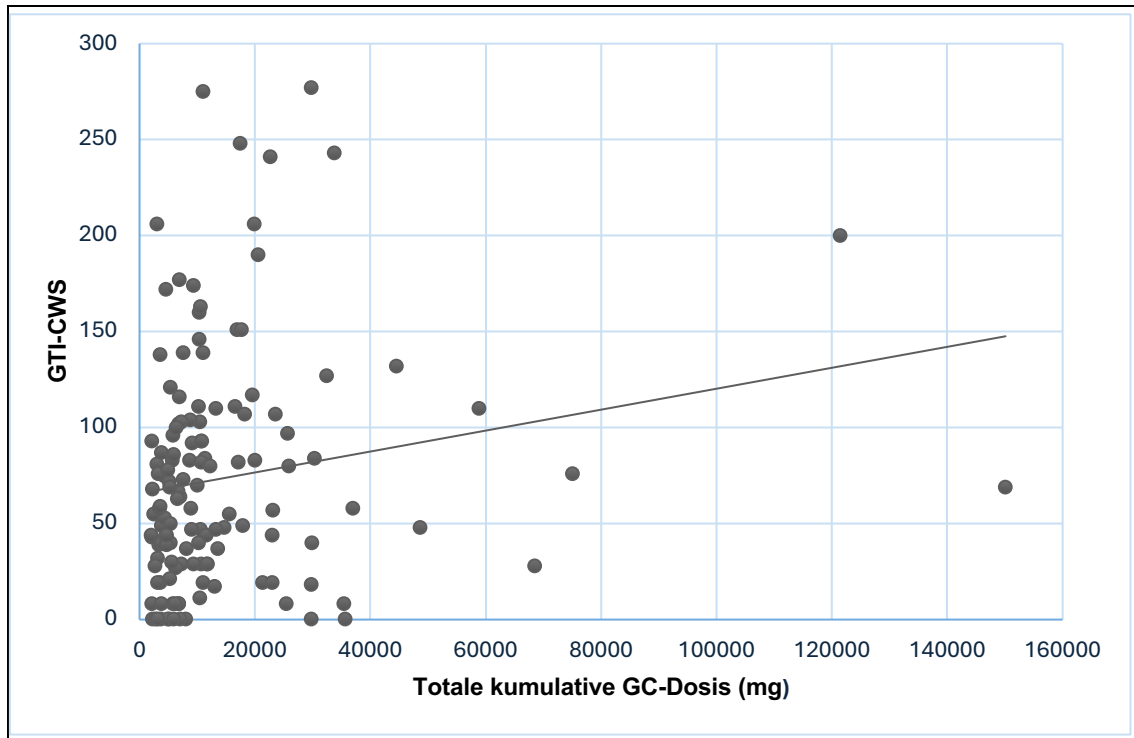


Abbildung 2: Analyse der Beziehung von GTI-CWS und totaler kumulativer Glukokortikoid-Dosis in der AAV-Gruppe

Die lineare Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang von GTI-CWS und totaler kumulativer GC-Dosis (korrigiertes $R^2 = 0,023$; F ($df=1;134$) = 4,2; $p < 0.05$).

Legende:

Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent; CWS, Cumulative Worsening Score; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index

(Scherbacher et al., 2024)

In einer weiteren Korrelationsanalyse wurde auch der Zusammenhang zwischen der GC-Exposition und der Krankheitsaktivität sowie den krankheits- und therapieassoziierten Folgeschäden untersucht (Tabelle 12). Der BVAS an t1 zeigte einen signifikanten negativen Zusammenhang mit der totalen kumulativen GC-Dosis ($\rho = -0,255$; $p < 0.001$), was bedeutet, dass eine niedrigere

Krankheitsaktivität an t1 mit einer höheren GC-Exposition seit Erstdiagnose einherging. Außerdem zeigte der BVAS an t1 einen signifikanten positiven Zusammenhang mit der aktuellen GC-Exposition ($\rho=0,664$; $p<0.001$). Bei AAV-Patienten mit höherer Krankheitsaktivität an t1 wurde dementsprechend eine höhere GC-Exposition im Zeitraum zwischen t1 und t2 erfasst. Der VDI korrelierte signifikant mit der totalen kumulativen GC-Dosis ($\rho=0,294$; $p<0.001$). Somit war eine höhere GC-Exposition seit Erstdiagnose mit mehr krankheits- und therapieassoziierten Folgeschäden assoziiert.

Tabelle 12: Korrelation von BVAS und VDI mit der Glukokortikoid-Exposition bei AAV-Patienten

Legende: Für die Korrelationsanalysen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation angewandt; ρ (rho), Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient; Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

		BVAS an t1	VDI
Totale kumulative GC-Dosis	ρ	-0,255**	0,294**
Aktuelle GC-Exposition	ρ	0,664**	0,165

3.4 Berechnung einer Schwellendosis für das Auftreten von Glukokortikoid-Toxizität bei AAV-Patienten

Die ROC-Analyse mit der aktuellen GC-Exposition als Testvariable und einem GTI-AIS >0 als Zustandsvariable (Abbildung 3A) ergab eine Fläche unter der Kurve (area under the curve (AUC)) von 0,815 (95%KI 0,733–0,896). Mittels Youden-Index wurde ein Schwellenwert von 733,0mg für das Auftreten eines GTI-AIS >0 berechnet.

In einer weiteren ROC-Analyse wurde die Zustandsvariable, angepasst an den MCID des GTI, als GTI-AIS ≥ 10 definiert (Abbildung 3B), um die Schwellendosis für eine klinisch relevante Verschlechterung im GTI-Scoring darzustellen. Dabei ergab sich eine AUC von 0,800 (95%KI 0,713–0,887) und eine Schwellenwert von 935,0mg für das Auftreten eines GTI-AIS ≥ 10 .

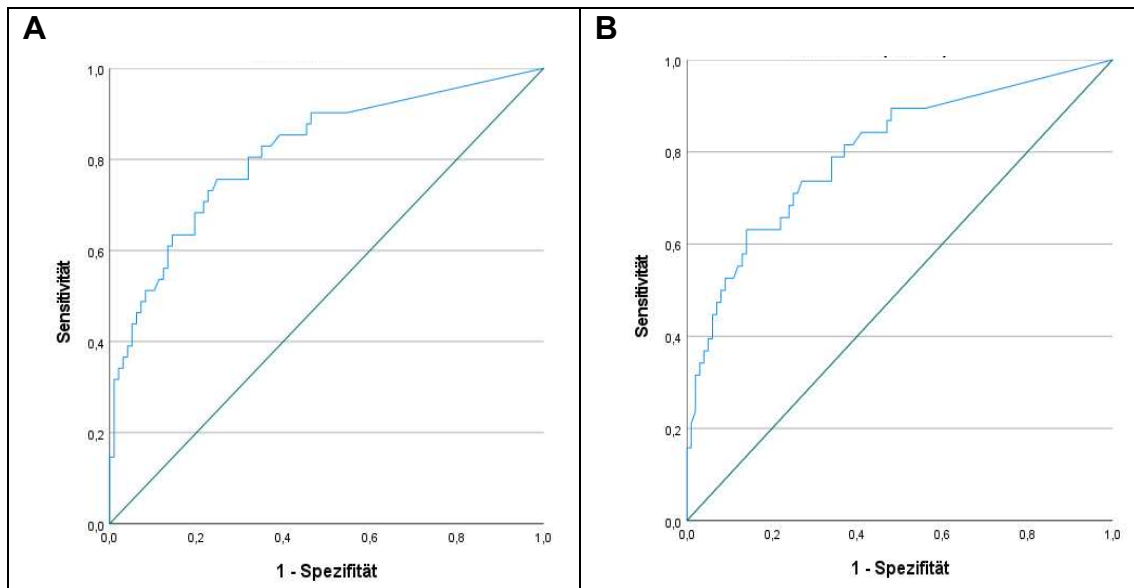


Abbildung 3: ROC-Analyse zur Bestimmung der Glukokortikoid-Schwellendosis für eine Verschlechterung im GTI-AIS im Beobachtungszeitraum in der AAV-Gruppe

(A) Aktuelle GC-Exposition als Testvariable, GTI-AIS >0 als Zustandsvariable; AUC 0,815, $p < 0.001$, 95%KI 0,733–0,896; Die Berechnung mittels Youden-Index ergab eine Schwellendosis von 733,0mg.

(B) Aktuelle GC-Exposition als Testvariable, GTI-AIS ≥ 10 (MCID) als Zustandsvariable; AUC 0,800, $p < 0.001$, 95%KI 0,713–0,887; Die Berechnung mittels Youden-Index ergab eine Schwellendosis von 935,0mg.

Legende:

Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent; AIS, Aggregate Improvement Score; GC, Glukokortikoide; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index; 95%KI, 95% Konfidenzintervall; MCID, minimal clinical important difference; ROC-Analyse, Receiver Operating Characteristics-Analyse

(aus Scherbacher et al., 2024)

3.5 Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des AAV-Subtyps

Die totale kumulative GC-Dosis der EGPA-Patienten (Median 11429,5mg) war signifikant höher als die der GPA- (Median 8826,0mg) und MPA-Patienten (Median 5395,0mg) ($p = 0.010$). Auch die aktuelle GC-Exposition war in der EGPA-Gruppe (Median 720,0mg) signifikant höher als in der GPA- (Median 0mg) und MPA-Gruppe (Median 450,0mg) ($p = 0.028$). Im Vergleich zu Patienten mit GPA

und MPA konnten am Zeitpunkt t2 signifikant weniger Patienten mit EGPA die GC-Therapie ausschleichen ($p < 0.001$). Die Krankheitsdauer war zwischen den AAV-Subtypen nicht signifikant verschieden. Der GTI-AIS und der GTI-CWS waren im Vergleich der AAV-Subtypen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.709$ und $p = 0.714$) (Tabelle 13). Auch in der Analyse der Domänen des GTI-AIS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den AAV-Subtypen (Appendix Anhang 5 Tabelle A.2).

Tabelle 13: Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des AAV-Subtyps

Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent

	GPA	MPA	EGPA	p
n	71	25	42	
Totale kumulative GC-Dosis (mg)	8826,0 (4785,0–13146,0)	5395,0 (4220,5–12029,5)	11429,5 (6372,5–26574,0)	0.010
Aktuelle GC-Exposition (mg)	30,0 (0,0–941,0)	450,0 (0,0–1124,5)	732,0 (423,5–993,5)	0.042
Zeitraum zwischen t1 und t2 (Tage)	183,0 (154,0–203,0)	183,0 (174,0–200,0)	182,0 (161,0–191,3)	0.783
Krankheitsdauer (Monate)	49,0 (27,0–102,0)	53,0 (21,0–88,5)	66,5 (24,8–116,5)	0.508
GC-Therapie beendet an t2	41 (57,7)	13 (52,0)	11 (26,2)	0.001
GTI-AIS	0,0 (0,0–21,0)	0,0 (0,0–10,5)	0,0 (0,0–0,0)	0.709
GTI-AIS ≤-10	13 (18,3)	5 (20,0)	5 (11,9)	
10 > GTI-AIS >-10	35 (49,3)	13 (52,0)	29 (69,1)	0.344
GTI-AIS ≥10	23 (32,4)	7 (28,0)	8 (19,0)	
GTI-CWS	63,0 (29,0–96,0)	55,0 (33,0–85,0)	64,5 (28,8–110,3)	0.714
GTI-CWS <10	8 (11,3)	4 (16,0)	7 (16,7)	
GTI-CWS ≥10	63 (88,7)	21 (84,0)	35 (83,3)	0.678

An t2 hatten signifikant mehr Patienten mit MPA (n=8; 32,0%) und EGPA (n=13; 31,0%) eine verstärkte Tendenz zu Hauteinblutungen als GPA-Patienten (n=9; 12,7%) ($p = 0.029$). Von einem Tinnitus berichtete nur ein Patient mit GPA (1,4%) im Vergleich zu 2 Patienten mit MPA (8,0%) und 5 EGPA-Patienten (11,9%) ($p = 0.036$). Weitere signifikante Unterschiede hinsichtlich GC-assoziiertes

Komplikationen konnten im Vergleich der AAV-Subtypen nicht gezeigt werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen in Abhängigkeit des AAV-Subtyps				
Legende: Angaben als n (%)				
	GPA	MPA	EGPA	p
n	71	25	42	
Stoffwechsel				
Gewichtszunahme	8 (11,3)	2 (8,0)	1 (2,4)	0.284
Lipodystrophie	4 (5,6)	0	1 (2,4)	0.580
Diabetes/Glukoseintoleranz	13 (18,3)	4 (16,0)	6 (14,3)	0.853
Dyslipidämie	9 (12,7)	3 (12,0)	2 (4,8)	0.381
Nebennierenrindeninsuffizienz	0	0	2 (4,8)	0.123
Hormonelle Störung	0	0	1 (2,4)	0.486
Infektionen				
Alle Infektionen	9 (12,7)	1 (4,0)	5 (11,9)	0.472
Leichte Infektionen	6 (8,5)	1 (4,0)	3 (7,1)	0.893
Schwere Infektionen	3 (4,2)	0	2 (4,8)	
Haut und Bewegungsapparat				
Hautatrophie	22 (31,0)	8 (32,0)	15 (35,7)	0.872
Verstärkte Tendenz zu				
Hauteinblutungen	9 (12,7)	8 (32,0)	13 (31,0)	0.029
Steroidakne	4 (5,6)	1 (4,0)	3 (7,1)	0.894
Striae rubrae	3 (4,2)	0	1 (2,4)	0.820
Myopathie/Muskelschwäche	7 (9,9)	1 (4,0)	9 (21,4)	0.093
Osteopenie	8 (11,3)	3 (12,0)	5 (11,9)	0.992
Osteoporose	7 (9,9)	7 (28,0)	8 (19,0)	0.083
Neuropsychiatrische Symptome				
Schlafstörungen	14 (19,7)	4 (16,0)	7 (16,7)	0.879
Stimmungsschwankungen	5 (7,0)	4 (16,0)	7 (16,7)	0.227
Depression	6 (8,5)	4 (16,0)	4 (9,5)	0.554
Schwindel	3 (4,2)	2 (8,0)	4 (9,5)	0.526
Kopfschmerzen	3 (4,2)	2 (8,0)	4 (9,5)	0.526
Tinnitus	1 (1,4)	2 (8,0)	5 (11,9)	0.036
Reizbarkeit	4 (5,6)	1 (4,0)	4 (9,5)	0.647
Nervosität	1 (1,4)	0	1 (2,4)	1.000
Kardiovaskulär und Renal				
Arterielle Hypertonie	12 (16,9)	4 (16,0)	3 (7,1)	0.325
Ödeme	9 (12,7)	1 (4,0)	4 (9,5)	0.460
Atherosklerose	1 (1,4)	0	0	1.000
Angina pectoris	1 (1,4)	0	0	1.000
Niereninsuffizienz	0	0	1 (2,4)	0.316
Störung des Elektrolythaushalts	2 (2,8)	0	0	0.685
Gastrointestinaltrakt				
Gastritis	1 (1,4)	0	0	1.000

Auge				
Glaukom	2 (2,8)	0	0	0.685
Katarakt	8 (11,3)	5 (20,0)	5 (11,9)	0.519

3.6 Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität in der AAV-Gruppe

Der Altersdurchschnitt und das Geschlechterverhältnis waren bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung und mit Remission nicht signifikant verschieden. In der Häufigkeit der AAV-Subtypen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Patientencharakteristika von AAV-Patienten in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

Legende: Angaben als n (%), Mean \pm SD oder Median (IQR)

	Aktive Erkrankung (BVAS >0)	Remission (BVAS =0)	p
n	29	109	
Alter	59,0 \pm 15,38	56,2 \pm 15,23	0.378
Frauen	17 (58,6)	59 (54,1)	0.666
GPA	15 (51,7)	56 (51,4)	
MPA	7 (24,1)	18 (16,5)	0.545
EGPA	7 (24,1)	35 (32,1)	
VDI	1,0 (0,5–3,0)	1,0 (1,0–2,0)	0.764

AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung hatten mit 5700,0mg (IQR 3205,0–11036,0) eine signifikant niedrigere totale kumulative GC-Dosis als Patienten in Remission (10282,0mg; IQR 5390,0–18104,0) ($p < 0.001$).

Der Median der aktuellen GC-Exposition lag bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung bei 1745,0mg (IQR 1206,5–2542,0) und somit signifikant höher als bei AAV-Patienten in Remission (240,0mg; IQR 0,0–733,0) ($p < 0.001$). In der Gruppe mit aktiver Erkrankung war die Krankheitsdauer signifikant geringer als bei AAV-Patienten in Remission (10,0 Monate vs. 61,0 Monate; $p < 0.001$) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Glukokortikoid-Exposition und GTI in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität			
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent			
	Aktive Erkrankung (BVAS >0)	Remission (BVAS =0)	p
n	29	109	
Totale kumulative GC-Dosis (mg)	5700,0 (3205,0–11036,0)	10282,0 (5390,0–18104,0)	0.004
Aktuelle GC-Exposition (mg)	1745,0 (1206,5–2542,0)	240,0 (0,0–733,0)	0.001
Zeitraum zwischen t1 und t2 (Tage)	184,0 (159,5–217,0)	182,0 (161,0–198,0)	0.672
Krankheitsdauer (Monate)	10,0 (7,0–98,5)	61,0 (30,5–110,0)	0.001
GTI-AIS	23,0 (0,0–74,0)	0,0 (0,0–0,0)	0.001
GTI-AIS ≤-10	2 (6,9)	21 (19,3)	
10> GTI-AIS >-10	9 (31,0)	68 (62,4)	0.001
GTI-AIS ≥10	18 (62,1)	20 (18,3)	
GTI-CWS	57,0 (30,5–92,5)	59,0 (29,0–105,5)	0.664
GTI-CWS <10	4 (13,8)	15 (13,8)	
GTI-CWS ≥10	25 (86,2)	94 (86,2)	0.996

Der GTI-AIS war bei aktiver Erkrankung mit einem Median von 23,0 signifikant höher als in der Gruppe in Remission mit einem Median von 0 ($p < 0.001$). Wie in der graphischen Darstellung in Abbildung 4 zu sehen ist, war eine klinisch relevante Verschlechterung der GC-Toxizität (GTI-AIS ≥ 10) bei aktiver Erkrankung signifikant häufiger als bei Remission zu beobachten ($p < 0.001$).

Bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung konnten Verschlechterungen in den Domänen „Körpergewicht“, „Glukosetoleranz“, „Blutdruck“ und „Neuropsychiatrische Symptome“ signifikant häufiger beobachtet werden als bei AAV-Patienten in Remission (Tabelle 17).

Der GTI-CWS zeigte im Vergleich von AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung (Median 57,0) und Remission (Median 59,0) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.664$). Die Häufigkeit eines GTI-CWS ≥ 10 war bei Patienten mit aktiver Erkrankung und Remission nicht verschieden (Abbildung 5) ($p = 0.943$).

Eine Gewichtszunahme war bei Patienten mit aktiver Erkrankung (n=8; 27,6%) signifikant häufiger als bei Remission (n=3; 2,8%) ($p < 0.001$). Bei aktiver Erkrankung (n=11; 37,9%) war auch eine Glukoseintoleranz an t2 signifikant häufiger aufgetreten als bei Remission (n=12; 11,0%) ($p < 0.001$). Außerdem waren die GC-assoziierten Nebenwirkungen Dyslipidämie (20,7% vs. 7,3%; $p = 0.034$), Schlafstörungen (31,0% vs. 14,7%; $p = 0.042$) und arterielle Hypertonie (27,6% vs. 10,1%; $p = 0.015$) bei aktiver Erkrankung signifikant häufiger prävalent als bei Patienten in Remission. Eine Hautatrophie trat als GC-assoziierte Folgeerkrankung an t2 signifikant häufiger bei Patienten in Remission als bei aktiver Erkrankung auf (38,5% vs. 10,3%; $p = 0.004$). In Tabelle 18 sind die GC-assoziierten Komplikationen in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität abgebildet.

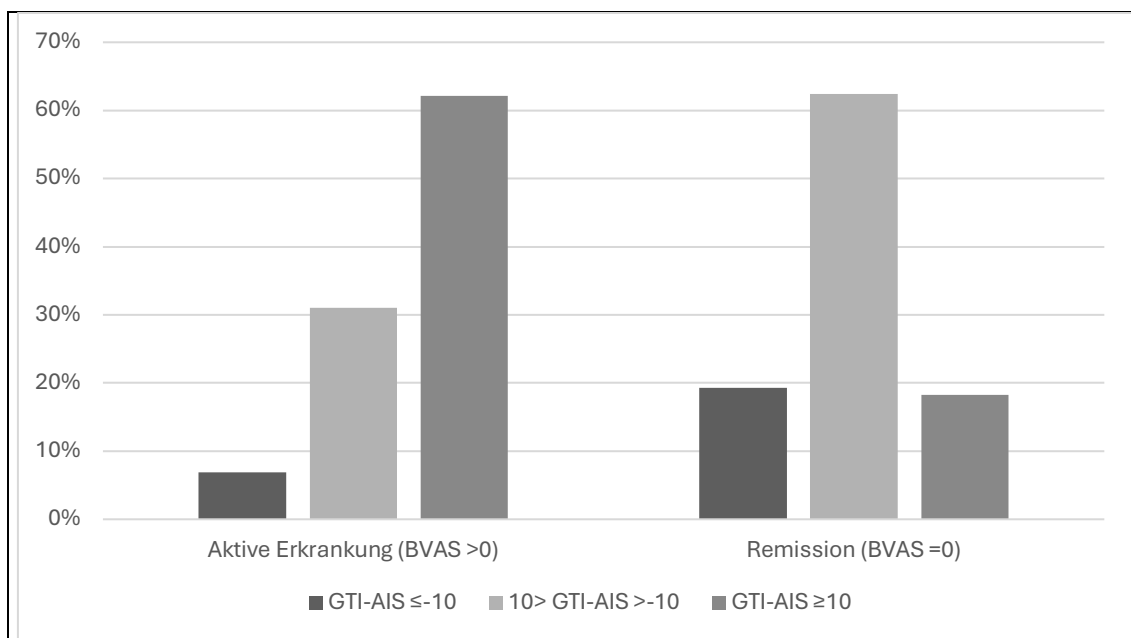


Abbildung 4: Anteil an AAV-Patienten mit AIS ≤ -10, AIS zwischen -10 und 10 oder AIS ≥ 10 in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

Ein GTI-AIS ≥ 10 war bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung signifikant häufiger als bei Remission ($p < 0.001$).

Legende:

AIS, Aggregate Improvement Score; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index

(aus Scherbacher et al., 2024)

Tabelle 17: GTI-AIS-Scoring in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität			
Legende: Angaben als n (%)			
	Aktive Erkrankung (BVAS >0)	Remission (BVAS =0)	p
n	29	109	
Körpergewicht			
Verbesserung	2 (6,9)	9 (8,2)	0.001
Keine Veränderung	19 (65,5)	97 (89,0)	
Verschlechterung	8 (27,6)	3 (2,8)	
Glukosetoleranz			
Verbesserung	1 (3,4)	4 (3,7)	0.019
Keine Veränderung	21 (72,5)	97 (89,0)	
Verschlechterung	7 (24,1)	8 (7,3)	
Blutdruck			
Verbesserung	0	4 (3,7)	0.005
Keine Veränderung	25 (86,2)	105 (96,3)	
Verschlechterung	4 (13,8)	0	
Lipidstoffwechsel			
Verbesserung	1 (3,4)	1 (0,9)	0.282
Keine Veränderung	27 (93,1)	106 (97,3)	
Verschlechterung	1 (3,4)	2 (1,8)	
Knochendichte			
Verbesserung	0	0	1.000
Keine Veränderung	29 (100,0)	109 (100,0)	
Verschlechterung	0	0	
Myopathie			
Verbesserung	0	1 (0,9)	0.062
Keine Veränderung	26 (89,7)	107 (98,2)	
Verschlechterung	3 (10,3)	1 (0,9)	
Haut			
Verbesserung	0	10 (9,2)	0.100
Keine Veränderung	24 (82,8)	94 (86,2)	
Verschlechterung	5 (17,2)	5 (4,6)	
Neuropsychiatrische Symptome			
Verbesserung	0	4 (3,7)	0.001
Keine Veränderung	22 (75,9)	103 (94,5)	
Verschlechterung	7 (24,1)	2 (1,8)	
Infektionen			
Keine Infektion	23 (79,3)	100 (91,7)	0.314
Infektion <Grad 3	4 (13,8)	6 (5,5)	
Infektion Grad 3 oder größer	2 (6,9)	3 (2,8)	

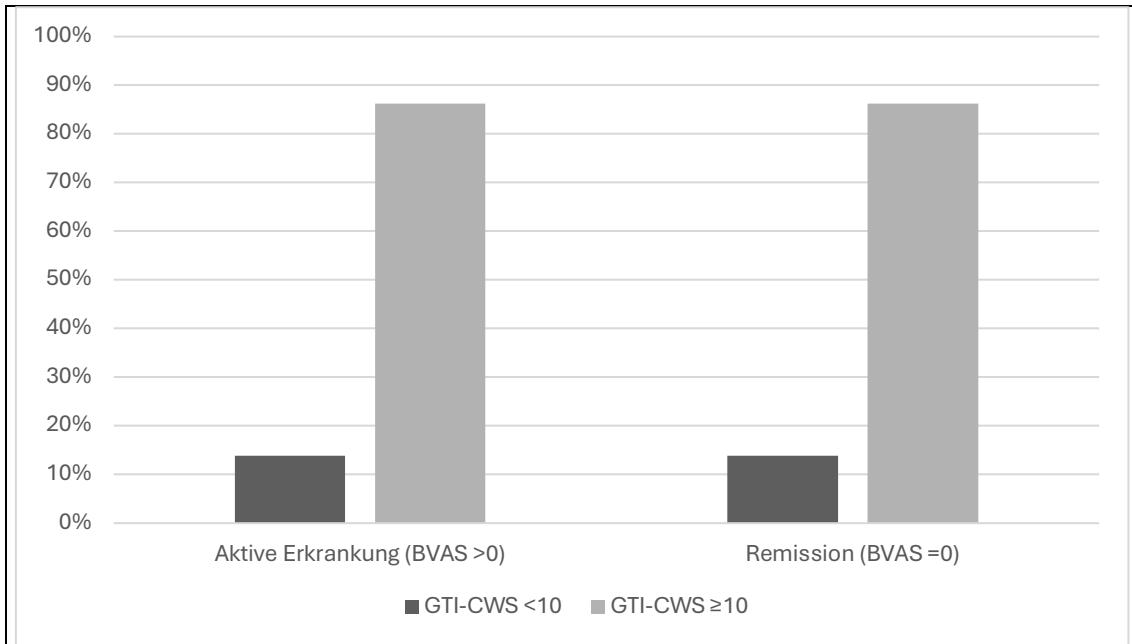


Abbildung 5: Anteil an AAV-Patienten mit einem CWS <10 oder CWS ≥10 in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

Die Häufigkeit eines GTI-CWS ≥10 war zwischen AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung und Remission nicht verschieden (p=0.996).

Legende:

BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; CWS, Cumulative Worsening Score; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index

Tabelle 18: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen an t2 von AAV-Patienten in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

Legende: Angaben als n (%)

	Aktive Erkrankung (BVAS >0)	Remission (BVAS =0)	p
n	29	109	
Stoffwechsel			
Gewichtszunahme	8 (27,6)	3 (2,8)	0.001
Lipodystrophie	2 (6,9)	3 (2,8)	0.288
Diabetes/Glukoseintoleranz	11 (37,9)	12 (11,0)	0.001
Dyslipidämie	6 (20,7)	8 (7,3)	0.034
Nebennierenrindeninsuffizienz	0	2 (1,8)	1.000
Hormonelle Störung	1 (3,4)	0	0.210
Infektionen			
Alle Infektionen	6 (20,7)	9 (8,3)	0.056
Leichte Infektionen	4 (13,8)	6 (5,5)	0.115

Schwere Infektionen	2 (6,9)	3 (2,8)	
Haut und Bewegungsapparat			
Hautatrophie	3 (10,3)	42 (38,5)	0.004
Verstärkte Tendenz zu			
Hauteinblutungen	4 (13,8)	26 (23,9)	0.243
Steroidakne	0	7 (6,4)	0.543
Striae rubrae	1 (3,4)	3 (2,8)	1.000
Myopathie/Muskelschwäche	4 (13,8)	13 (11,9)	0.786
Osteopenie	2 (6,9)	14 (12,8)	0.374
Osteoporose	5 (17,2)	17 (15,6)	0.830
Neuropsychiatrische Symptome			
Schlafstörungen	9 (31,0)	16 (14,7)	0.042
Stimmungsschwankungen	3 (10,3)	13 (11,9)	0.813
Depression	2 (6,9)	12 (11,0)	0.514
Schwindel	3 (10,3)	6 (5,5)	0.348
Kopfschmerzen	3 (10,3)	6 (5,5)	0.348
Tinnitus	0	8 (7,3)	0.133
Reizbarkeit	2 (6,9)	7 (6,4)	0.927
Nervosität	0	2 (1,8)	1.000
Kardiovaskulär und Renal			
Arterielle Hypertonie	8 (27,6)	11 (10,1)	0.015
Ödeme	5 (17,2)	9 (8,3)	0.154
Atherosklerose	0 (0,0)	1 (0,9)	1.000
Angina pectoris	1 (3,4)	0	0.210
Niereninsuffizienz	0	1 (0,9)	1.000
Störung des Elektrolythaushalts	1 (3,4)	1 (0,9)	0.377
Gastrointestinaltrakt			
Gastritis	0	1 (0,9)	1.000
Auge			
Glaukom	0	2 (1,8)	1.000
Katarakt	2 (6,9)	16 (14,7)	0.269

3.7 Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des Alters in der AAV-Gruppe

Zur Subgruppenanalyse der AAV-Patienten bezüglich des Alters wurde die AAV-Gruppe in Patienten <65 Jahre und ≥65 Jahre aufgeteilt. In der AAV-Gruppe waren 98 Patienten (71,0%) <65 Jahre alt und 40 Patienten (29,0%) 65 Jahre alt oder älter. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an Frauen oder des Anteils an aktiv erkrankten AAV-Patienten. Bei den jüngeren Patienten war die EGPA signifikant häufiger vertreten (36,7% vs. 15,0%; p=0.011) und die MPA signifikant seltener vertreten (13,3% vs. 30,0%; p=0.011) als bei den älteren Patienten. Bezüglich des VDI und

BVAS zeigte sich in Abhängigkeit des Alters kein Unterschied ($p=0.5$ und $p=0.316$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Patientencharakteristika von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters			
(Scherbacher et al., 2024)			
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR)			
	<65 Jahre	≥65 Jahre	p
n	98	40	
Frauen	57 (58,2)	19 (47,5)	0.253
GPA	49 (50,0)	22 (55,0)	
MPA	13 (13,3)	12 (30,0)	0.011
EGPA	36 (36,7)	6 (15,0)	
Aktive Erkrankung (BVAS >0)	18 (18,4)	11 (27,5)	0.232
Remission (BVAS =0)	80 (81,6)	29 (72,5)	
Rezidivfreie Patienten	46 (46,9)	20 (50,0)	0.744
BVAS	0,88 ± 3,14	0,60 ± 1,66	0.316
VDI	1,0 (1,0–2,3)	1,0 (1,0–2,0)	0.500

Die totale kumulative GC-Dosis und die aktuelle GC-Exposition waren zwischen den Gruppen nicht verschieden ($p=0.161$ und $p=0.392$). Auch der GTI-AIS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen und lag sowohl in der jüngeren Gruppe als auch in der älteren Gruppe im Median bei 0 ($p=0.708$). Ältere AAV-Patienten zeigten einen nicht signifikanten Trend zu höherer kumulativer GC-Toxizität im GTI-CWS als jüngere Patienten (75,5 vs. 56,0; $p=0.261$). Weitere Daten zur GC-Therapie und GC-Toxizität in Abhängigkeit des Alters sind in Tabelle 20 abgebildet.

Tabelle 20: Glukokortikoid-Exposition und GTI von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters			
(Scherbacher et al., 2024)			
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent			
	<65 Jahre	≥65 Jahre	p
n	98	40	
Totale kumulative GC-Dosis (mg)	9375,0 (5172,5–19137,5)	6908,0 (4726–13020,0)	0.161
Aktuelle GC-Exposition (mg)	501,5 (0,0–910,0)	622,5 (0,0–1276,0)	0.392
Zeitraum zwischen t1 und t2 (Tage)	183,0 (154,8–202,0)	183,0 (173,8–194,0)	0.862
Krankheitsdauer (Monate)	59,5 (26,8–104,5)	50,5 (22,0–104,0)	0.529

GTI-AIS	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (-1,5–16,0)	0.708
GTI-AIS ≤-10	15 (15,3)	8 (20,0)	
10> GTI-AIS >-10	56 (57,1)	21 (52,5)	0.785
GTI-AIS ≥10	27 (27,6)	11 (27,5)	
GTI-CWS	56,0 (29,0–96,3)	75,5 (29,3–120,0)	0.261
GTI-CWS <10	14 (14,3)	5 (12,5)	
GTI-CWS ≥10	84 (85,7)	35 (87,5)	0.782

Die GC-assoziierten Nebenwirkungen Glukoseintoleranz (p=0.029), Hautatrophie (p=0.005), Schwindel (p=0.010) und Katarakt (p=0.035) waren in der Gruppe der Patienten ≥65 Jahre an t2 signifikant häufiger als bei Patienten <65 Jahre (Tabelle 21).

Tabelle 21: Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen an t2 von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters (Scherbacher et al., 2024) Legende: Angaben als n (%)			
	<65 Jahre	≥65 Jahre	p
n	98	40	
Keine GC-assoziierten Nebenwirkungen an t2	21 (21,4)	3 (7,5)	0.050
Stoffwechsel			
Gewichtszunahme	9 (9,2)	2 (5,0)	0.410
Lipodystrophie	5 (5,1)	0	0.321
Diabetes/Glukoseintoleranz	12 (12,2)	11 (27,5)	0.029
Dyslipidämie	10 (10,2)	4 (10,0)	0.971
Nebennierenrindeninsuffizienz	1 (1,0)	1 (2,5)	0.497
Hormonelle Störung	1 (1,0)	0	1.000
Infektionen			
Alle Infektionen	11 (11,2)	4 (10,0)	0.834
Leichte Infektionen	7 (7,1)	3 (7,5)	
Schwere Infektionen	4 (4,1)	1 (2,5)	1.000
Haut und Bewegungsapparat			
Hautatrophie	25 (25,5)	20 (50,0)	0.005
Verstärkte Tendenz zu Hauteinblutungen	19 (19,4)	11 (27,5)	0.295
Steroidakne	5 (5,1)	3 (7,5)	0.584
Striae rubrae	4 (4,1)	0	0.323
Myopathie/Muskelschwäche	11 (11,2)	6 (15,0)	0.540
Osteopenie	13 (13,3)	3 (7,5)	0.337
Osteoporose	13 (13,3)	9 (22,5)	0.179
Neuropsychiatrische Symptome			
Schlafstörungen	18 (18,4)	7 (17,5)	0.904
Stimmungsschwankungen	12 (12,2)	4 (10,0)	0.709
Depression	11 (11,2)	3 (7,5)	0.511

Schwindel	3 (3,1)	6 (15,0)	0.010
Kopfschmerzen	7 (7,1)	2 (5,0)	0.644
Tinnitus	7 (7,1)	1 (2,5)	0.290
Reizbarkeit	5 (5,1)	4 (10,0)	0.290
Nervosität	2 (2,0)	0	0.363
Kardiovaskulär und Renal			
Arterielle Hypertonie	11 (11,2)	8 (20,0)	0.175
Ödeme	9 (9,2)	5 (12,5)	0.558
Atherosklerose	0	1 (2,5)	0.290
Angina pectoris	0	1 (2,5)	0.290
Niereninsuffizienz	0	1 (2,5)	0.290
Störung des Elektrolythaushalts	2 (2,0)	0	0.363
Gastrointestinaltrakt			
Gastritis	0	1 (2,5)	0.290
Auge			
Glaukom	0	2 (5,0)	0.083
Katarakt	9 (9,2)	9 (22,5)	0.035

3.8 Glukokortikoid-Therapie und -Toxizität in Abhängigkeit des Geschlechts in der AAV-Gruppe

Die AAV-Gruppe setzte sich aus 76 Frauen (55,1%) und 62 Männer (44,9%) zusammen. Der Altersdurchschnitt der beiden Gruppen war nicht signifikant verschieden ($p=0.110$). Die Verteilung der AAV-Subtypen und der Anteil an aktiv erkrankten Patienten in den Gruppen zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=0.257$ und $p=0.666$) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Patientencharakteristika von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts

(Scherbacher et al., 2024)

Legende: Angaben als n (%), Mean \pm SD oder Median (IQR)

	Frauen	Männer	p
n	76	62	
Alter	54,9 \pm 15,36	59,1 \pm 14,93	0.110
GPA	35 (46,1)	36 (58,1)	
MPA	17 (22,4)	8 (12,9)	0.257
EGPA	24 (31,6)	18 (29,0)	
Aktive Erkrankung (BVAS >0)	17 (22,4)	12 (19,4)	0.666
Remission (BVAS =0)	59 (77,6)	50 (80,6)	
Rezidivfreie Patienten	35 (46,1)	31 (50,0)	0.644
BVAS	0,75 \pm 2,69	0,85 \pm 2,92	0.736
VDI	1,0 (1,0–3,0)	2,0 (0,8–2,0)	0.172

Die totale kumulative GC-Dosis ($p=0.934$), die aktuelle GC-Exposition ($p=0.227$) und der GTI-AIS ($p=0.477$) waren zwischen weiblichen und männlichen AAV-Patienten nicht verschieden. Der GTI-CWS von Frauen war signifikant höher als der von Männern (69,5 vs. 44,0; $p=0.012$) (Tabelle 23).

An t2 war bei 17 Frauen (22,4%) eine Osteoporose vorhanden und somit signifikant häufiger als bei Männern ($n=5$; 8,1%) ($p=0.022$). Über Kopfschmerzen berichteten 9 Frauen (11,8%) und keine Männer ($p=0.004$). Steroidakne war an t2 hingegen signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen aufgetreten (11,3% vs. 1,3%; $p=0.022$). Tabelle 24 zeigt weitere Daten zu GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts.

Tabelle 23: Glukokortikoid-Exposition und GTI von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts			
(Scherbacher et al., 2024)			
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; GC-Dosis als Prednisolon-Äquivalent			
	Frauen	Männer	p
n	76	62	
Totale kumulative GC-Dosis (mg)	8720,0 (4563,0–19555,0)	9375,0 (5258,0–13442,0)	0.934
Aktuelle GC-Exposition (mg)	366,0 (0,0–1000,5)	617,0 (0,0–958,0)	0.227
Zeitraum zwischen t1 und t2 (Tage)	182,0 (149,8–197,5)	184,0 (164,0–202,0)	0.501
Krankheitsdauer (Monate)	66,0 (29,0–115,0)	44,0 (17,5–92,8)	0.084
GTI-AIS	0,0 (0,0–16,8)	0,0 (0,0–18,0)	0.477
GTI-AIS \leq -10	16 (21,1)	7 (11,3)	
10 > GTI-AIS > -10	40 (52,6)	37 (59,7)	0.309
GTI-AIS \geq 10	20 (26,3)	18 (29,0)	
GTI-CWS	69,5 (44,0–109,3)	44,0 (18,8–92,3)	0.012
GTI-CWS <10	7 (9,2)	12 (19,4)	0.085
GTI-CWS \geq 10	69 (90,8)	50 (80,6)	

Tabelle 24: Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen an t2 von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts (Scherbacher et al., 2024) Legende: Angaben als n (%)			
	Frauen	Männer	p
n	76	62	
Stoffwechsel			
Gewichtszunahme	5 (6,6)	6 (9,7)	0.504
Lipodystrophie	1 (1,3)	4 (6,5)	0.174
Diabetes/Glukoseintoleranz	11 (14,5)	12 (19,4)	0.444
Dyslipidämie	8 (10,5)	6 (9,7)	0.869
Nebennierenrindeninsuffizienz	1 (1,3)	1 (1,6)	1.000
Hormonelle Störung	1 (1,3)	0	1.000
Infektionen			
Alle Infektionen	11 (14,5)	4 (6,5)	0.132
Leichte Infektionen	7 (9,2)	3 (4,8)	0.358
Schwere Infektionen	4 (5,3)	1 (1,6)	
Haut und Bewegungsapparat			
Hautatrophie	25 (32,9)	20 (32,3)	0.937
Verstärkte Tendenz zu Hauteinblutungen	20 (26,3)	10 (16,1)	0.149
Steroidakne	1 (1,3)	7 (11,3)	0.022
Striae rubrae	2 (2,6)	2 (3,2)	1.000
Myopathie/Muskelschwäche	11 (14,5)	6 (9,7)	0.394
Osteopenie	11 (14,5)	5 (8,1)	0.242
Osteoporose	17 (22,4)	5 (8,1)	0.022
Neuropsychiatrische Symptome			
Schlafstörungen	15 (19,7)	10 (16,1)	0.584
Stimmungsschwankungen	9 (11,8)	7 (11,3)	0.920
Depression	10 (13,2)	4 (6,5)	0.194
Schwindel	5 (6,6)	4 (6,5)	1.000
Kopfschmerzen	9 (11,8)	0	0.004
Tinnitus	5 (6,6)	3 (4,8)	0.730
Reizbarkeit	5 (6,6)	4 (6,5)	1.000
Nervosität	2 (2,6)	0	0.502
Kardiovaskulär und Renal			
Arterielle Hypertonie	9 (11,8)	10 (16,1)	0.467
Ödeme	9 (11,8)	5 (8,1)	0.465
Atherosklerose	0	1 (1,6)	0.449
Angina pectoris	1 (1,3)	0	1.000
Niereninsuffizienz	0	1 (1,6)	0.266
Störung des Elektrolythaushalts	1 (1,3)	1 (1,6)	1.000
Gastrointestinaltrakt			
Gastritis	0	1 (1,6)	0.449
Auge			
Glaukom	0	2 (3,2)	0.200
Katarakt	11 (14,5)	7 (11,3)	0.581

3.9 Patient-reported outcome measures (PROM)

3.9.1 PROMs im Vergleich zwischen AAV- und Kontrollgruppe

Der Median des BDI-II lag in der AAV-Gruppe mit 9,0 signifikant höher als in der Kontrollgruppe (5,0) ($p=0.004$). Ein klinisch unauffälliger Punktwert wurde in der Kontrollgruppe (86,2%) häufiger beobachtet als in der AAV-Gruppe (75,6%) ($p=0.045$). Der FACIT lag in der AAV-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (35,0 vs. 41,0; $p<0.001$). Ein FACIT-Score <30 war bei AAV-Patienten (37,2%) signifikant häufiger als bei Kontrollpatienten (13,8%) ($p<0.001$) (Tabelle 25). Im SF-36 Fragebogen zeigten AAV-Patienten in der Kategorie „General health“ einen signifikant niedrigeren medianen Wert im Vergleich zu Kontrollpatienten (50,0 vs. 58,33; $p<0.001$). Abbildung 6 zeigt die graphische Darstellung der SF-36 Subscores im Vergleich von AAV- und Kontrollgruppe.

Tabelle 25: PROMs bei AAV-Patienten und Kontrollpatienten			
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; BDI-II, Beck Depression Inventory II (0–13, klinisch unauffällig; 14–19, milde depressive Symptomatik; 20–28, mittelschwere depressive Symptomatik; >28, schwere depressive Symptomatik); FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (≥ 30 , klinisch unauffällig; <30 , Hinweis auf Fatigue); PROM, Patient reported outcome measures; SF-36, Short Form-36			
	AAV-Gruppe	Kontrollgruppe	p
n	138	68	
BDI-II	9,0 (4,0–13,0)	5,0 (1,5–10,5)	0.004
0–13	96 (75,6)	56 (86,2)	
14–19	13 (10,2)	8 (12,3)	
20–28	11 (8,7)	1 (1,5)	0.045
>28	7 (5,5)	0 (0,0)	
FACIT-Fatigue	35,0 (24,0–43,0)	41,0 (33,0–45,5)	0.001
≥ 30	81 (62,8)	56 (86,2)	
<30	48 (37,2)	9 (13,8)	0.001
SF-36			
Physical functioning	75,0 (50,0–90,0)	75,0 (55,0–95,0)	0.172
Physical role limitations	50,0 (0,0–100,0)	75,0 (25,0–100,0)	0.159
Emotional role limitations	100,0 (33,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	0.042
Energy	50,0 (30,0–60,0)	50,0 (40,0–65,0)	0.074
Emotional well-being	72,0 (56,0–84,0)	72,0 (56,0–88,0)	0.532
Social functioning	75,0 (50,0–100,0)	87,5 (62,5–100,0)	0.208

Pain	78,0 (45,0–100,0)	80,0 (45,0–100,0)	0.405
General health	50,0 (33,0–63,0)	58,3 (45,8–66,7)	0.001
AAV-PRO			
Organ specific symptoms	30,0 (15,0–45,0)	nicht zutreffend	
Systemic symptoms	37,5 (18,8–62,5)	nicht zutreffend	
Treatment side effects	25,0 (15,0–35,0)	nicht zutreffend	
Social and emotional impact	25,0 (12,5–45,8)	nicht zutreffend	
Concerns about the future	30,0 (15,0–55,0)	nicht zutreffend	
Physical functioning	12,5 (0,0–31,3)	nicht zutreffend	

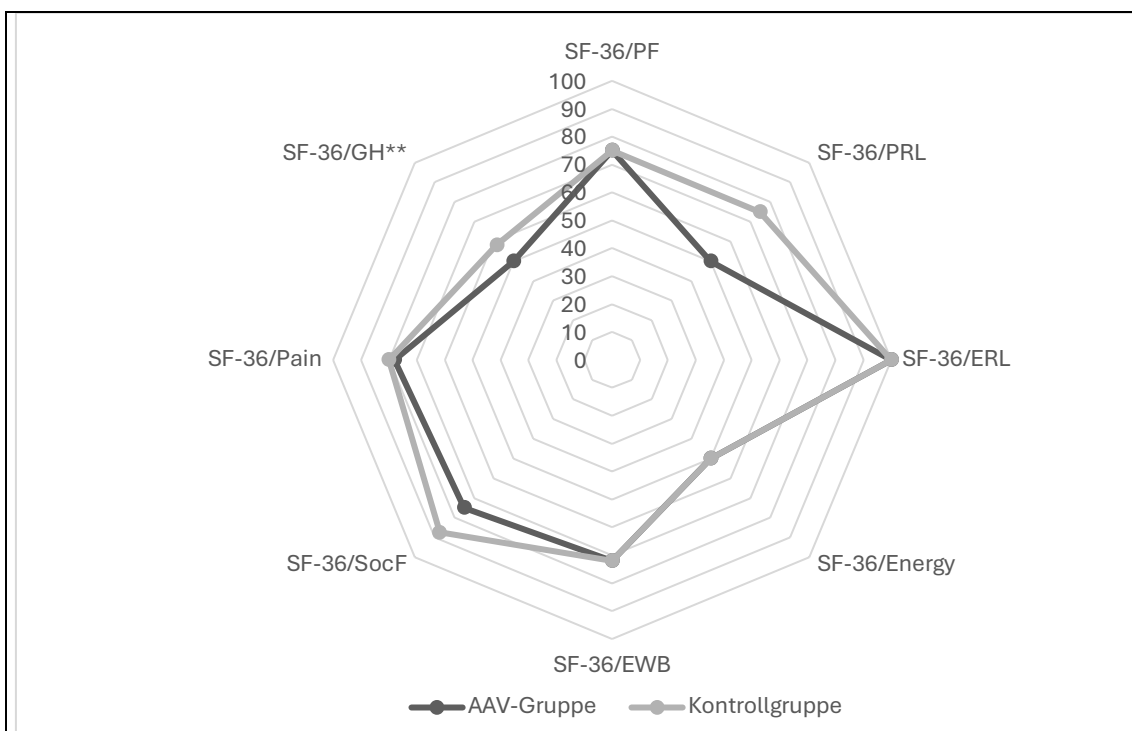


Abbildung 6: Darstellung der SF-36 Subscores im Vergleich von AAV-Gruppe und Kontrollgruppe in einem Netzdiagramm

In der Kategorie „General health“ des SF-36 wiesen AAV-Patienten einen signifikant niedrigen Score als Kontrollpatienten auf ($p < 0.001$).

Legende:

ERL, Emotional role limitations; EWB, Emotional well-being; GH, General health; PF, Physical functioning; PRL, Physical role limitations; SF-36, Short Form-36; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

3.9.2 PROMs im Vergleich der AAV-Subtypen

Die Häufigkeit eines BDI-II Scores <14 war bei GPA-Patienten (84,6%) signifikant häufiger als bei MPA (60,0%) und EGPA-Patienten (69,0%) (p=0.020). Der BDI-II Score war zwischen den AAV-Subtypen nicht signifikant verschieden. Sowohl der FACIT-Fragebogen als auch alle Subscores von SF-36 und AAV-PRO zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 26).

Tabelle 26: PROMs in Abhängigkeit des AAV-Subtyps				
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; BDI-II, Beck Depression Inventory II (0–13, klinisch unauffällig; 14–19, milde depressive Symptomatik; 20–28, mittelschwere depressive Symptomatik; >28, schwere depressive Symptomatik); FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (≥30, klinisch unauffällig; <30, Hinweis auf Fatigue); SF-36, Short Form-36				
	GPA	MPA	EGPA	p
n	71	25	42	
BDI-II	8,0 (4,0–12,0)	9,5 (2,3–19,0)	10,0 (6,0–15,0)	0.130
0–13	55 (84,6)	12 (60,0)	29 (69,0)	
14–19	3 (4,6)	3 (15,0)	7 (16,7)	0.020
20–28	4 (6,2)	5 (25,0)	2 (4,8)	
>28	3 (4,6)	0 (0,0)	4 (9,5)	
FACIT-Fatigue	37,0 (24,0–44,0)	31,0 (21,0–42,5)	35,0 (24,0–39,0)	0.327
≥30	44 (66,7)	11 (52,4)	26 (61,9)	0.493
<30	22 (33,3)	10 (47,6)	16 (38,1)	
SF-36				
Physical functioning	75,0 (48,8–90,0)	60,0 (46,3–83,8)	85,0 (52,5–95,0)	0.109
Physical role limitations	50,0 (18,8–100,0)	50,0 (0,0–93,8)	50,0 (0,0–100,0)	0.417
Emotional role limitations	100,0 (33,0–100,0)	100,0 (8,3–100,0)	100,0 (33,0–100,0)	0.695
Energy	50,0 (33,8–65,0)	37,5 (20,0–57,5)	50,0 (35,0–62,5)	0.135
Emotional well-being	72,0 (56,0–85,0)	68,0 (57,0–83,0)	72,0 (54,0–82,0)	0.302
Social functioning	88,0 (50,0–100,0)	75,0 (41,0–100,0)	75,0 (50,0–100,0)	0.703
Pain	74,0 (45,0–100,0)	45,0 (33,5–97,5)	78,0 (50,0–100,0)	0.245
General health	50,0 (33,0–63,0)	42,0 (30,0–57,0)	50,0 (33,0–63,0)	0.574

AAV-PRO				
Organ specific symptoms	30,0 (20,0–45,0)	25,0 (10,0–40,0)	35,0 (20,0–55,0)	0.198
Systemic symptoms	31,3 (18,8–56,3)	50,0 (21,9–68,8)	40,6 (18,9–62,5)	0.187
Treatment side effects	20,0 (10,0–35,0)	25,0 (12,5–35,0)	30,0 (18,8–41,3)	0.189
Social and emotional impact	25,0 (12,5–41,7)	29,2 (8,3–37,5)	33,3 (12,5–50,0)	0.407
Concerns about the future	30,0 (15,0–45,0)	25,0 (12,5–50,0)	32,5 (18,8–60,0)	0.316
Physical functioning	12,5 (1,6–35,9)	18,8 (0,0–34,4)	12,5 (0,0–31,3)	0.731

3.9.3 PROMs in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität in der AAV-Gruppe

Der BDI-II-Score war bei aktiver Erkrankung nicht signifikant höher als bei Patienten in stabiler Remission (10,5 vs. 8,0; $p=0.749$). Signifikant weniger Patienten mit aktiver Erkrankung (64,3%) hatten einen klinisch unauffälligen BDI-II Score im Vergleich zu Patienten mit stabiler Remission (78,8%) ($p=0.037$). Im FACIT zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im SF-36 erreichten AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung signifikant niedrigere Scores als AAV-Patienten in Remission in den Kategorien „Physical functioning“ (65,0 vs. 80,0; $p=0.033$), „Energy“ (40,0 vs. 55,0; $p=0.013$) und „General health“ (42,0 vs. 50,0; $p=0.029$) (Abbildung 7A).

Im AAV-PRO hatten Patienten mit aktiver Erkrankung im Subscore „Concerns about the future“ einen signifikant höheren Wert als Patienten mit stabiler Remission (45,0 vs. 50,0; $p=0.019$). Im Subscore „Treatment side effects“ des AAV-PRO zeigte sich mit einem Median von 20,0 bei aktiver Erkrankung und einem Median von 25,0 bei stabiler Remission kein signifikanter Unterschied ($p=0.538$) (Abbildung 7B). Die vollständige Auswertung der PROMs abhängig von der Krankheitsaktivität in der AAV-Gruppe ist in Tabelle 27 gezeigt.

Tabelle 27: PROMs von AAV-Patienten in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

(Scherbacher et al., 2024)

Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; BDI-II, Beck Depression Inventory II (0–13, klinisch unauffällig; 14–19, milde depressive Symptomatik; 20–28, mittelschwere depressive Symptomatik; >28, schwere depressive Symptomatik); FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (≥30, klinisch unauffällig; <30, Hinweis auf Fatigue); SF-36, Short Form-36

	Aktive Erkrankung (BVAS >0)	Remission (BVAS =0)	p
n	29	109	
BDI-II	10,5 (3,0–15,8)	8,0 (5,0–13,0)	0.749
0–13	18 (64,3)	78 (78,8)	
14–19	6 (21,4)	7 (7,1)	0.037
20–28	4 (14,3)	7 (7,1)	
>28	0 (0,0)	7 (7,1)	
FACIT-Fatigue	30,0 (23,0–41,0)	36,0 (24,8–44,0)	0.309
≥30	14 (51,9)	67 (65,7)	0.186
<30	13 (48,1)	35 (34,3)	
SF-36			
Physical functioning	65,0 (40,0–80,0)	80,0 (55,0–95,0)	0.033
Physical role limitations	25,0 (0,0–75,0)	50,0 (0,0–100,0)	0.127
Emotional role limitations	100,0 (33,0–100,0)	100,0 (33,0–100,0)	0.751
Energy	40,0 (20,0–50,0)	55,0 (35,0–65,0)	0.013
Emotional well-being	68,0 (56,0–80,0)	72,0 (56,0–84,0)	0.666
Social functioning	63,0 (38,0–100,0)	75,0 (50,0–100,0)	0.091
Pain	68,0 (45,0–90,0)	78,0 (45,0–100,0)	0.167
General health	42,0 (25,0–50,0)	50,0 (33,0–63,0)	0.029
AAV-PRO			
Organ specific symptoms	27,5 (15,0–40,0)	30,0 (20,0–50,0)	0.297
Systemic symptoms	43,8 (14,1–60,9)	37,5 (18,8–62,5)	0.930
Treatment side effects	20,0 (10,0–30,0)	25,0 (15,0–35,0)	0.538
Social and emotional impact	35,4 (13,5–44,9)	25,0 (12,5–45,8)	0.157
Concerns about the future	45,0 (26,3–55,0)	25,0 (15,0–50,0)	0.019
Physical functioning	18,8 (6,3–37,5)	12,5 (0,0–31,3)	0.100

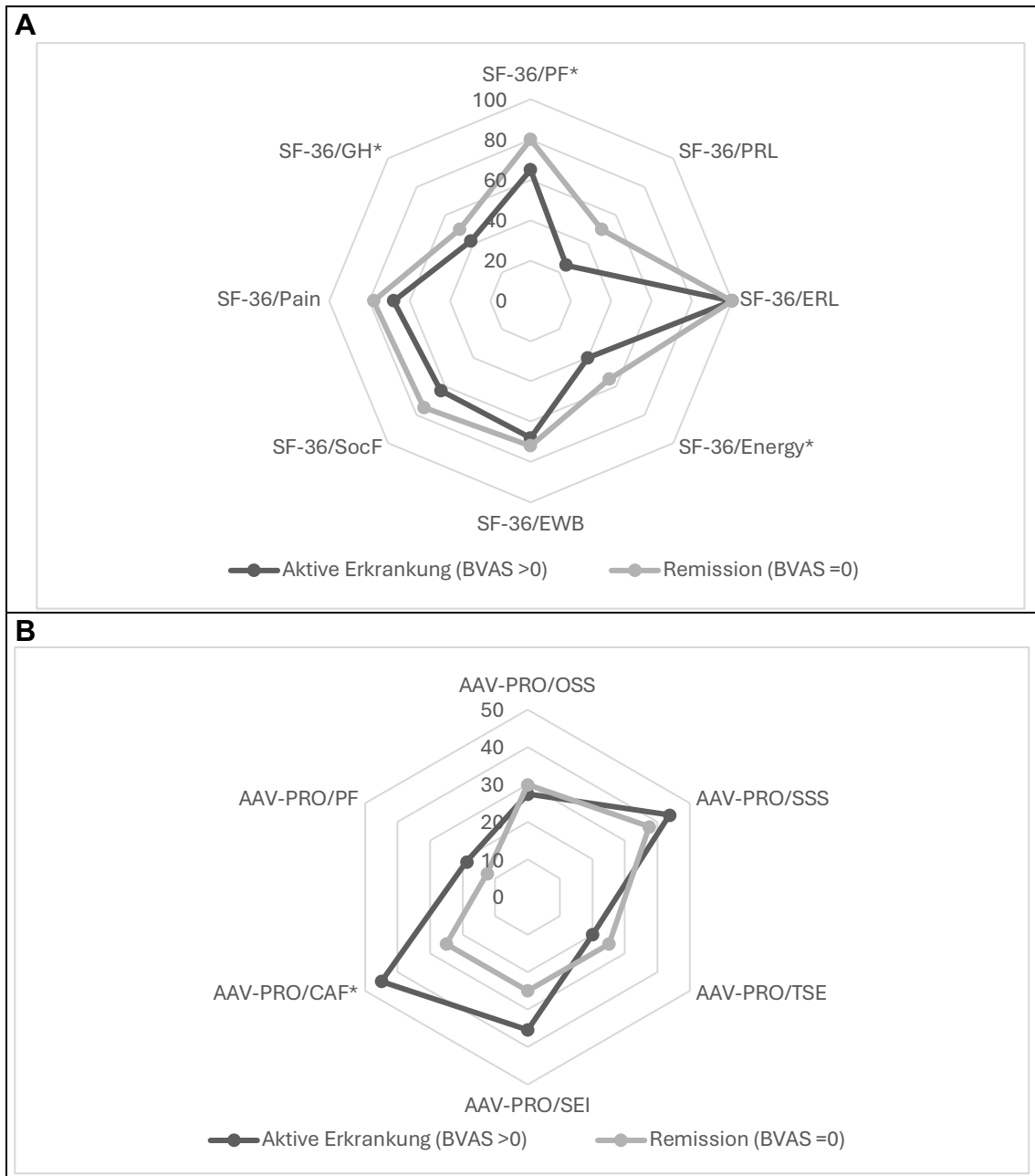


Abbildung 7: Netzdiagramme der SF-36 Subscores und AAV-PRO Subscores in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

(A) Der SF-36 erfasste in den Kategorien „Physical functioning“ ($p=0.033$), „Energy“ ($p=0.013$) und „General health“ ($p=0.029$) bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung signifikant niedrigere Werte als bei AAV-Patienten in Remission.

(B) Im AAV-PRO zeigten AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung bei „Concerns about the future“ einen signifikant höheren Score als Patienten in Remission ($p=0.019$), während sich der Score in der Kategorie „Treatment side effects“ nicht unterschied ($p=0.538$).

Legende:
 AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; CAF, Concerns about the future; ERL, Emotional role limitations; EWB, Emotional well-being; GH, General health; OSS, Organ specific symptoms; PF, Physical functioning; PRL, Physical role limitations; SF-36, Short Form-36; SEI, Social and emotional impact; SSS, Systemic symptoms severity; TSE, Treatment side effects; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

3.9.4 PROMs in Abhängigkeit des Alters in der AAV-Gruppe

Zwischen AAV-Patienten <65 Jahre und ≥ 65 Jahre zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im BDI-II und FACIT. Sowohl im Subscore „Physical functioning“ als auch im Subscore „Physical role limitations“ des SF-36 hatten ältere Patienten (60,0 und 0,0) einen signifikant niedrigeren medianen Score als jüngere Patienten (80,0 und 75,0) ($p < 0.001$ und $p = 0.003$). Im AAV-PRO konnten zwischen den Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (Tabelle 28).

Tabelle 28: PROMs von AAV-Patienten in Abhängigkeit des Alters
 Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; BDI-II, Beck Depression Inventory II (0–13, klinisch unauffällig; 14–19, milde depressive Symptomatik; 20–28, mittelschwere depressive Symptomatik; >28, schwere depressive Symptomatik); FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (≥ 30 , klinisch unauffällig; <30, Hinweis auf Fatigue); SF-36, Short Form-36

	<65 Jahre	≥ 65 Jahre	p
n	98	40	
BDI-II	8,0 (4,0–13,3)	9,0 (3,5–13,5)	0.795
0–13	68 (75,6)	28 (75,7)	
14–19	10 (11,1)	3 (8,1)	
20–28	6 (6,7)	5 (13,5)	0.494
>28	6 (6,7)	1 (2,7)	
FACIT	35,0 (24,0–43,0)	36,0 (23,0–42,8)	0.852
≥ 30	55 (59,1)	26 (72,2)	0.168
<30	38 (40,9)	10 (27,8)	
SF-36			
Physical functioning	80,0 (60,0–95,0)	60,0 (40,0–80,0)	0.001
Physical role limitations	75,0 (25,0–100,0)	0,0 (0,0–75,0)	0.003
Emotional role limitations	100,0 (33,0–100,0)	100,0 (0,0–100,0)	0.151
Energy	50,0 (30,0–65,0)	50,0 (35,0–60,0)	0.774
Emotional well-being	72,0 (56,0–83,0)	72,0 (60,0–84,0)	0.189
Social functioning	75,0 (50,0–100,0)	75,0 (50,0–100,0)	0.420
Pain	78,0 (45,0–100,0)	68,0 (45,0–90,0)	0.112

General health	50,0 (33,0–63,0)	46,0 (33,0–54,0)	0.295
AAV-PRO			
Organ specific symptoms	30,0 (15,0–45,0)	35,0 (17,5–50,0)	0.422
Systemic symptoms	34,4 (18,8–56,3)	43,8 (18,8–62,5)	0.146
Treatment side effects	25,0 (10,0–40,0)	25,0 (15,0–32,5)	0.955
Social and emotional impact	25,0 (11,5–45,8)	25,0 (12,5–41,7)	0.945
Concerns about the future	25,0 (15,0–51,3)	35,0 (20,0–57,5)	0.273
Physical functioning	12,5 (0,0–31,3)	18,8 (6,3–34,4)	0.170

3.9.5 PROMs in Abhängigkeit des Geschlechts in der AAV-Gruppe

Signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern konnten weder im BDI-II und FACIT noch im SF-36 und AAV-PRO gezeigt werden (Tabelle 29).

Tabelle 29: PROMs in der AAV-Gruppe in Abhängigkeit des Geschlechts			
Legende: Angaben als n (%) oder Median (IQR); AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; BDI-II, Beck Depression Inventory II (0–13, klinisch unauffällig; 14–19, milde depressive Symptomatik; 20–28, mittelschwere depressive Symptomatik; >28, schwere depressive Symptomatik); FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (≥30, klinisch unauffällig; <30, Hinweis auf Fatigue); SF-36, Short Form-36			
	Frauen	Männer	p
n	76	62	
BDI-II	9,0 (4,0–15,0)	8,0 (4,8–13,0)	0.736
0–13	53 (72,6)	43 (79,6)	
14–19	8 (11,0)	5 (9,3)	0.797
20–28	7 (9,6)	4 (7,4)	
>28	5 (6,8)	2 (3,7)	
FACIT-Fatigue	33,0 (22,5–43,0)	36,0 (26,0–41,0)	0.510
≥30	42 (57,5)	39 (69,6)	0.158
<30	31 (42,5)	17 (30,4)	
SF-36			
Physical functioning	75,0 (51,3–90,0)	75,0 (45,0–90,0)	0.758
Physical role limitations	50,0 (0,0–100,0)	50,0 (0,0–75,0)	0.212
Emotional role limitations	100,0 (67,0–100,0)	100,0 (0,0–100,0)	0.064
Energy	45,0 (26,3–60,0)	55,0 (35,0–65,0)	0.130
Emotional well-being	72,0 (56,0–84,0)	72,0 (56,0–84,0)	0.893
Social functioning	75,0 (50,0–100,0)	75,0 (50,0–100,0)	0.948
Pain	68,0 (45,0–100,0)	78,0 (55,0–100,0)	0.137
General health	50,0 (33,0–61,8)	50,0 (33,0–63,0)	0.824
AAV-PRO			
Organ specific symptoms	30,0 (15,0–47,5)	32,5 (18,8–45,0)	0.653
Systemic symptoms	43,8 (18,8–62,5)	37,5 (18,8–56,3)	0.391

Treatment side effects	25,0 (15,0–40,0)	22,5 (13,8–35,0)	0.341
Social and emotional impact	29,2 (12,5–50,0)	25,0 (12,5–41,7)	0.474
Concerns about the future	30,0 (15,0–55,0)	25,0 (15,0–45,0)	0.193
Physical functioning	12,5 (6,3–37,5)	9,4 (0,0–31,3)	0.173

3.9.6 Korrelationen von PROMs in der AAV-Gruppe

Mittels Korrelationsanalyse sollten Zusammenhänge von GC-Toxizität und PROMs untersucht werden (Tabelle 30). Der GTI-AIS zeigte keine signifikante Korrelation mit PROMs. Der GTI-CWS korrelierte sowohl mit dem BDI-II ($\rho=0,315$; $p<0.001$) als auch dem FACIT ($\rho=-0,268$; $p=0.002$) signifikant, was bedeutet, dass die kumulative GC-Toxizität mit depressiver Symptomatik und Fatigue assoziiert ist. Unter den Subscores des SF-36 korrelierte der GTI-CWS mit „Pain“ ($\rho=-0,413$; $p<0.001$) und „Physical functioning“ ($\rho=-0,306$; $p<0.001$) am besten. Somit konnte ein Zusammenhang von höherer kumulativer GC-Toxizität und reduzierter Lebensqualität in Bezug auf Schmerzen und Körperfunktion beobachtet werden. Der GTI-CWS korrelierte mit den AAV-PRO-Subscores „Treatment side effects“ ($\rho=0,377$; $p<0.001$), „Systemic symptoms“ ($\rho=0,354$; $p<0.001$), „Social and emotional impact“ ($\rho=0,345$; $p<0.001$) und „Physical functioning“ ($\rho=0,340$; $p<0.001$) signifikant. Es zeigte sich dementsprechend unter anderem eine Assoziation von höherer kumulativer GC-Toxizität mit mehr Nebenwirkungen der Behandlung.

Tabelle 30: Korrelation von GTI-Scores mit PROMs in der AAV-Gruppe
(Scherbacher et al., 2024)

Legende: Für die Korrelationsanalysen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation angewandt; ρ (rho), Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient; AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; BDI-II, Beck Depression Inventory II; CAF, Concerns about the future; ERL, Emotional role limitations; EWB, Emotional well-being; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GH, General health; OSS, Organ specific symptoms; PF, Physical functioning; PRL, Physical role limitations; SEI, Social and emotional impact; SF-36, Short Form-36; SocF, Social functioning; SSS, Systemic symptoms severity; TSE, Treatment side effects * $p<0.05$; ** $p<0.01$

		GTI-AIS	GTI-CWS
BDI-II	ρ	0,043	0,315**
FACIT-Fatigue	ρ	-0,117	-0,268**
SF-36/PF	ρ	-0,140	-0,306**

SF-36/PRL	ρ	-0,121	-0,272**
SF-36/ERL	ρ	-0,009	-0,213*
SF-36/Energy	ρ	-0,080	-0,275**
SF-36/EWB	ρ	-0,063	-0,228**
SF-36/SocF	ρ	-0,065	-0,145
SF-36/Pain	ρ	-0,138	-0,413**
SF-36/GH	ρ	-0,170	-0,280**
AAV-PRO/OSS	ρ	-0,074	0,214*
AAV-PRO/SSS	ρ	0,027	0,354**
AAV-PRO/TSE	ρ	-0,033	0,377**
AAV-PRO/SEI	ρ	0,088	0,345**
AAV-PRO/CAF	ρ	0,062	0,272**
AAV-PRO/PF	ρ	0,172	0,340**

Zudem wurde die Beziehung von GC-Exposition mit dem AAV-PRO mittels Korrelationsanalyse untersucht (Tabelle 31). Die aktuelle GC-Exposition korrelierte signifikant mit dem AAV-PRO-Subscore „Concerns about the future“ ($\rho=0,232$; $p<0.01$), was bedeutet, dass eine höhere GC-Exposition zwischen t1 und t2 mit stärkeren Zukunftsängsten assoziiert ist.

Tabelle 31: Korrelation von Glukokortikoid-Exposition mit dem AAV-PRO bei AAV-Patienten

Legende: Für die Korrelationsanalysen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation angewandt; ρ (rho), Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient; Totale kumulative GC-Dosis entspricht der GC-Dosis seit Erstdiagnose; Aktuelle GC-Exposition entspricht der GC-Dosis im Zeitraum t1 bis t2; AAV-PRO, AAV-Patient reported outcome; CAF, Concerns about the future; OSS, Organ specific symptoms; PF, Physical functioning; SEI, Social and emotional impact; SSS, Systemic symptoms severity; TSE, Treatment side effects; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

		Totale kumulative GC-Dosis	Aktuelle GC-Exposition
AAV-PRO/OSS	ρ	0,256**	0,056
AAV-PRO/SSS	ρ	0,208*	0,019
AAV-PRO/TSE	ρ	0,195*	-0,037
AAV-PRO/SEI	ρ	0,121	0,114
AAV-PRO/CAF	ρ	0,130	0,232**
AAV-PRO/PF	ρ	0,051	0,133

In einer weiteren Korrelationsanalyse korrelierten sowohl der BVAS als auch der VDI signifikant mit dem Subscore „Concerns about the future“ des AAV-PRO (Tabelle 32). Somit zeigte sich eine Assoziation von höherer Krankheitsaktivität

und mehr krankheits- und therapieassoziierten Folgeschäden mit verstärkten Zukunftsängsten.

Tabelle 32: Korrelation von BVAS und VDI mit dem AAV-PRO bei AAV-Patienten

Legende: Für die Korrelationsanalysen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation angewandt; ρ (rho), Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient; Concerns about the future; OSS, Organ specific symptoms; PF, Physical functioning; SEI, Social and emotional impact; SSS, Systemic symptoms severity; TSE, Treatment side effects; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

		BVAS an t1	VDI
AAVPRO/OSS	ρ	-0,092	0,155
AAV-PRO/SSS	ρ	0,002	0,148
AAV-PRO/TSE	ρ	-0,062	0,110
AAV-PRO/SEI	ρ	0,135	0,130
AAV-PRO/CAF	ρ	0,205*	0,218*
AAV-PRO/PF	ρ	0,165	0,151

Der BDI-II, der FACIT und alle Subscores des SF-36 korrelierten signifikant mit allen Subscores des AAV-PRO (Tabelle 33).

Tabelle 33: Korrelation des AAV-PRO mit BDI-II, FACIT und SF-36 in der AAV-Gruppe

Legende: Für die Korrelationsanalysen wurde die Spearman'sche Rangkorrelation angewandt; ρ (rho), Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient; CAF, Concerns about the future; ERL, Emotional role limitations; EWB, Emotional well-being; GH, General health; OSS, Organ specific symptoms; PF, Physical functioning; PRL, Physical role limitations; SEI, Social and emotional impact; SocF, Social functioning; SSS, Systemic symptoms severity; TSE, Treatment side effects; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

		AAV-PRO/OSS	AAV-PRO/SSS	AAV-PRO/TSE	AAV-PRO/SEI	AAV-PRO/CAF	AAV-PRO/PF
BDI-II	ρ	0,370**	0,598**	0,596**	0,805**	0,661**	0,425**
FACIT-Fatigue	ρ	-0,446**	-0,743**	-0,604**	-0,779**	-0,592**	-0,597**
SF-36/PF	ρ	-0,341**	-0,641**	-0,432**	-0,520**	-0,490**	-0,789**
SF-36/PRL	ρ	-0,456**	-0,593**	-0,405**	-0,540**	-0,481**	-0,598**
SF-36/ERL	ρ	-0,197*	-0,249**	-0,336**	-0,452**	-0,299**	-0,219*
SF-36/Energy	ρ	-0,361**	-0,730**	-0,526**	-0,703**	-0,593**	-0,607**

SF-36/ EWB	ρ	-0,248**	-0,496**	-0,547**	-0,717**	-0,632**	-0,308**
SF-36/ SocF	ρ	-0,253**	-0,436**	-0,405**	-0,550**	-0,447**	-0,500**
SF-36/ Pain	ρ	-0,308**	-0,656**	-0,497**	-0,595**	-0,467**	-0,605**
SF-36/ GH	ρ	-0,330**	-0,576**	-0,487**	-0,563**	-0,508**	-0,533**

3.10 Patientenperspektive der AAV-Patienten zur Glukokortikoid-Therapie

3.10.1 Positive Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientensicht

126 Patienten (91,3%) der AAV-Gruppe gaben an, im Laufe ihrer GC-Therapie positive Aspekte der GC erfahren zu haben. Bei 54 Patienten (39,1%) überwogen diese positiven Aspekte die negativen Aspekte der GC-Therapie. Am häufigsten wurde eine Schmerzreduktion als positiver Aspekt genannt (33,3%). 38 Patienten (27,5%) empfanden den schnellen Wirkeintritt als positiv. 23,2% der AAV-Patienten berichteten von einer Verbesserung des Allgemeinzustands als positiven Aspekt der GC-Therapie. 11 Patienten (8,0%) bewerteten die GC als lebensrettend. Weitere von AAV-Patienten genannte positive Aspekte sind in Tabelle 34 aufgelistet.

Tabelle 34: Positive Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe

Legende: Die Ergebnisse entstanden durch ein strukturiertes Interview mit AAV-Patienten, in dem sie nach positiven Aspekten der GC-Therapie aus ihrer Perspektive gefragt wurden. Die Daten sind als n (%) angegeben.

Es sind positive Aspekte vorhanden	126 (91,3)
Die positiven überwiegen die negativen Aspekte	54 (39,1)
Schnelle Wirkung	38 (27,5)
Verbesserung des Allgemeinzustands	32 (23,2)
Entzündungshemmung	29 (21,0)
Beruhigung durch Behandlung der AAV	27 (19,6)
Lebensrettend	11 (8,0)
Gute Verträglichkeit	7 (5,1)
Schmerzreduktion	46 (33,3)
Besserung von Dyspnoe	29 (21,0)
Besserung muskuloskelettaler Symptome	17 (12,3)
Besserung von Husten	16 (11,6)
Besserung von Adynamie	15 (10,9)
Besserung von B-Symptomatik	8 (5,8)

Besserung von Augensymptomen	7 (5,1)
Besserung von Hautbeschwerden	7 (5,1)
Besserung von Rhinitis	6 (4,3)
Besserung von Sinusitis	6 (4,3)
Besserung der Nierenwerte	6 (4,3)
Besserung der Beweglichkeit	6 (4,3)
Besserung des Geruchssinns	2 (1,4)
Besserung neurologischer Symptome	2 (1,4)
Besserung von Heiserkeit	1 (0,7)

3.10.2 Negative Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientensicht

In der AAV-Gruppe gaben 110 Patienten (79,7%) an, im Laufe ihrer GC-Therapie negative Aspekte erlebt zu haben (Tabelle 35). Mit 43,8% wurde der negative Aspekt Mondgesicht am häufigsten genannt, gefolgt von Gewichtszunahme (31,2%). 29 Patienten (21,0%) beklagten Hautbeschwerden und 22 Patienten (15,9%) berichteten von Ödemen. 5 Patienten (3,6%) gaben an, dass sie Angst vor dem Gebrauch von GC hatten.

Tabelle 35: Negative Aspekte der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe

Legende: Die Ergebnisse entstanden durch ein strukturiertes Interview mit AAV-Patienten, in dem sie nach negativen Aspekten der GC-Therapie aus ihrer Perspektive gefragt wurden. Die Daten sind als n (%) angegeben.

Es sind negative Aspekte vorhanden	110 (79,7)
Angst vor der Behandlung mit GC	5 (3,6)
Mondgesicht	48 (43,8)
Gewichtszunahme	43 (31,2)
Hautbeschwerden	29 (21,0)
Ödeme	22 (15,9)
Heißhunger	19 (13,8)
Osteoporose	16 (11,6)
Innere Unruhe	15 (10,9)
Schlafstörungen	14 (10,1)
Blutzuckerentgleisung	10 (7,2)
Vermehrte Tendenz zu Hauteinblutungen	9 (6,5)
Nervenirritationen, Zittern, Kribbeln	7 (5,1)
Blutdruckentgleisung	6 (4,3)
Adynamie	6 (4,3)
Katarakt	6 (4,3)
Stiernacken	5 (3,6)
Infektionen	5 (3,6)
Muskelschwäche	5 (3,6)
Haarausfall	4 (2,9)

Depression	4 (2,9)
Geschmacksstörung	4 (2,9)
Insuffizienzfraktur	3 (2,2)
Stimmungsschwankungen	3 (2,2)
Schmerzen an Muskelsehnen/Muskelansatz	2 (1,4)
Dyspepsie	2 (1,4)
Sehstörung	2 (1,4)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,7)
Krämpfe	1 (0,7)
Akne	1 (0,7)
Aggressivität	1 (0,7)
Glaukom	1 (0,7)
Zahnprobleme	1 (0,7)
Palpitationen	1 (0,7)

3.10.3 Auswirkungen der Glukokortikoid-Therapie auf den Alltag

68 AAV-Patienten (49,3%) gaben an, dass sich die GC-Therapie auf ihren Alltag ausgewirkt habe. Bei 30 Patienten (21,7%) hatte die GC-Therapie positive Auswirkungen auf den Alltag, während 43 Patienten (31,2%) angaben, dass sie durch die GC-Therapie negative Auswirkungen auf den Alltag erlebten.

Die negativen Auswirkungen bezogen sich bei 24 Patienten (10,9%) auf Freizeitaktivitäten, bei 16 Patienten (11,6%) auf den Beruf und das Arbeitsleben und bei 9 Patienten (6,5%) auf Aktivitäten im Haushalt. Als häufigste negative Auswirkung wurde Müdigkeit (10,9%) genannt. 8 Patienten (5,8%) schämten sich aufgrund von verändertem Aussehen durch die GC-Therapie. Je 7 Patienten (5,1%) beklagten belastende Gedanken bezüglich der GC-Therapie und Schlafstörung mit Funktionseinschränkung im Alltag. 4,3% der AAV-Patienten gaben an, durch Muskelschwäche im Alltag eingeschränkt zu sein. Tabelle 36 zeigt weitere Auswirkungen der GC-Therapie auf den Alltag von AAV-Patienten.

Tabelle 36: Auswirkungen der Glukokortikoid-Therapie auf den Alltag von AAV-Patienten

Legende: Die Ergebnisse entstanden durch ein strukturiertes Interview mit AAV-Patienten, in dem sie nach Auswirkungen der GC-Therapie auf ihren Alltag gefragt wurden. Die Daten sind als n (%) angegeben.

Es sind Auswirkungen auf den Alltag vorhanden	68 (49,3)
Es sind positive Auswirkung auf den Alltag vorhanden	30 (21,7)
Es sind negative Auswirkungen auf den Alltag vorhanden	43 (31,2)
Negative Auswirkung auf Haushaltsaufgaben	9 (6,5)

Negative Auswirkung auf Beruf	16 (11,6)
Negative Auswirkung auf Freizeit	24 (17,4)
Müdigkeit	15 (10,9)
Scham aufgrund veränderten Aussehens	8 (5,8)
Belastende Gedanken bezüglich der GC-Therapie	7 (5,1)
Schlafstörung mit Funktionseinschränkung	7 (5,1)
Einschränkung durch Muskelschwäche	6 (4,3)
Konzentrationsstörung	5 (3,6)
Heißhunger	5 (3,6)
Einschränkung durch Gewichtszunahme	5 (3,6)
Einschränkung durch Hautatrophie	5 (3,6)
Reizbarkeit	4 (2,9)
Einschränkung durch Frakturen	3 (2,2)
Einschränkung durch Sehstörung	2 (1,4)
Geschmacks-/Geruchsstörung	1 (0,7)

3.10.4 Kenntnisse der AAV-Patienten über Glukokortikoid-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen

126 AAV-Patienten (91,3%) konnten mindestens eine Komplikation oder Folgeerkrankung von GC benennen. Je 40,6% der AAV-Patienten wussten, dass eine Therapie mit GC eine Gewichtszunahme und eine Fettverteilungsstörung als Nebenwirkungen haben kann. 41 Patienten (29,7%) nannten Osteoporose und 37 Patienten (26,8%) nannten Hautatrophie als mögliche GC-assoziierte Folgeerkrankung. Die Nebenwirkung Ödeme wurde von 21,7% der AAV-Patienten genannt. Über Schlafstörung als mögliche Komplikation wussten 16 Patienten (11,6%) Bescheid. Die Nebenwirkung Diabetes wurde 13-mal (9,4%) genannt (Tabelle 37).

Tabelle 37: Kenntnisse der AAV-Patienten bezüglich Glukokortikoid-Nebenwirkungen

Legende: Die Ergebnisse entstanden durch ein strukturiertes Interview mit AAV-Patienten, in dem sie nach ihren Kenntnissen zu GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen befragt wurden. Die Daten sind als n (%) angegeben.

Kenntnisse zu GC-Nebenwirkungen sind vorhanden	126 (91,3)
Gewichtszunahme	56 (40,6)
Fettverteilungsstörung	56 (40,6)
Osteoporose	41 (29,7)
Hautatrophie	37 (26,8)
Ödeme	30 (21,7)
Schlafstörungen	16 (11,6)

Diabetes	13 (9,4)
Vermehrte Tendenz zu Hauteinblutungen	9 (6,5)
Infektion	9 (6,5)
Katarakt	8 (5,8)
Arterielle Hypertonie	7 (5,1)
Magengeschwür	7 (5,1)
Muskelschwäche	7 (5,1)
Depression	5 (3,6)
Nebenniereninsuffizienz	5 (3,6)
Haarausfall	5 (3,6)
Glaukom	5 (3,6)
Stimmungsschwankungen	3 (2,2)
Reizbarkeit	3 (2,2)
Nervosität	3 (2,2)
Niereninsuffizienz	2 (1,4)
Steroidakne	2 (1,4)
Insuffizienzfraktur	2 (1,4)
Dyslipidämie	2 (1,4)
Elektrolytstörung	1 (0,7)
Herzinsuffizienz	1 (0,7)
Myokardinfarkt	1 (0,7)
Angina pectoris	1 (0,7)
Psychose	1 (0,7)
Kopfschmerzen	1 (0,7)
Striae rubrae	1 (0,7)

3.10.5 Bedeutung der Glukokortikoid-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe

Der Fragebogen richtete sich nach der Bedeutung der einzelnen GC-assoziierten Nebenwirkungen aus Sicht der Patienten auf einer Skala von 1 (nicht wichtig) bis 10 (sehr wichtig) und wurde nur von der AAV-Gruppe bearbeitet. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 8 zu sehen.

Die im Schnitt höchsten Bewertungen erhielten Nierenfunktionsstörungen (7,98) und Herzinsuffizienz (7,74), gefolgt von Osteoporose (7,55), Myopathie (7,44) und Infektionen (7,37). Die am niedrigsten bewerteten GC-Nebenwirkungen waren Elektrolytstörungen (5,65), Dyslipidämie (5,62) und Steroidakne (5,45) (Appendix Anhang 5 Tabelle A.3).

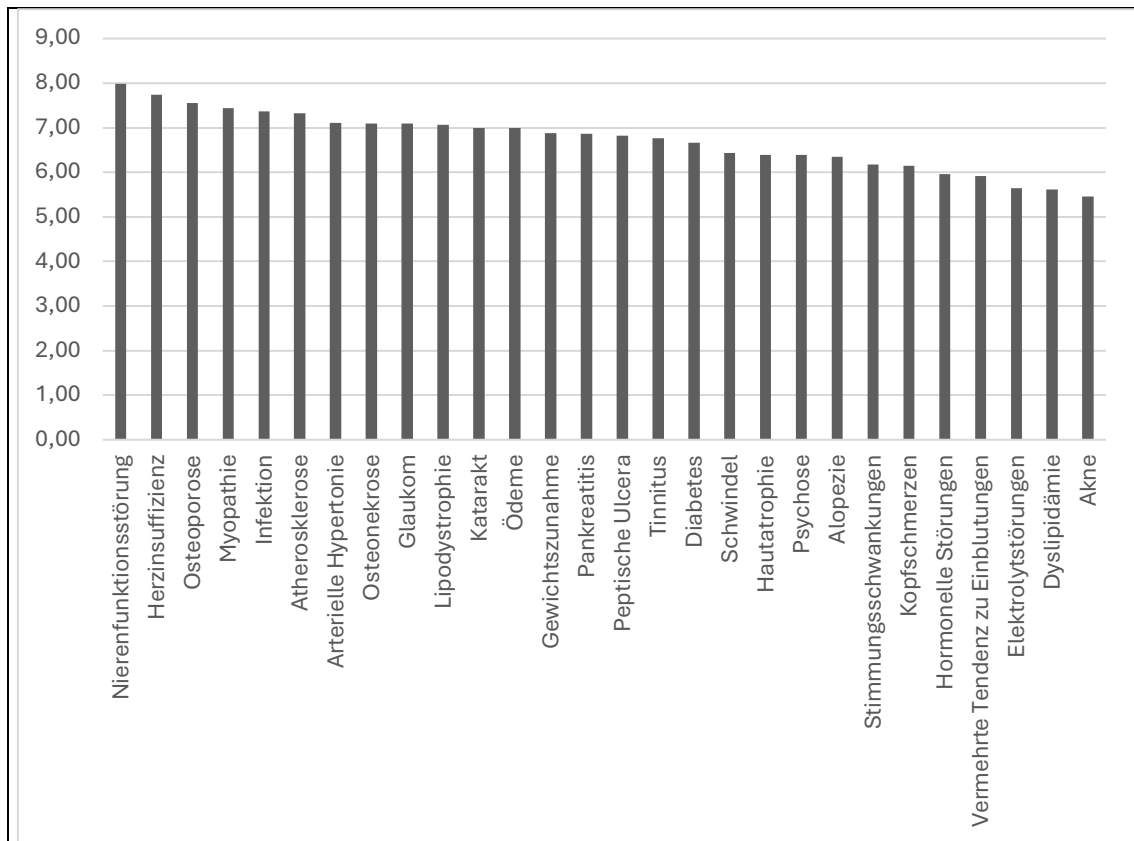


Abbildung 8: Bedeutung der Glukokortikoid-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe

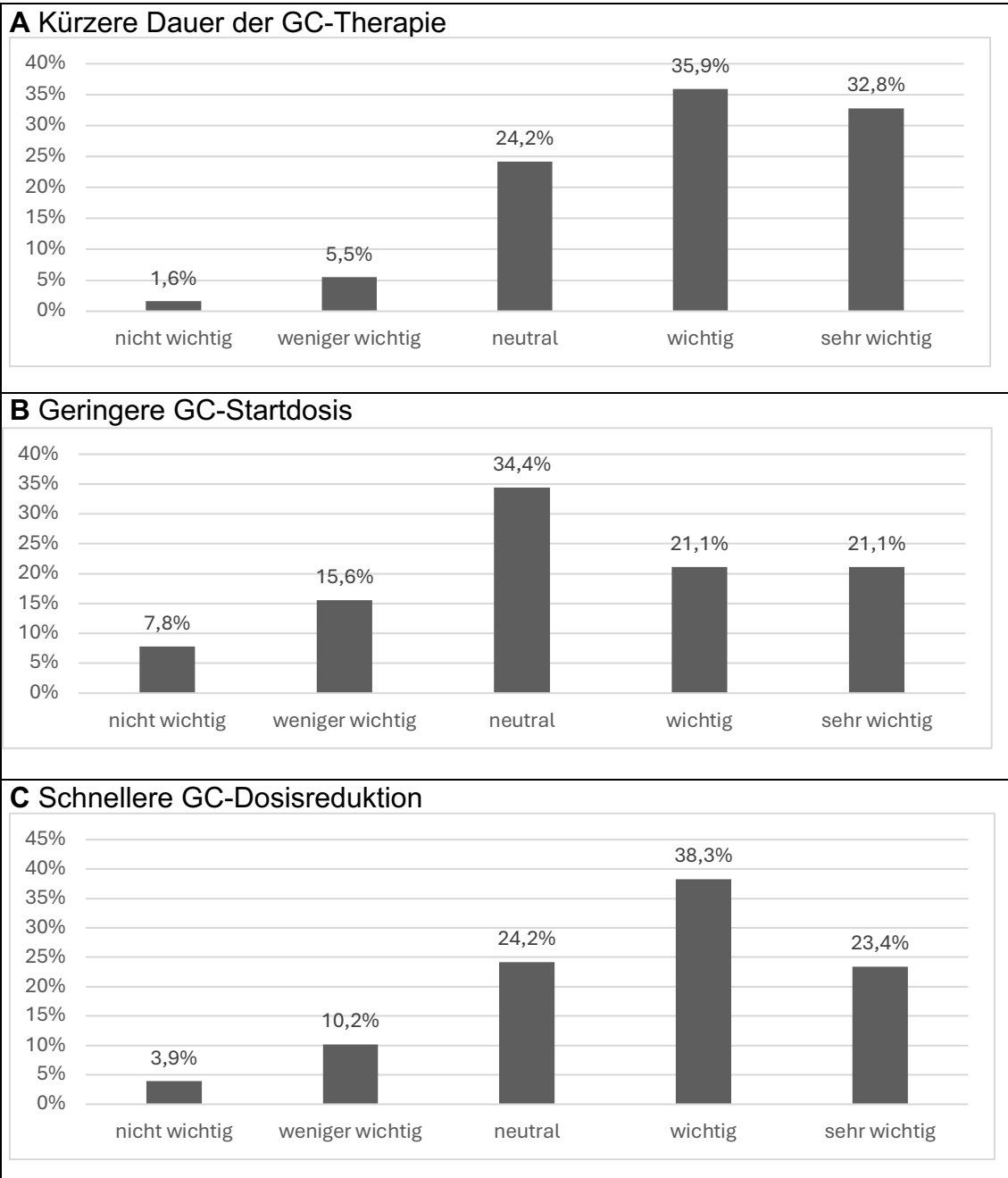
Legende: Die Daten entstanden durch Auswertung des Fragebogens zur Bedeutung der Folgeschäden der GC-Therapie aus Patientenperspektive. Jedes Item konnte von 1 (nicht wichtig) bis 10 (sehr wichtig) von den AAV-Patienten bewertet werden. Die Ergebnisse zeigen die Mittelwerte der Items in absteigender Reihenfolge.

3.10.6 Bewertung von Glukokortikoid-Therapiestrategien durch AAV-Patienten

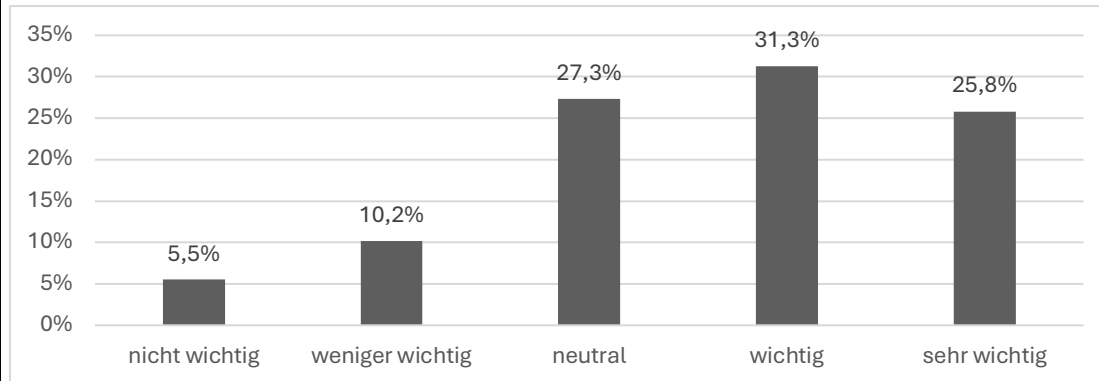
Die Therapiestrategie „Kürzere Dauer der GC-Therapie“ wurde von AAV-Patienten mehrheitlich als wichtig oder sehr wichtig eingeschätzt (68,7%), während nur 7,1% der AAV-Patienten dies als nicht wichtig oder weniger wichtig bezeichneten (Abbildung 9A).

Eine „geringere GC-Startdosis“ bezeichneten 57,8% der AAV-Patienten als nicht wichtig, weniger wichtig oder neutral (Abbildung 9B).

Die Therapiestrategien „schnellere GC-Dosisreduktion“, „Ersatz von GC durch andere Medikamente“ und „vollständig freie GC-Therapie“ wurden von AAV-Patienten mehrheitlich als wichtig oder sehr wichtig eingestuft (Abbildung 9C-E).



D Ersatz von GC durch andere Medikamente



E Vollständig GC-freie Therapie

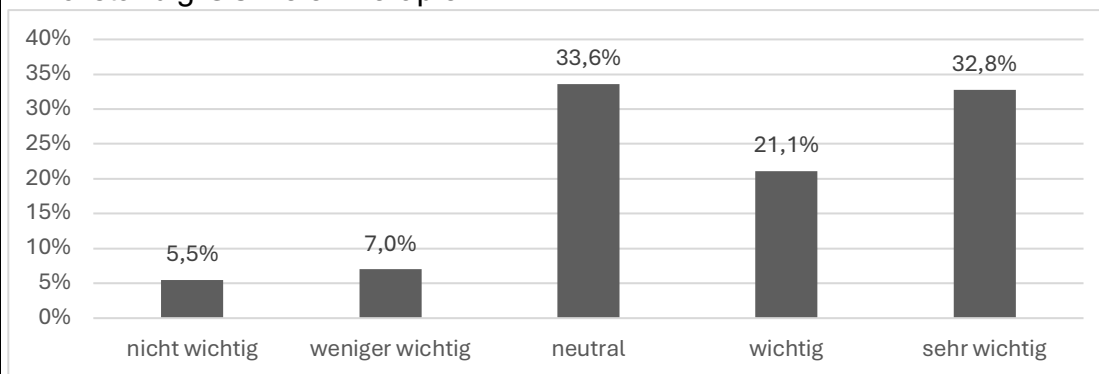


Abbildung 9: Bewertung von Glukokortikoid-Therapiestrategien durch AAV-Patienten

- (A) Kürzere Dauer der GC-Therapie
- (B) Geringere GC-Startdosis
- (C) Schnellere GC-Dosisreduktion
- (D) Ersatz von GC durch andere Medikamente
- (E) Vollständig GC-freie Therapie

Legende: Die Ergebnisse entstanden durch die Auswertung des Fragebogens zur Bedeutung von GC-Therapiestrategien aus Patientenperspektive. Die Häufigkeiten der Items wurden in Prozentwerten graphisch dargestellt.

4 Diskussion

Patientencharakteristika der AAV- und Kontrollgruppe

Diese Studie analysierte die GC-Toxizität in einer Kohorte von AAV-Patienten im klinischen Setting mit Anwendung des GTI 2.0 und unter Berücksichtigung der

Patientenperspektive. In Bezug auf die niedrige Prävalenz der Erkrankungen (Hellmich et al., 2021, S. 4870; Yates et al., 2017, S. 60) konnte mit 138 AAV-Patienten eine große Stichprobe rekrutiert werden. Die Geschlechterverteilung in der AAV-Gruppe zeigte, entgegen der bisher veröffentlichten epidemiologischen Daten, ein Übergewicht an Frauen (Herlyn et al., 2008, S. 358). Der Altersdurchschnitt war mit 56,8 Jahren etwas niedriger als erwartet (Hellmich et al., 2021, S. 4870). Das signifikant höhere Alter von Patienten mit MPA gegenüber Patienten mit GPA ist kohärent mit bereits veröffentlichten Studienergebnissen (Floyd et al., 2021, S. 1005).

Die AAV-Gruppe bestand bezüglich der Prävalenz zu einem überproportionalen Anteil aus EGPA-Patienten (Herlyn et al., 2008, S. 358), was durch die Integration eines pulmologischen Zentrums und die Durchführung von spezifischen klinischen Studien zur EGPA in der rheumatologischen Abteilung der Klinik zu erklären ist. Die Organmanifestationen in den verschiedenen Subtypen der AAV zeigte die zu erwartende Verteilung (Jennette et al., 2013, S. 8). GPA-Patienten waren größtenteils PR3-ANCA positiv und MPA-Patienten waren mehrheitlich MPO-ANCA positiv, während EGPA-Patienten zu einem kleineren Anteil MPO-ANCA positiv waren. Dies entspricht unseren Erwartungen zum ANCA-Status der AAV-Subtypen (Jennette et al., 2013, S. 8).

Die Kontrollgruppe bestand aus 68 Patienten und war somit nur halb so groß wie die AAV-Gruppe. Der Unterschied in der Anzahl an Teilnehmern in AAV- und Kontrollgruppe ergab sich durch die Schwierigkeit, die Einschlusskriterien der Kontrollgruppe bezüglich der nicht vorhandenen Exposition gegenüber Glukokortikoiden zu erfüllen, da Glukokortikoide ubiquitär eingesetzt werden.

GC-Toxizität in der AAV-Gruppe und der Vergleich mit Kontrollpatienten

In der AAV-Gruppe waren sowohl akute als auch chronische GC-assozierte Nebenwirkungen sehr häufig. Weit über 80% der AAV-Patienten hatten seit Erstdiagnose ihrer Erkrankung schon klinisch relevante GC-Toxizität erfahren. Auch in unserem Beobachtungszeitraum zwischen t1 und t2 zeigten knapp 30%

der AAV-Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung der GC-Toxizität. Das Spektrum der GC-assoziierten Folgeerkrankungen betraf Haut und Bewegungsapparat, den Stoffwechsel sowie das kardiovaskuläre System. Auch neuropsychiatrische Symptome zeigten sich bei AAV-Patienten unter GC-Therapie häufig.

An t2 wiesen in unserer Studie 17% der AAV-Patienten keine aktuellen GC-assoziierten Komplikationen auf. In einer Studie zu GC-assoziierten Nebenwirkungen bei AAV mit renaler Beteiligung von Floyd et al. (2021, S. 1007) waren am Ende des 4-jährigen Follow-ups 28% der AAV-Patienten ohne toxische Effekte der Glukokortikoide. Die mediane kumulative GC-Dosis lag dabei wie in unserer Studie bei knapp über 9g Prednisolon-Äquivalent. Somit zeigte unsere Kohorte von AAV-Patienten eine nochmals höhere Prävalenz von GC-assoziierten Nebenwirkungen bei vergleichbaren Rahmenbedingungen. Zu beachten ist, dass in unserer Studie alle an t2 prävalenten GC-assoziierten Nebenwirkungen erhoben wurden, unabhängig davon, ob sie an t1 vorhanden waren oder nicht. Das Neuauftreten von GC-assoziierten Komplikationen wurde im GTI-AIS erfasst.

Vor allem chronische GC-assoziierte Komplikationen der Haut und des Bewegungsapparats, wie Hautatrophie, Reduktion der Knochendichte und Myopathie waren bei AAV-Patienten signifikant häufiger als bei Kontrollpatienten. Der Vergleich der Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren zwischen AAV- und Kontrollgruppe ist nicht verwertbar, da die Kontrollpatienten zum Großteil aufgrund von kardiologischen Krankheitsbildern in stationärer Behandlung waren.

Das Überwiegen von chronischen GC-assoziierten Folgeerkrankungen in der AAV-Gruppe begründet sich vor allem in der langen Krankheitsdauer der AAV-Patienten, die im Median bei nahezu 5 Jahren lag. Das bedingte dementsprechend eine längere GC-Exposition bei AAV-Patienten. Im Median erhielten AAV-Patienten von ihrer Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt t2 über 9g Prednisolon-Äquivalent. Der Median des GTI-AIS in der AAV-Kohorte lag bei 0, was keineswegs eine Abwesenheit von GC-Toxizität, sondern lediglich keine

Änderung der GC-Toxizität zwischen t1 und t2 beschreibt. Über die Hälfte der AAV-Patienten zeigten im Beobachtungszeitraum keine klinisch relevante Änderung der GC-Toxizität. Der GTI-CWS zeigte mit einem Median von 58,5 in der AAV-Gruppe eine klinisch relevante kumulative GC-Toxizität an. Dies ist kohärent mit der beschriebenen Dominanz von chronischen GC-assoziierten Nebenwirkungen in der AAV-Kohorte, da diese sich über einen längeren Zeitraum entwickeln und in einem Zeitraum von 6 Monaten insgesamt eher geringfügige Veränderungen zeigen.

Die Rate an Infektionen im Zeitraum t1 bis t2 in der AAV-Gruppe war mit 11% nicht höher als in der Kontrollgruppe. Bei 4% der AAV-Patienten wurde in diesem Zeitraum eine schwere Infektion berichtet. Im Allgemeinen ist eine systemische GC-Therapie mit einem erhöhten Risiko von Infektionen verbunden (Dixon et al., 2011, S. 3; Flossmann et al., 2011, S. 491). In einer Analyse von Flossmann et al. (2015, S. 255) wurde bezüglich der ANCA-assoziierten Vaskulitiden von Infektionsraten von 30% innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren berichtet. Floyd et al. (2021, S. 1007) berichteten von einer Infektionsrate von 43,9% nach vier Jahren bei AAV-Patienten mit renaler Beteiligung. Die retrospektive Analyse seit Erstdiagnose in unserer AAV-Gruppe zeigte eine Infektionsrate von insgesamt 33%, wobei in 14% der Fälle eine schwere Infektion aufgetreten ist. In Studien von Patienten mit Riesenzellerarteriitis und rheumatoider Arthritis, zeigte sich eine deutliche Heterogenität der Ergebnisse mit Infektionsraten <10% unter systemischer GC-Therapie (Wilson et al., 2017, S. 652; Dixon et al., 2011, S. 3).

Die Assoziation von Infektionen und GC-Therapie war eine treibende Kraft der Bemühungen, GC-sparende Therapiemodelle zu entwickeln. Durch Einsparen von Glukokortikoiden konnte von Furuta et al. (2021b, S. 2183) eine signifikante Reduktion der Infektionsrate von 13% gezeigt werden. Walsh et al. (2020, S. 628) berichteten von einer Reduktion der Infektionsrate um 6% durch Reduktion der GC-Exposition. Im Gegensatz dazu führte eine GC-sparende Therapie mit Avacopan zwar zu einer signifikanten Reduktion der GC-Toxizität im GTI 2.0, aber nicht zu signifikant niedrigeren Infektionsraten (Jayne et al., 2021, S. 607), was die Heterogenität der Daten unterstreicht.

In unserer AAV-Gruppe erhielten 29 Patienten (21%) eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol im Zeitraum t1 bis t2. 50% der AAV-Patienten mit einer durchschnittlichen täglichen GC-Dosis $\geq 7,5$ mg zwischen t1 bis t2 erhielten eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol in diesem Zeitraum. Das könnte zu der niedrigen Rate an schweren Infektionen in der AAV-Gruppe beigetragen haben, da die Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol effektiv in der Vorbeugung von Infektionen bei AAV-Patienten ist (Kronbichler et al., 2018, S. 1445).

Die Häufigkeit einer reduzierten Knochendichte oder einer Infektion war in der Gruppe von AAV-Patienten mit GC-Therapie $\geq 7,5$ mg/d und gleichzeitiger PPI-Einnahme höher als bei den restlichen AAV-Patienten. Durch die geringe Anzahl an AAV-Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von PPI und $\geq 7,5$ mg/d Prednisolon-Äquivalent im Zeitraum zwischen t1 und t2 waren die Effekte allerdings nicht statistisch signifikant. Den beschriebenen negativen Effekt von PPI in Kombination mit einer täglichen GC-Dosis $\geq 7,5$ mg auf die Knochendichte und das Infektionsrisiko (Palmowski et al., 2024, S. 1055; Zeng et al., 2024, S. 6) konnten wir in unserer Kohorte von AAV-Patienten deshalb nicht nachweisen.

Die Dosisabhängigkeit der GC-Toxizität

GC-Toxizität wurde von Strehl et al. (2016, S. 953) als dosisabhängig beschrieben. Eine Studie zur GC-Toxizität bei Patienten mit schwerem Asthma zeigte eine signifikante Korrelation zwischen GC-Exposition und GTI ($\rho=0,38$; $p<0.001$) (McDowell et al., 2021, S. 34). In einer Studie zu blasenbildenden Autoimmunerkrankungen konnten ebenfalls signifikante Korrelationen der kumulativen GC-Dosis mit GTI-AIS ($r=0,665$; $p=0.005$) und GTI-CWS ($r=0,727$; $p=0.001$) gezeigt werden (Liang et al., 2022, S. 72). Auch Floyd et al. (2021, S. 1006) zeigten bei AAV-Patienten mit renaler Beteiligung einen signifikanten Zusammenhang von GC-Exposition und GTI in einer Regressionsanalyse. Eine reduzierte GC-Exposition von AAV-Patienten durch Avacopan führte in der ADVOCATE-Studie zu signifikant niedrigeren Werten im GTI-AIS (11,2 vs. 23,4) und GTI-CWS (39,7 vs. 56,6) im Vergleich zur Standardtherapie mit GC, was die

Dosisabhängigkeit der GC-Toxizität unterstreicht (Jayne et al., 2021, S. 605–606).

In unserer Studie untersuchten wir ebenfalls die Beziehung von aktueller GC-Toxizität (GTI-AIS) und aktueller GC-Exposition. Unsere Analyse zeigte eine starke Korrelation von GTI-AIS und aktueller GC-Exposition ($\rho=0,49$; $p<0.001$), welche sich auch in einer Regressionsanalyse der beiden Variablen bestätigte. Da eine hohe Krankheitsaktivität an t1 eine hohe GC-Exposition im Untersuchungszeitraum zwischen t1 und t2 bedingte, konnten zwischen dem BVAS an t1 und dem GTI-AIS sowie der aktuellen GC-Exposition hochsignifikante Korrelationen festgestellt werden.

Der GTI-AIS ist in unserer Kohorte von AAV-Patienten unabhängig von der totalen kumulativen GC-Dosis, während der GTI-CWS als Parameter für die kumulative GC-Toxizität signifikant mit dieser korrelierte. Ein ähnlicher signifikanter Zusammenhang konnte auch in der Regressionsanalyse von GTI-CWS und totaler kumulativer GC-Dosis bestätigt werden. Zudem korrelierte der GTI-CWS signifikant mit dem VDI, welcher den kumulativen Schaden durch Krankheitsaktivität erfasst und somit wie der GTI-CWS im Verlauf der Erkrankung zunimmt. Dementsprechend lag auch eine signifikante Korrelation zwischen VDI und totaler kumulativer GC-Dosis vor.

Die Annahme der Dosisabhängigkeit von GC-Toxizität (Strehl et al., 2016, S. 953) sehen wir in unseren Daten bestätigt.

Berechnung einer Schwellendosis für GC-Toxizität

Eine tägliche GC-Dosis $>10\text{mg/d}$ geht laut Strehl et al. (2016, S. 953) mit einem deutlich erhöhten Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen einher, während tägliche Dosen von $\leq 5\text{mg/d}$ ein tolerierbares Risiko für GC-Toxizität zeigen. Um diese Annahme in unserer Kohorte von AAV-Patienten zu verifizieren, berechneten wir eine Schwellendosis für das Auftreten von klinisch relevanter GC-Toxizität. Dazu wurde eine ROC-Analyse von GTI-AIS und aktueller GC-Exposition durchgeführt. Die Schwellendosis von 935mg Prednisolon-Äquivalent

in einem Zeitraum von 6 Monaten bedeutet zugleich, dass eine durchschnittliche tägliche GC-Dosis von knapp über 5mg/d schon zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von GC-Toxizität führte. Damit lag die Schwellendosis in unserer Analyse deutlich unter der allgemein bekannten Cushing-Schwelle von 7,5mg/d Prednisolon-Äquivalent. Dass GC-Toxizität auch bei einer täglichen GC-Dosis <7,5mg/d möglich ist, zeigt auch die Betrachtung von AAV-Patienten in Remission. Trotz der insgesamt eher niedrigen aktuellen GC-Exposition im Untersuchungszeitraum zwischen t1 und t2 wurde bei 18% der AAV-Patienten in Remission in diesem Zeitraum eine Zunahme des GTI-AIS ≥ 10 und somit eine klinisch relevante Verschlechterung der GC-Toxizität registriert.

Unsere Daten zeigen, dass im Zusammenhang mit GC nicht von einer sicheren niedrigen Dosierung ausgegangen werden kann, sondern dass auch eine GC-Dauertherapie mit niedriger täglicher GC-Dosis das Risiko einer klinisch relevanten GC-Toxizität birgt. Allerdings belegten Studienergebnisse zur remissionserhaltenden Therapie mit GC, dass ein früheres Ausschleichen der GC-Dosis gegenüber dem Standard zu einer erhöhten Rezidivrate führte (Robson et al., 2018a, S. 677; Karras et al., 2017, S. 1666; Walsh et al., 2010, S. 1170). Unsere Analyse zeigt, dass die Balance der GC-Therapie bei AAV zwischen Krankheitsaktivität und GC-assoziierten Nebenwirkungen auch bei einer verhältnismäßig geringen täglichen GC-Dosis schwierig zu handhaben ist. Dies belegt auch die dringende Notwendigkeit der Entwicklung von GC-sparenden Alternativen in der Therapie der AAV.

AAV-Subtyp-spezifische Aspekte der GC-Toxizität

Im Vergleich der AAV-Subtypen konnte bei Patienten mit EGPA eine signifikant höhere totale kumulative GC-Dosis als bei Patienten mit GPA oder MPA nachgewiesen werden. Ein wichtiger Faktor ist dabei die Krankheitsdauer, die bei EGPA-Patienten im Median mehr als 10 Monate länger war als bei GPA- und MPA-Patienten, was allerdings keine statistische Signifikanz aufwies. Außerdem hängt dies auch mit der Rate an Patienten zusammen, die an t2 ihre GC-Therapie beendet hatten. Insgesamt hatten nur etwa ein Viertel der EGPA-Patienten an t2

ihre GC ausgeschlichen, während das bei Patienten mit GPA und MPA in mehr als der Hälfte der Fälle erfolgte. Die Notwendigkeit des Fortführens der GC-Therapie bei der Mehrheit von Patienten mit EGPA führte dementsprechend auch zu einer signifikant höheren aktuellen GC-Exposition im Vergleich zu Patienten mit GPA und MPA im Untersuchungszeitraum zwischen t1 und t2. Allerdings lag bei EGPA-Patienten an t1 keine höhere Entzündungsaktivität im BVAS vor und die Rate an Patienten mit aktiver Erkrankung war zwischen den AAV-Subtypen nicht signifikant verschieden.

Eine Begründung für den erhöhten GC-Bedarf von EGPA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit GPA und MPA findet sich in der Literatur nicht. Mögliche Gründe für den erhöhten GC-Bedarf sind häufige Rezidive und ein unkontrolliertes Asthma bronchiale. In Therapiestudien wurden in der Regel GPA- und MPA-Patienten getrennt von EGPA-Patienten untersucht (Groot et al., 2020, S. 41), weshalb ausreichend vergleichbare Daten von allen AAV-Subtypen außerhalb unserer Studie bis dato kaum vorhanden sind.

Patienten mit MPA zeigten hingegen in unserer Studie eine niedrigere totale kumulative GC-Dosis im Vergleich zu den anderen AAV-Subtypen. Obwohl die Krankheitsdauer von MPA-Patienten und GPA-Patienten annähernd gleich war, erhielten MPA-Patienten im Zeitraum seit Erstdiagnose im Median etwa 3,5g weniger GC als GPA-Patienten. Damit bestätigten wir Ergebnisse einer Studie von AAV-Patienten mit renaler Beteiligung von Floyd et al. (2021, S. 1005), die einen Unterschied der medianen kumulativen GC-Dosis zwischen MPA- und GPA-Patienten von etwa 3,7g Prednisolon-Äquivalent im Follow-up nach 4 Jahren nachwies.

Trotz der signifikanten Unterschiede in der GC-Exposition zwischen den AAV-Subtypen waren GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen insgesamt bei EGPA-Patienten nicht häufiger als bei Patienten mit GPA und MPA. Auch im GTI-AIS und GTI-CWS zeigte unsere Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den AAV-Subtypen, obwohl hinsichtlich der signifikant höheren totalen kumulativen GC-Dosis und aktuellen GC-Exposition bei Patienten mit EGPA entsprechend der Annahme der Dosisabhängigkeit der GC-

Toxizität ein Unterschied zu Patienten mit GPA und MPA zu erwarten wäre. Ein möglicher Faktor für die Entstehung dieses Effekts könnte das signifikant niedrige Alter der EGPA-Patienten im Vergleich zu GPA- und MPA-Patienten sein, was sich günstig auf das Risiko von GC-assoziierten Nebenwirkungen von EGPA-Patienten in unserer Studie ausgewirkt haben könnte. Weitere Analysen zu dieser Thematik finden sich in der bisher publizierten Literatur nicht, was aus unserer Sicht die Notwendigkeit belegt, weitere Studien zur GC-Therapie und GC-Nebenwirkungen bei AAV-Patienten durchzuführen, welche zusätzlich zu GPA- und MPA-Patienten auch EGPA-Patienten berücksichtigen.

Zusammenhang von GC-Toxizität und Krankheitsaktivität

Die Prävalenz der GC-assoziierten Nebenwirkungen Gewichtszunahme, Diabetes, Dyslipidämie, Schlafstörungen und arterielle Hypertonie war bei Patienten mit aktiver Erkrankung signifikant höher als bei Patienten in Remission. Auch Infektionen waren bei aktiver Erkrankung nennenswert häufiger, aber nicht statistisch signifikant häufiger als bei Remission. Diese GC-assoziierten Komplikationen lassen sich in das Spektrum der akuten GC-Toxizität einordnen. Passend dazu war die aktuelle GC-Exposition zwischen t1 und t2 bei AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung signifikant höher als bei Remission. Das höhere Risiko für akute GC-Toxizität für Patienten mit aktiver Erkrankung im Vergleich zu Patienten in Remission spiegelte sich auch im GTI-AIS wider (Median 23,0 vs. 0). Weit über die Hälfte der AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung in unserer Studie hatten eine klinisch relevante Verschlechterung der GC-Toxizität im Untersuchungszeitraum zwischen t1 und t2. In der Gruppe mit Remission traf das auf weniger als ein Fünftel der Patienten zu. Die Prednisolon-Gruppe der ADVOCATE-Studie zeigte in einem Zeitraum von 6 Monaten einen sehr ähnlichen GTI-AIS (23,4) (Jayne et al., 2021, S. 606) wie unsere AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung.

Patienten mit AAV in Remission hatten eine signifikant höhere Krankheitsdauer als Patienten mit aktiver Erkrankung, da letztere zu einem relevanten Anteil aus Patienten mit neu diagnostizierter AAV bestanden. Dementsprechend hatten

Patienten in Remission auch eine signifikant höhere totale kumulative GC-Dosis als AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung. Eine höhere totale kumulative GC-Dosis und eine längere Krankheitsdauer erhöhten für Patienten in Remission vor allem das Risiko für chronische GC-assoziierte Folgeerkrankungen. Dies zeigte sich mit einer signifikant höheren Rate an Patienten mit Hautatrophie bei Remission im Vergleich zu aktiver Erkrankung. In der Analyse des GTI-CWS in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität zeigte sich zwischen Patienten mit aktiver Erkrankung und Remission kein Unterschied, obwohl aufgrund der höheren totalen kumulativen GC-Dosis der Patienten in Remission eine höhere kumulative GC-Toxizität im GTI-CWS zu erwarten wäre. Dies lässt sich vor allem damit begründen, dass ein Großteil der kumulativen GC-Toxizität schon in frühen Phasen der Erkrankung durch die anfangs sehr hohe GC-Exposition zustande kommt. In der ADVOCATE-Studie (Jayne et al., 2021, S. 605) wiesen die Patienten der Prednisolon-Gruppe einen GTI-CWS von 56,6 nach 6 Monaten auf. Damit erreichten die AAV-Patienten in einem Zeitraum von 6 Monaten schon einen ähnlich hohen GTI-CWS wie unsere AAV-Patienten in Remission (Median GTI-CWS 59,0), was unsere Vermutung unterstützt, dass ein Großteil der GC-Toxizität durch die hohe GC-Exposition zu Beginn der Erkrankung auftritt. Auch die retrospektive Erfassung des GTI-CWS spielte dabei möglicherweise eine Rolle. Vor allem bei Patienten mit langer Krankheitsdauer besteht die Möglichkeit, dass GC-assoziierte Komplikationen in der retrospektiven Analyse verpasst wurden, was den GTI-CWS vor allem bei Patienten in stabiler Remission gegebenenfalls niedriger erscheinen lässt.

Altersspezifische Aspekte der GC-Toxizität

Ein fortgeschrittenes Alter geht mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität für AAV-Patienten einher (Flossmann et al., 2011, S. 491; McGovern et al., 2020, S. 1079). Zudem haben ältere Menschen auch ein höheres Risiko für GC-assoziierte Nebenwirkungen (Strehl et al., 2016, S. 953). Die Annahme eines erhöhten Risikos für GC-Toxizität in Abhängigkeit des Alters sollte auch in unserer Kohorte von AAV-Patienten untersucht werden.

Sowohl die totale kumulative GC-Dosis als auch die Krankheitsdauer war bei AAV-Patienten ≥ 65 Jahre etwas niedriger als bei AAV-Patienten < 65 Jahre, wobei diese Effekte keine statistische Signifikanz erreichten. Trotzdem waren sowohl akute Komplikationen wie Glukoseintoleranz und Schwindel als auch chronische Folgeerkrankungen wie Hautatrophie und Katarakt bei älteren AAV-Patienten signifikant häufiger aufgetreten als bei jüngeren. Wir sahen auch bei weiteren GC-assoziierten Nebenwirkungen wie Osteoporose und arterieller Hypertonie ein häufigeres Auftreten bei älteren AAV-Patienten, welches keine statistische Signifikanz erreichte, obwohl diese durchaus zu erwarten wäre (Horacek et al., 2012, S. 723; Häussler et al., 2006, S. 2544). Insgesamt waren unter AAV-Patienten ≥ 65 Jahre an t2 signifikant weniger Patienten frei von aktuellen GC-assoziierte Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten < 65 Jahre (7,5% vs. 21,4%). Im GTI-AIS konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Der GTI-CWS war bei älteren AAV-Patienten im Median knapp 20 Punkte höher als bei jüngeren Patienten, was die minimale klinisch relevante Differenz (MCID) überschreitet. Der Effekt war allerdings nicht statistisch signifikant.

Unsere Daten zeigen somit eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber GC in Abhängigkeit des Alters. Es sollte in Abwägung zwischen Nutzen und Risiko der GC-Therapie bei AAV-Patienten ≥ 65 Jahren von einem deutlich erhöhten Risiko für GC-assoziierte Komplikationen ausgegangen werden. Besonders in dieser Patientengruppe scheinen GC-sparende Therapieregime von großem Vorteil zu sein.

Geschlechtsspezifische Aspekte der GC-Toxizität

Aufgrund der Annahme, dass die Häufigkeit bestimmter GC-assoziiertes Nebenwirkungen abhängig vom Geschlecht der AAV-Patienten ist, untersuchten wir die GC-Toxizität in Abhängigkeit des Geschlechts in der AAV-Gruppe. Im Vergleich von Männern und Frauen mit AAV zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der totalen kumulativen GC-Dosis und der aktuellen GC-Exposition.

Wie erwartet war die Reduktion der Knochendichte einer der herausstechenden geschlechterspezifischen Unterschiede in der GC-Toxizität von AAV-Patienten (Häussler et al., 2006, S. 2544). Bei Frauen traten Osteopenie und Osteoporose mehr als doppelt so häufig auf wie bei Männern. Zudem waren Frauen eher von Kopfschmerzen betroffen als Männer, während bei Männer Steroidakne häufiger war. Überraschenderweise waren zu erwartende geschlechterspezifische Unterschiede, wie eine höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Männern (Horacek et al., 2012, S. 723), in unserer Studie nicht signifikant ausgeprägt.

Im GTI-AIS zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied, während die kumulative GC-Toxizität im GTI-CWS bei Frauen signifikant höher war als bei Männern. Der signifikante Unterschied in der kumulativen GC-Toxizität begründet sich zum Teil durch die oben genannte Häufung von Osteopenie und Osteoporose bei Frauen. Zudem könnten auch noch andere Faktoren wie häufigere Steroidmyopathie (nicht signifikant) und häufigere Depression (nicht signifikant) zu diesem Ergebnis beigetragen haben.

Im Rahmen des GC-Therapiemanagements ist somit vor allem bei Frauen die Reduktion der Knochendichte besonders zu beachten und verlangt regelmäßige Kontrollen und gegebenenfalls eine frühzeitige Einleitung einer antiosteoporotischen Therapie.

Einflüsse von AAV-Subtyp, Krankheitsaktivität, Alter und Geschlecht auf den AAV-PRO

Der AAV-PRO erfasst die krankheitsbezogene Lebensqualität und ist speziell an AAV-Patienten angepasst (Robson et al., 2018b, S. 1162). Daher wurde der Fragebogen nicht von Kontrollpatienten bearbeitet. Dass der AAV-PRO die Lebensqualität der Patienten ähnlich gut abbilden kann wie etablierte PROMs (SF-36, BDI-II, FACIT) wurde bereits gezeigt (Maunz et al., 2024, S. 179) und kann auch in unseren Analysen bestätigt werden, da die Subscores des AAV-PRO zu BDI-II, FACIT und allen 8 Subscores des SF-36 hochsignifikante Korrelationen aufwiesen.

Da der AAV-PRO mit seinen Subscores „Organ specific symptoms“ und „Systemic symptoms“ auch die Krankheitsaktivität aus Sicht des Patienten erfasst, erwarteten wir in diesen Domänen Unterschiede bezüglich des Vergleichs von AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung und Remission. Dies bestätigte sich allerdings in unseren Ergebnissen nicht. Dies deckt sich mit einer Analyse des AAV-PRO von Maunz et al. (2024, S. 178), in der zwischen Patienten mit $BVAS = 0$ oder $BVAS \geq 1$ ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Subscore „Organ specific symptoms“ gezeigt werden konnte. Ausgeprägter waren die Unterschiede zwischen den Gruppen im AAV-PRO, wenn sich die Patienten selbst als „Aktiv“ oder „in Remission“ einteilten (Maunz et al., 2024, S. 177). Aus einer Analyse von Patienten mit systemischer Vaskulitis von Herlyn et al. (2010, S. 1643) geht hervor, dass in der Einteilung von Symptomen einer aktiven Erkrankung und der Differenzierung von Krankheitsschäden zwischen Patienten und Ärzten deutliche Unterschiede zu beobachten sind. Diese Diskrepanz zwischen Patienten und Ärzten in der Einteilung der Krankheitsaktivität ist ein Faktor, welcher die Ergebnisse der PROMs möglicherweise beeinflusst (Maunz et al., 2024, S. 179). Zudem ist zu beachten, dass die Patienten in unserer Studie an t1 anhand des BVAS als aktiv oder in Remission eingeteilt wurden und der AAV-PRO 6 Monate später an t2 erfasst wurde. Deshalb ist es möglich, dass Patienten, die an t1 noch einen $BVAS \geq 1$ hatten, zum Zeitpunkt der Erhebung des AAV-PRO in Remission waren.

Da Patienten mit aktiver Erkrankung im Untersuchungszeitraum zwischen t1 und t2 signifikant häufiger von akuter GC-Toxizität betroffen waren und eine signifikant höhere aktuelle GC-Exposition hatten, erwarteten wir im Subscore „Treatment side effects“ des AAV-PRO einen signifikanten Unterschied zwischen AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung und Remission. Das konnte in unserer Analyse nicht bestätigt werden. Auch eine Korrelationsanalyse von GTI-AIS und aktueller GC-Exposition mit dem Subscore „Treatment side effects“ zeigte keine signifikanten Zusammenhänge. Eine potenzielle Erklärung könnte sein, dass zahlreiche Steroidfolgeerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Glukosetoleranzstörungen und Lipidstoffwechselstörungen vom Patienten

subjektiv nicht bemerkt, in der Einschätzung der Lebensqualität nicht als störend empfunden und daher im AAV-PRO nicht berichtet werden.

Außerdem ist zu beachten, dass der AAV-PRO nicht spezifisch nach GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen fragt und AAV-Patienten neben GC auch weitere Immunsuppressiva erhalten, die ebenfalls in dieser Analyse ins Gewicht fallen könnten. Deshalb wäre es für zukünftige Analysen sehr interessant, den neuen Steroid Patient Reported Outcome Measure (Steroid-PRO) anzuwenden. Der Steroid-PRO ist das erste validierte Messinstrument, um den Einfluss von GC auf die Lebensqualität von Patienten mit rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen darzustellen (Bridgewater et al., 2024, S. 398). Dieses Instrument stand zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie noch nicht zur Verfügung.

Der GTI-CWS korrelierte mit allen AAV-PRO Subscores signifikant. Dies ist überraschend, da der GTI-CWS die kumulative GC-Toxizität seit Erstdiagnose erfasst und die Fragen des AAV-PRO nur auf die letzten 4 Wochen ausgelegt sind. Die höchste Korrelation erreichte der GTI-CWS mit dem Subscore „Treatment side effects“. Diese Ergebnisse unterstreichen die Annahme, dass Patienten gegebenenfalls ihren generellen Gesundheitszustand oder bereits vorhandene Schäden durch Erkrankung und Therapie als Krankheitsaktivität missinterpretieren (Maunz et al., 2024, S. 177). Auch die signifikante Korrelation von totaler kumulativer GC-Dosis mit dem Subscore „Organ specific symptoms“ unterstreicht diese Annahme zusätzlich.

Der Subscore „Concerns about the future“ korrelierte in unserer Analyse signifikant mit der aktuellen GC-Exposition. Dementsprechend zeigten auch Patienten mit aktiver Erkrankung in diesem Subscore signifikant höhere Werte als Patienten in Remission. Sowohl in unserer Studie als auch in Studien von Liang et al. (2022, S. 72) und McDowell et al. (2021, S. 33) verursachte die aktive Therapie mit GC eine hohe Prävalenz von neuropsychiatrischen Symptomen, was diesen Zusammenhang erklären könnte.

Da wir in unseren Analysen einen Einfluss der GC-Therapie auf PROMs nachweisen konnten, sollte dieser Aspekt für zukünftige Studien zum Thema GC

und PROMs berücksichtigt werden. Es erscheint sinnvoll, die GC-Dosis als mögliche Störvariable im Vergleich von Patientengruppen mit PROMs durch Matching weitestgehend zu eliminieren.

Alter, Geschlecht und Subtyp der AAV haben in unserer Analyse keinen Einfluss auf den AAV-PRO.

Analyse von BDI-II, FACIT und SF-36 in der AAV- und Kontrollgruppe

Sowohl im BDI-II als auch im FACIT schnitten AAV-Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten signifikant schlechter ab. Auch im SF-36 zeigte sich dieser Trend, wobei AAV-Patienten vor allem bei „General Health“ signifikant niedrigere Werte als Kontrollpatienten aufwiesen. Dabei ist zu beachten, dass unsere Kontrollpatienten keineswegs als sogenannte „Healthy controls“ (gesunde Kontrollen) anzusehen sind, sondern zum Zeitpunkt der Datenerhebung stationäre Patienten unserer Klinik waren. Trotzdem scheinen AAV-Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkter zu sein als Kontrollpatienten.

Dass Vaskulitiden einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten haben, konnte bereits in vorherigen Studien gezeigt werden (Herlyn et al., 2010, S. 1643) und wird durch unsere Ergebnisse unterstützt. Der BDI-II zeigte bei 24% der AAV-Patienten eine depressive Symptomatik und der FACIT bei 37% der AAV-Patienten Hinweise auf Fatigue an, was besonders die psychische Belastung der AAV-Patienten in den Vordergrund rücken lässt.

Eine erhöhte Krankheitsaktivität zeigte einen signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität bei AAV-Patienten vor allem in den Bereichen der körperlichen Funktion, Energie und generellen Gesundheit im SF-36. Sowohl BDI-II als auch FACIT spiegelten diesen Trend wider, ergaben allerdings keine signifikanten Unterschiede. Im FACIT zeigte sich bei nahezu 50% der AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung ein Hinweis auf Fatigue und der BDI-II erfasste depressive Symptomatik bei 35% der AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung. Diese Zahlen unterstreichen die hohe Prävalenz neuropsychiatrischer Komplikationen bei AAV-Patienten vor allem zu Beginn ihrer Erkrankung oder bei einem Rezidiv, was sich

auch in der Analyse des GTI-AIS zeigt und zu einem relevanten Anteil zur Verschlechterung der aktuellen GC-Toxizität von AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung im Vergleich zu Remission beiträgt.

Ein höheres Alter von AAV-Patienten hatte einen negativen Einfluss auf die körperliche Funktion im SF-36. Die generelle Gesundheit war dabei im Vergleich mit jüngeren Patienten nicht stärker beeinträchtigt. Insgesamt waren ältere Patienten nicht häufiger von depressiver Symptomatik oder Fatigue-Symptomatik betroffen.

In der Korrelationsanalyse der PROMs mit dem GTI-AIS zeigte sich keine Korrelation mit BDI-II, FACIT und SF-36. Eine Untersuchung von Patienten mit schwerem Asthma wies weder im GTI-AIS, noch im GTI-CWS eine signifikante Korrelation mit asthmaspezifischen PROMs auf (McDowell et al., 2022, S. 6). Auch eine Studie zu blasenbildenden Autoimmunerkrankungen konnte keine signifikanten Korrelationen von GTI-AIS und GTI-CWS mit krankheitsbezogenen PROMs nachweisen (Liang et al., 2022, S. 74).

In unserer Analyse zeigte der GTI-CWS hochsignifikante Korrelationen mit BDI-II und FACIT. Auch mit einigen Subscores des SF-36 korrelierte der GTI-CWS signifikant. Damit bestätigt sich der beobachtete Trend, dass in unserer Kohorte von AAV-Patienten kumulative Toxizität einen deutlich größeren Einfluss auf PROMs hat als die aktuelle Änderung der GC-Toxizität.

Geschlecht und AAV-Subtyp zeigten keinerlei Einfluss auf die Lebensqualität der AAV-Patienten in den analysierten PROMs.

Patientenperspektive von AAV-Patienten bezüglich der GC-Therapie

Im Allgemeinen waren AAV-Patienten gut über GC-assoziierte Nebenwirkungen informiert. Bei weniger als 10% der AAV-Patienten war kein Wissen über GC-assoziierte Komplikationen vorhanden.

In Betrachtung der Perspektive von AAV-Patienten bezüglich GC ergab sich ein gespaltenes Bild in der Abwägung von effektiver Therapie der Vaskulitis und

Risiko von Komplikationen und Folgeerkrankungen durch GC. Entsprechend der objektiven Auswertung der GC-Toxizität zeigten die Patienten auch aus ihrer Sicht eine Belastung durch GC. Nahezu 80% der Patienten waren der Meinung, dass sich GC negativ auf sie ausgewirkt hätten. Bei nahezu einem Drittel hätten sich GC auch speziell auf den Alltag negativ ausgewirkt. Unsere Daten zeigen somit, dass ein Großteil der AAV-Patienten der Therapie mit GC kritisch gegenübersteht. Die Reduktion der Expositionsdauer und der totalen kumulativen GC-Dosis sind für die meisten AAV-Patienten wünschenswert, was hinsichtlich der Dominanz von chronischen GC-assoziierten Folgeerkrankungen in der AAV-Gruppe nachvollziehbar erscheint.

Allerdings gaben mehr als 90% der AAV-Patienten an, dass sie auch positive Auswirkungen von GC erlebt hatten. Interessanterweise überwogen in 40% der Fälle die positiven Auswirkungen sogar die negativen. Vor allem die schnelle Symptomreduktion und Verbesserung des Allgemeinzustands standen dabei im Vordergrund. Dementsprechend wünschte auch mehr als die Hälfte der AAV-Patienten keine Reduktion der GC-Startdosis als Therapiestrategie. Insgesamt stand nur eine Minderheit der AAV-Patienten den GC-sparenden Therapieregimen ablehnend entgegen.

In der Bewertung der Wichtigkeit von GC-assoziierten Nebenwirkungen in unserer Kohorte von AAV-Patienten waren Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Osteoporose führend. In einer Studie von van der Goes et al. (2010a, S. 1018) wurde eine ähnliche Befragung sowohl von Patienten mit rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen als auch von Rheumatologen abgegeben. In der Bewertung der Patienten waren, analog zur Bewertung unserer AAV-Patienten, sowohl Osteoporose als auch kardiovaskuläre Erkrankungen unter den drei höchstbewerteten GC-assoziierten Nebenwirkungen. Auch Niereninsuffizienz war in der Untersuchung von van der Goes et al. von Patienten als sehr besorgniserregend eingestuft worden und von Rheumatologen als eher nicht besorgniserregend. Infektionen waren von Patienten hingegen als eher weniger besorgniserregend eingestuft worden. Sowohl die Rheumatologen der Studie von van der Goes et al. (2010a, S. 1018) als auch die AAV-Patienten unserer Untersuchung stuften die GC-assoziierte Komplikation Infektionen als sehr

wichtig ein. Als eher unwichtig wurden von Patienten in beiden Studien übereinstimmend Steroidakne und Dyslipidämie bewertet, während die Dyslipidämie unter Rheumatologen zu den wichtigeren GC-assozierten Komplikationen zählte.

Somit zeigte unsere Analyse ein ähnliches Bild zur Untersuchung von van der Goes et al., wobei einige Unterschiede in der Bewertung von GC-assozierten Nebenwirkungen im Vergleich von Patienten und Rheumatologen aufgezeigt werden konnten. Diese begründen sich vor allem in der klinischen Erfahrung und Kenntnissen zu Epidemiologie der Rheumatologen im Vergleich zu Patienten (van der Goes et al., 2010a, S. 1018), wodurch schwerwiegende GC-assozierte Komplikationen aufgrund ihrer niedrigen Inzidenz als weniger wichtig eingestuft wurden.

Limitationen und Stärken der Studie

Unsere Studie weist nennenswerte Limitationen auf. Die Patienten für unsere Studie wurden nur an einem Zentrum rekrutiert. In der Auswahl der Kontrollpatienten besteht die Möglichkeit einer Verzerrung mit Überrepräsentation von Patienten mit kardiologischen Behandlungsindikationen. Die Daten wurden in der Routineversorgung akquiriert. Es erfolgte eine teilweise retrospektive Datenerhebung aus medizinischen Unterlagen. Diese betrifft vor allem die totale kumulative GC-Dosis und den GTI-CWS, welche von Erstdiagnose bis t2 berechnet wurden. Durch die lange Zeitspanne könnten Informationen verloren gegangen sein. Die AAV-Gruppe ist heterogen und besteht nur zu 21% aus Patienten mit aktiver Erkrankung, was die Aussagekraft bezüglich dieser Gruppe einschränkt und die Dominanz von chronischen GC-assozierten Nebenwirkungen sowie die niedrige Infektionsrate erklären könnte. Es erfolgte kein aktives Screening nach GC-assozierten Komplikationen und Folgeerkrankungen. Es wurden von Patienten berichtete oder etablierte Diagnosen erfasst, welche (möglicherweise) in Zusammenhang mit GC-Toxizität stehen.

Unsere Studie hatte zudem auch nennenswerte Stärken. Für den Untersuchungszeitraum von t1 bis t2 besteht durch die prospektive Erfassung und die eigene Untersuchung der Patienten eine gute Datenlage. Aufgrund des kurzen Zeitraums der Datenerfassung kann nicht von relevanten Datenverlusten ausgegangen werden. Demensprechend sind vor allem die aktuelle GC-Dosis und der GTI-AIS besonders gut reproduzierbare Parameter unserer Arbeit. Bezogen auf die niedrige Prävalenz der AAV konnten wir eine große Gruppe an Patienten für die Studie rekrutieren. Die Studie untersucht sowohl die Unterschiede von AAV-Patienten zu Kontrollpatienten als auch interne Subgruppenanalysen der AAV-Gruppe. Die Berechnung einer GC-Schwellendosis wurde unseres Wissens bis dato noch nicht veröffentlicht.

Schlussfolgerung

AAV-Patienten haben durch hohe Krankheitsaktivität und häufige Rezidive eine sehr hohe Exposition gegenüber GC. Unsere Daten zeigen, dass nahezu alle AAV-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen erfahren. Zudem belegen unsere Daten die Dosisabhängigkeit von GC-assoziierten Nebenwirkungen und unterstützen die dringlichen Bestrebungen, neue GC-sparende Therapiemöglichkeiten für den Einsatz bei AAV zu entwickeln, um die Zeit der GC-Exposition und die totale kumulative GC-Dosis zu senken.

Der GTI 2.0 ist dabei ein geeignetes Werkzeug, um die GC-Toxizität im Verlauf der Therapie zu überwachen. Aktuell ist dieser nur für den Gebrauch in Studien angedacht. Unsere Daten zeigen, dass auch eine routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag möglich ist.

Im Monitoring von GC-assoziierten Nebenwirkungen bei AAV-Patienten müssen gruppenspezifische Aspekte berücksichtigt werden. Besonders bei AAV-Patienten in aktiver Erkrankung sind akute GC-assoziierte Komplikationen häufig. Auch neuropsychiatrische Symptome sollten aufgrund der hohen Prävalenz regelmäßig abgeklärt werden. Wie unsere GC-Schwellendosis für das

Auftreten von GC-Toxizität zeigt, sollten auch AAV-Patienten mit aktuell niedriger täglicher GC-Dosis im Bereich von 5mg/d Prednisolon-Äquivalent weiterhin ein Monitoring für GC-assoziierte Folgeerkrankungen erhalten. Für ältere AAV-Patienten besteht insgesamt ein höheres Risiko für GC-assoziierte Komplikationen, weshalb für diese Patientengruppe die Abwägung zwischen Nutzen und Risiko der GC-Therapie und das Monitoring von GC-assoziierten Nebenwirkungen besonders sorgsam erfolgen sollte. Besonders bei weiblichen AAV-Patienten sollte die mögliche Reduktion der Knochendichte beachtet und frühzeitig therapiert werden.

AAV-Patienten sind insgesamt gut über GC-assoziierte Nebenwirkungen informiert. Dementsprechend erscheint es sinnvoll, im Monitoring der GC-assoziierten Komplikationen auch die Erfahrungen der Patienten zu berücksichtigen. Grundsätzlich sind viele Patienten, aufgrund der Effektivität der Therapie, den GC gegenüber auch positiv eingestellt. Einige Patienten stehen GC-sparenden Therapieregimen auch kritisch gegenüber. Dies erfordert zusätzliche Aufklärung bezüglich der Risiken einer Langzeittherapie mit GC und des Einsatzes von Basismedikamenten zur Einsparung von GC.

5 Zusammenfassung

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV), welche die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) umfassen, sind seltene und schwere systemische Autoimmunerkrankungen. Trotz des Einsatzes von modernen immunsuppressiven Therapien spielen Glukokortikoide (GC) weiterhin eine entscheidende Rolle in der Therapie der AAV. Durch schwere Krankheitsverläufe und die hohe Rezidivrate erhalten Patienten mit AAV im Verlauf ihrer Erkrankung eine hohe kumulative GC-Dosis, was theoretisch ein hohes Risiko für GC-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen birgt. Da eine systematische Erfassung von GC-assoziierten Nebenwirkungen bei Patienten mit AAV bis dato kaum erfolgt ist, sollte unsere Studie sowohl die Prävalenz von GC-assoziierten

Nebenwirkungen als auch die Perspektive von Patienten mit AAV zur Therapie mit Glukokortikoiden untersuchen.

In diese monozentrische Studie wurden Patienten mit neu diagnostizierter und prävalenter AAV eingeschlossen. Die Daten wurden zum einen aus den elektronischen Patientenakten und zum anderen im persönlichen Interview und mit einer körperlichen Untersuchung der Patienten gewonnen und beinhalteten unter anderem die Krankheitsaktivität, Organmanifestationen, die GC-Dosis und AAV-Rezidive. Als neues und standardisiertes Messinstrument für GC-Toxizität wurde der Glucocorticoid Toxicity Index 2.0 (GTI 2.0) angewandt. Die Daten wurden prospektiv an zwei Zeitpunkten (t1 und t2) im Abstand von 6 Monaten erhoben. Die Patientenperspektive wurde zum einen im persönlichen Interview und zum anderen in Fragebögen erhoben. Eine Kohorte von stationären Patienten, welche noch nie eine systemische GC-Therapie erhalten hatten, diente als Kontrollgruppe.

Die Studie beinhaltete 138 Patienten mit AAV und 68 Kontrollpatienten. In der Gruppe der AAV-Patienten zeigte sich eine hohe Prävalenz von GC-assoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen. Die Prävalenz von chronischen GC-assoziierten Erkrankungen und Ereignissen war in der AAV-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung zeigten eine hohe GC-Exposition zwischen t1 und t2, eine hohe Prävalenz von akuten GC-assoziierten Komplikationen und auch eine hohe aktuelle GC-Toxizität im GTI 2.0. Ältere AAV-Patienten waren häufiger von GC-assoziierten Komplikationen betroffen als jüngere. Bei Frauen konnte eine höhere Rate an Osteoporose festgestellt werden als bei Männern. GC-Exposition und GC-Toxizität zeigten einen signifikanten Zusammenhang. Die Berechnung einer GC-Schwellendosis, welche das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der GC-Toxizität sehr wahrscheinlich macht, ergab eine Dosis von 935mg Prednisolon-Äquivalent. In der Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität schnitten AAV-Patienten schlechter ab als Kontrollpatienten. Eine höhere Krankheitsaktivität wirkte sich negativ auf die Lebensqualität von AAV-Patienten aus. Die Auswertung der Patientenperspektive zeigte ein gespaltenes Bild. Sowohl negative als auch positive Aspekte der GC-Therapie wurden von AAV-Patienten häufig berichtet.

Die Studie analysierte die Prävalenz von GC-Toxizität in einer großen Kohorte von AAV-Patienten unter Berücksichtigung der Patientenperspektive. Die Prävalenz von GC-assoziierten Nebenwirkungen war in dieser Studie etwas höher als in vergleichbaren Voruntersuchungen. AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung und aktuell hoher GC-Exposition haben ein erhöhtes Risiko für akute GC-assoziierte Komplikationen, während AAV-Patienten in Remission mit längerer Exposition gegenüber GC ein erhöhtes Risiko für chronische GC-assoziierte Folgeerkrankungen aufweisen. In der AAV-Gruppe überwogen vor allem chronische GC-assoziierte Folgeerkrankungen, was sich auf den großen Anteil von AAV-Patienten in Remission zurückführen lässt. Die Infektionsrate war in dieser Studie niedriger als in vergleichbaren Voruntersuchungen und wurde mutmaßlich durch den konsequenten Einsatz infektionsprophylaktischer Maßnahmen beeinflusst. Die Annahme der Dosisabhängigkeit von GC-Toxizität konnte in dieser Studie bestätigt werden. Die Berechnung der GC-Schwellendosis zeigt, dass auch eine niedrig dosierte GC-Therapie von knapp über 5mg/d Prednisolon-Äquivalent das Risiko des Auftretens von GC-Toxizität birgt. Die in Voruntersuchungen berichtete erhöhte Vulnerabilität von älteren Patienten konnte in dieser Studie bestätigt werden.

Unsere Daten zu GC-assoziierten Nebenwirkungen bei AAV-Patienten unterstützen die Bestrebungen, neue GC-sparende Therapiemodelle zu entwickeln. Der GTI 2.0 ist dabei ein geeignetes Messinstrument, um die GC-Toxizität im Verlauf zu überwachen. Beim Monitoring von GC-assoziierten Nebenwirkungen sollten gruppenspezifische Aspekte berücksichtigt werden. Da AAV-Patienten insgesamt gut über GC-assoziierte Nebenwirkungen informiert sind, sollten die Erfahrungen der Patienten im Monitoring der GC-Therapie berücksichtigt werden.

6 Literaturverzeichnis

Ahn JK, Hwang J-W, Lee J, Jeon CH, Cha H-S, Koh E-M. (2012) Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatology Int* 32: 2979–2986.

Alam DS, Seth R, Sindwani R, Woodson EA, Rajasekaran K. (2012) Upper airway manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cleve Clin J Med* 79: 16-21.

Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. (2017) Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. *Adv Anat Pathol* 24: 226–234.

Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. (1996) Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67: 588–597.

Bridgewater S, Ndosi M, Dawson J, Richards P, Silverthorne C, Dures E, Goodman SM, Hill C, Mackie SL, Robson JC. (2024) Validation of a new glucocorticoid-specific Patient-Reported Outcome Questionnaire (the Steroid PRO). *Ann Rheum Dis* 83: 394–400.

Chung SA, Seo P. (2010) Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am* 36: 545–558.

Churg J, Strauss L. (1951) Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol* 27: 277–301.

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Villiard J-F, Maurier F, Jouneau S, Bienvenu B, Puèchal X, Aumaître O, Le Guenno G, Le Quellec A, Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Donogué B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P, Aouba A, Mouthon L, Guillevin L. (2013) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort. *Arthritis Rheum* 65: 270–281.

Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JWJ, Freeman A, George V, Kovac SH, Spettell CM, Saag KG. (2006) Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res* 55: 420–426.

Delestre F, Charles P, Karras A, Pagnoux C, Néel A, Cohen P, Aumaître O, Faguer S, Gobert P, Maurier F, Samson M, Godmer P, Bonnotte B, Cottin V, Hanrotel-Saliou C, Le Gallou T, Carron P-L, Desmurs-Clavel H, Direz G, Jourde-Chiche N, Lifermann F, Martin-Silva N, Pugnet G, Quéménéur T, Matignon M, Benhamou Y, Daugas E, Lazaro E, Limal N, Ducret M, Huart A, Viallard J-F, Hachulla E, Perrodeau E, Puechal X, Guillevin L, Porcher R, Terrier B. (2024) Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis* 83: 233–241.

Dixon WG, Suissa S, Hudson M. (2011) The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther* 13: 1–14.

Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWJ, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, Caeyers N, Cutolo M, Halliday S, Da Silva JAP, Kirwan JR, Ray D, Rovinsky J,

- Severijns G, Westhovens R, Bijlsma JWW. (2013) EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 72: 1905–1913.
- 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.
- Flossmann O. (2015) Risks of treatments and long-term outcomes of systemic ANCA-associated vasculitis. *Presse Med* 44: e251-7.
- Flossmann O, Berden A, Groot K de, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne DRW, Luqmani RA, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K. (2011) Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 70: 488–494.
- Floyd L, Morris A, Joshi M, Dhaygude A. (2021) Glucocorticoid Therapy in ANCA Vasculitis: Using the Glucocorticoid Toxicity Index as an Outcome Measure. *Kidney360* 2: 1002–1010.
- Furata S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasawa K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K, Hiromura K, Kagami S-I, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda K, Nakajima H. (2021a) Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-associated vasculitis. *JAMA* 325: 2178–2187.
- Furata S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasawa K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K, Hiromura K, Kagami S-I, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda K, Nakajima H. (2021b) Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis - A Randomised Clinical Trial. *JAMA* 325: 2178–2187.
- Gevaert P, Han JK, Smith SG, Sousa AR, Howarth PH, Yancey SW, Chan R, Bachert C. (2022) The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 12: 1413–1423.
- Grant SCD, Levy RD, Venning MC, Ward C, Brooks NH. (1994) Wegener's granulomatosis and the heart. *Br Heart J* 71: 82–86.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA. (2022) 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 81: 309–314.
- Groot K de, Aries PM, Haubitz M, Hellmich B, Lamprecht P, Thiel J. (2020) Anti-B-Zell-Antikörpertherapie zur Remissionserhaltung bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis. *Dtsch Med Wochenschr* 145: 40–46.

- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B. (1999) Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42: 421–430.
- Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Giaeske G, Pientka L, Felsenberg D. (2006) Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 103: 2542–2548.
- Hellmich B. (2019) ANCA-assoziierte Vaskulitiden: State of the Art. *Z Rheumatol* 78: 518–528.
- Hellmich B, Lamprecht P, Spearpoint P, Götte D, Deichmann A, Buchholz I, Schönermarck MP, Rutherford P. (2021) New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. *Rheumatology* 60: 4868–4873.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne DRW. (2024) EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 83: 30–47.
- Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. (2008) Stable incidence of systemic vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105: 355–361.
- Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA. (2010) Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res* 62: 1639–1645.
- Holle JU, Gross WL. (2011a) Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 23: 7–11.
- Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E. (2011b) Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 63: 257–266.
- Holle JU, Kubacki T, Aries PM, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C, Lamprecht P, Schirmer JH, Schreiber A, Berlit P, Bley TA, Blödt S, Decker L, Groot K de, Engel S, Jordans I, Frye B, Haubitz M, Holl-Ulrich K, Kötter I, Laudien M, Milger-Kneidinger K, Muche-Borowski C, Müller-Ladner U, Neß T, Nölle B, Reinhold-Keller E, Ruffer N, Scheuermann K, Venhoff N, Vietinghoff S von, Wiech T, Zänker M, Moosig F. (2024) S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden Version 1.1. *AWMF online*: 1–110.
- Holle JU, Voigt C, Both M, Holl-Ulrich K, Nölle B, Laudien M, Moosig F, Gross WL. (2013) Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology* 52: 875–882.

Horacek M, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, Churzidse S, Moebus S, Jöckel K-H, Erbel R. (2012) Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der westdeutschen Bevölkerung. *Herz* 37: 721–727.

Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. (2021) Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 384: 599–609.

Jayne DRW, Terrier B, Hellmich B, Khoury P, Baylis L, Bentley JH, Steinfeld J, Yancey SW, Kwon N, Wechsler ME, Akuthota P. (2024) Mepolizumab has clinical benefits including oral corticosteroid sparing irrespective of baseline EGPA characteristics. *ERJ Open Res* 10: 1–12.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DRW, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65: 1–11.

Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani RA, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh M, Westman K, Jayne DRW. (2015) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 74: 1178–1182.

Kaag D. (2018) Häufig gestellte Fragen zum rationalen Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren. *Krankenhauspharmazie* 39: 527–533.

Kallenberg CGM. (2010) Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 12: 399–405.

Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K de, Puechal X, Tervaert JWC, Segelmark M, Guillevin L, Jayne DRW. (2017) Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 76: 1662–1668.

Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C, Cohen P, Daugas E, Mouthon L, Miossec P, Cordier J-F, Guillevin L. (2012) Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol* 30: 77–82.

Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DGI. (2003) Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 49: 826–837.

Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, Smith RM, Jayne DRW. (2018) Trimethoprim–sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 77: 1440–1447.

Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, Kim KH, Lee JH, Kim H, Hwang M, Jung SW, Lee C, Lee H, Sung H, Lee D, Hwang J, Kim S, Hwang I, Kim DY, Kim HJ, Cho G, Cho Y, Kim D, Choi Y, Park J, Park J, Tizaoui K, Li H, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Gauckler P, Shin JI. (2020) Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci* 21: 1–27.

- Lamprecht P, Kerstein A, Klapa S, Schinke S, Karsten CM, Yu X, Ehlers M, Eppelen JT, Holl-Ulrich K, Wiech T, Kalies K, Lange T, Laudien M, Laskay T, Gemoll T, Schumacher U, Ullrich S, Busch H, Ibrahim S, Fischer N, Hasselbacher K, Pries R, Petersen F, Weppner G, Manz R, Humrich JY, Nieberding R, Riemekasten G, Müller A. (2018) Pathogenetic and Clinical Aspects of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitides. *Front Immunol* 9: 1–10.
- Liang Y, Zeng FAP, Sheriff T, Wilson A, Bilgic A, Feng G, Stone JH, Murrell DF. (2022) Evaluation of the toxicity of glucocorticoids in patients with autoimmune blistering disease using the Glucocorticoid Toxicity Index: A cohort study. *JAAD Int* 6: 68–76.
- Maunz A, Jacoby J, Henes J, Robson JC, Hellmich B, Löffler C. (2024) Association of the AAV-PRO questionnaire with established outcome measures in AAV. *Rheumatology* 63: 174–180.
- McClure ME, Jones RB. (2019) Treatment of Relapses in ANCA-Associated Vasculitis. *CJASN* 14: 967–969.
- McDowell PJ, Stone JH, Heaney LG. (2021) The Role of Quantification of Glucocorticoid-associated Toxicity in Severe Asthma. *J Cell Immunol* 3: 31–35.
- McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y, Honeyford K, Dunn L, Logan RJ, McGarvey LPA, Butler CA, Heaney LG. (2022) Glucocorticoid toxicity reduction with mepolizumab using the Glucocorticoid Toxicity Index. *Eur respir J* 59: 1–12.
- McGovern D, Williams SP, Parsons K, Farrah TE, Gallacher PJ, Miller-Hodges E, Kluth DC, Hunter RW, Dhaun N. (2020) Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 59: 1076–1083.
- McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V, Smith KGC. (2014) The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Semin Immunopathol* 36: 461–478.
- Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, Buttgerit F, Choi HK, DiCaire J-F, Gelfand JM, Heaney LG, Lightstone L, Lu N, Murrell DF, Petri M, Rosenbaum JT, Saag KG, Urowitz MB, Winthrob KL, Stone JH. (2017) Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 76: 543–546.
- Mohammad AJ. (2020) An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 59: 42-50.
- Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, Matthis C, Metzler C, Nölle B, Richardt G, Gross WL. (2013) A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 72: 1011–1017.
- Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones RB, Lanyon P, Muir A, Scott DGI, Young L, Luqmani RA. (2009) Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 68: 1827–1832.

Ormerod AS, Cook MC. (2008) Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J* 38: 816–823.

Palmowski A, Schmajuk G, Yazdany J, Katz P, Li J, Stovall R, Kersey E, Nielsen SM, Christensen R, Bliddal H, Boyadzhieva Z, Schneider U, Alexander T, Muche B, Hermann S, Wiebe E, Buttgerit F. (2024) Proton Pump Inhibitor Use and Bone Health in Patients With Rheumatic Diseases: A Cross-Sectional Study. *Mayo Clinic Proceedings* 99: 1046–1057.

Robson JC, Dawson J, Cronholm PF, Ashdown S, Easley E, Kellom KS, Gebhart D, Lanier G, Milman N, Peck J, Luqmani RA, Shea JA, Tomasson G, Merkel PA. (2018a) Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatol Int* 38: 675–682.

Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom KS, Ashdown S, Easley E, Gebhart D, Lanier G, Mills J, Peck J, Luqmani RA, Shea JA, Tomasson G, Merkel PA. (2018b) Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis* 77: 1158–1165.

Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA. (2022) 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 81: 315–320.

Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, Hruskova Z, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Åkesson A, Westman K. (2023) Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 38: 1655–1665.

Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng Y-S, Löffler C. (2024) Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 10: e003956.

Schirmer JH, Aries PM, Groot K de, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, Kötter I, Lamprecht P, Müller-Ladner U, Reinhold-Keller E, Specker C, Zänker M, Moosig F. (2017) S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 76: 77–104.

Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne DRW, Monti S, Luqmani RA, Tomasson G. (2023) Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1 - treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open* 9: e003082.

Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA. (2023) Rituximab versus azathioprine for maintenance of

remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 82: 937–944.

Stone JH, McDowell PJ, Jayne DRW, Merkel PA, Robson JC, Patel NJ, Zhang Y, Yue H, Bekker P, Heaney LG. (2022) The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. *Semin Arthritis Rheum* 55: 1–8.

Strehl C, Bijlsma JWJ, Wit M de, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, Dasgupta B, Dixon WG, Geenen R, Huizinga TWJ, Kent A, Ladefoged de Thurah A, Listing J, Mariette X, Ray DW, Scherer HU, Seror R, Spies CM, Tarp S, Wiek D, Winthrob KL, Buttgerit F. (2016) Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 75: 952–957.

Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, Judge A, Hutchings A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA. (2022) 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 81: 321–326.

Thickett DR, Richter AG, Nathani N, Perkins GD, Harper L. (2006) Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology* 45: 261–268.

van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MAM, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JAP, Guillevin L, Holland M, Kirwan JR, Rovensky J, Saag KG, Severijns G, Webber S, Westhovens R, Bijlsma JWJ. (2010a) Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 69: 1015–1021.

van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MAM, Buttgerit F, Caeyers N, Cutolo M, Da Silva JAP, Guillevin L, Kirwan JR, Rovensky J, Severijns G, Webber S, Westhovens R, Bijlsma JWJ. (2010b) Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 69: 1913–1919.

Walsh M, Merkel PA, Mahr AD, Jayne DRW. (2010) The effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res* 62: 1166–1173.

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puèchal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Flossmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, Zoysa JR de, Szczeklik W, Flores-Suárez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW. (2020) Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 382: 622–631.

- Ware JE, Sherbourne CD. (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30: 473–483.
- Watts RA, Mahr AD, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. (2015) Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 30: 14–22.
- Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, Jayne DRW, Tian X, Baylis L, Roufosse F. (2023) Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 151: 1415–1428.
- Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, Jackson DJ, Roufosse F, Sjö LB, Fan Y, Jison M, McCrae C, Necander S, Shavit A, Walton C, Merkel PA. (2024) Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 390: 911–921.
- Wegener F. (1987) On generalised septic vessel diseases. *Thorax* 42: 918–919.
- Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, Tuckwell K, Musselman D, Klearman M, Napalkov P, Jick SS, Stone JH, Meier CR. (2017) Incidence of outcomes potentially associated with corticosteroid therapy in patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 46: 650–656.
- Yates M, Watts RA. (2017) ANCA-associated vasculitis. *J Clin Med* 17: 60–64.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr AD, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalcindag N, Jayne DRW, Mukhtyar CB. (2016) EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 75: 1583–1594.
- Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. (1997) Measuring Fatigue and Other Anemia-Related Symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System. *J Pain Symptom Manage* 13: 63–74.
- Zeng R, Ma Y, Zhang L, Luo D, Jiang R, Wu H, Zhou Z, Yang Q, Li J, Leung FW, Duan C, Sha W, Chen H. (2024) Associations of proton pump inhibitors with susceptibility to influenza, pneumonia, and COVID-19: Evidence from a large population-based cohort study. *eLife* 13: RP94973.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medius Klinik Kirchheim unter Betreuung von Prof. Dr. Bernhard Hellmich und Prof. Dr. Jörg Henes (Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Tübingen) durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Bernhard Hellmich.

Die Datenerhebung in Form einer Analyse der elektronischen Patientenakten, eines persönlichen Interviews mit den Patienten und einer körperlichen Untersuchung sowie der Auswertung diverser Fragebögen wurde nach Anleitung durch Prof. Dr. Bernhard Hellmich und PD Dr. Christian Löffler von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. You-Shan Feng vom Institut für Biometrie und nach Anleitung von PD Dr. Christian Löffler durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Aus der Dissertation ist eine Veröffentlichung mit folgenden Anteilen der Co-Autoren hervorgegangen:

Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng Y-S, Löffler C. (2024) Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 10: e003956.

cand. med. Paul Janis Scherbacher: Projektplanung, Datenerfassung, Erstellung des Manuskripts, statistische Analysen.

Prof. Dr. Bernhard Hellmich: Projektplanung, Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts.

Dr. You-Shan Feng: statistische Analysen, Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts.

PD Dr. Christian Löffler: Datenerfassung, Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts, statistische Analysen, Bürge.

8 Liste der Veröffentlichungen

Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng Y-S, Löffler C. (2024) Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 10: e003956.

9 Appendix

9.1 Anlage 1: Anleitung für die Bewertung des Glucocorticoid Toxicity Index 2.0 (GTI 2.0)

1. Body Mass Index (BMI)

- a. Starke Verbesserung des BMI
 - Abnahme in Richtung des Normalbereichs um 5 oder mehr BMI-Einheiten [Normalbereich = 18,5–24,9 kg/m²]
- b. Verbesserung des BMI
 - Abnahme in Richtung des Normalbereichs um mehr als 2, aber weniger als 5 BMI-Einheiten
- c. Keine signifikante Veränderung
 - BMI bleibt innerhalb von ± 2 BMI-Einheiten im Vergleich zum Ausgangswert
ODER
 - BMI bleibt innerhalb des Normalbereichs
- d. Mäßiger Anstieg des BMI
 - Anstieg um mehr als 2, aber weniger als 5 BMI-Einheiten auf über der oberen Grenze des normalen BMI [24,9 kg/m²]
- e. Starker Anstieg des BMI
 - Anstieg um mindestens 5 BMI-Einheiten über den normalen BMI [24,9 kg/m²]

2. Glukosetoleranz

- a. Verbesserung der Glukosetoleranz:
 - Rückgang des HbA1c-Wertes um >10% gegenüber dem Ausgangswert ohne Erhöhung der Medikation
UND/ODER
 - Verringerung der Medikation ohne Anstieg des HbA1c-Wertes um >10% oder HbA1c <5,7%
- b. Keine signifikante Veränderung der Glukosetoleranz:
 - HbA1c innerhalb von 10% des Ausgangswertes oder HbA1c <5,7% ohne Änderung der Medikation
ODER
 - HbA1c stieg auf >10% des Ausgangswertes mit einer Verringerung der Medikation
ODER
 - HbA1c sank um >10% des Ausgangswertes mit einer Erhöhung der Medikation
- c. Verschlechterung der Glukosetoleranz oder des Medikamentenstatus:
 - HbA1c >5,7% und Anstieg auf >10% des Ausgangswertes ohne Änderung der Medikation
ODER
 - Erhöhung der Diabetikermedikation mit <10%igem Anstieg des HbA1c
- d. Verschlechterung der Glukosetoleranz trotz verstärkter Behandlung:
 - HbA1c >5,7% UND Anstieg auf >10% des Ausgangswertes UND Erhöhung der Diabetikermedikation

3. Blutdruck

a. Verbesserung des Blutdrucks:

- Senkung des Blutdrucks um $>10\%$ des Ausgangswertes ohne Erhöhung der Medikation, es sei denn, der systolische Ausgangswert ist $\leq 120\text{mmHg}$ und der diastolische Blutdruck $\leq 85\text{mmHg}$
UND/ODER
- Verringerung der Medikation ohne Erhöhung des Blutdrucks um $>10\%$, es sei denn, der systolische Ausgangswert ist $\leq 120\text{mmHg}$ und der diastolische Blutdruck $\leq 85\text{mmHg}$

b. Keine signifikante Änderung des Blutdrucks:

- Blutdruck innerhalb von 10% des Ausgangswertes oder systolischer Blutdruck $\leq 120\text{mmHg}$ und diastolischer Blutdruck $\leq 85\text{mmHg}$ UND keine Änderung der Medikation
ODER
- Anstieg des systolischen oder diastolischen Blutdrucks um mehr als 10% bei gleichzeitiger Verringerung der Medikation
ODER
- Verbesserung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks um $>10\%$ mit einer Erhöhung der Medikation

c. Verschlimmerung des Bluthochdrucks:

- Anstieg des Blutdrucks um $>10\%$, so dass der systolische Blutdruck 120mmHg oder der diastolische Blutdruck 85mmHg übersteigt, ohne dass eine Änderung der Medikation erfolgt
ODER
- Erhöhung der blutdrucksenkenden Medikation bei gleichbleibendem oder nicht wesentlich verändertem systolischem und diastolischem Blutdruck

d. Verschlimmerung des Bluthochdrucks trotz Behandlung:

- Anstieg des Blutdrucks um $>10\%$, so dass der systolische Blutdruck 120mmHg oder der diastolische Blutdruck 85mmHg übersteigt UND eine Erhöhung der Medikation

4. Lipidstoffwechsel

a. Verbesserung der Lipidwerte:

- Abnahme der LDL-Konzentration um $>10\%$ gegenüber dem Ausgangswert in Richtung des Zielbereichs ohne Erhöhung der Medikation
UND/ODER
- Verringerung der Medikation ohne Anstieg der LDL-Konzentration um $>10\%$ oder LDL bleibt im Zielbereich

b. Keine signifikante Veränderung des LDL:

- LDL innerhalb von 10% des Ausgangswertes oder innerhalb des Zielbereichs des Patienten UND keine Änderung der Medikation
ODER
- Anstieg des LDL-Wertes um $>10\%$ bei gleichzeitiger Verringerung der Medikation
ODER

- Verbesserung des LDL-Wertes um >10% mit einer Erhöhung der Medikation
- c. Verschlechterung des LDL-Wertes oder des Medikamentenstatus:
 - Anstieg des LDL-Wertes um >10% auf Werte über dem Zielbereich ohne Änderung der Medikation
ODER
 - Erhöhung der Medikation mit <10%iger Veränderung des LDL
- d. Verschlechterung des LDL-Wertes trotz Behandlung:
 - Anstieg des LDL-Wertes um >10% UND Erhöhung der Medikation

5. Knochendichte

- a. Verbesserung
 - Anstieg der Knochendichte um $\geq 0,5$ (T-Score)
- b. Keine signifikante Veränderung
 - Veränderung im T-Score $< \pm 0,5$
- c. Verschlechterung
 - Abnahme der Knochendichte um $\geq 0,5$ (T-Score)

6. Glukokortikoid-induzierte Myopathie

- a. Keine Steroidmyopathie
- b. Leichte Steroidmyopathie (Schwäche OHNE funktionelle Einschränkung)
- c. Mäßige Steroidmyopathie (Schwäche MIT funktioneller Einschränkung)

Definitionen der Glukokortikoid-induzierten Myopathie

Glukokortikoid-induzierte Myopathie ist definiert als leichte symmetrische Schwäche der proximalen Muskeln und/oder der Nackenbeuger, die mit einer Steroidtherapie einhergeht und NICHT auf eine andere offensichtliche Ursache zurückzuführen ist. Die Muskelenzyme liegen in der Regel im Normbereich.

Leichte und mittelschwere Myopathien werden durch eine Muskelstärke von 4 auf der Standardbewertungsskala des Medical Research Council definiert. Eine 4 bedeutet, dass die Muskeln schwächer sind als normal, aber stärker als die Schwerkraft gegen einen Widerstand.

„Mild“ ist eine leichte Schwäche (Grad 4), die den Patienten NICHT funktionell einschränkt.

„Mäßig“ ist eine leichte Schwäche (Grad 4), die den Patienten funktionell so stark einschränkt, dass er in seinen normalen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt ist.

Beachten Sie, dass eine Person eine Muskelschwäche haben kann, die mit einer Glukokortikoid-induzierten Myopathie vereinbar ist, die bei einer körperlichen Untersuchung nachweisbar ist, aber möglicherweise nicht bewusst ist oder eine entsprechende Funktionseinschränkung aufweist - dies würde als leicht eingestuft.

7. Haut

- a. Keine Hauttoxizität
- b. Leichte Hauttoxizität
 - Akneiformer Ausschlag Grad 1–2
 - Leichte Blutergüsse Grad 1

- Hirsutismus Grad 1
- Atrophie/Striae Grad 1
- Erosionen/Risse/Ulzerationen Grad 1

c. Mäßige Hauttoxizität

- Akneiformer Ausschlag Grad 3 oder höher
- Leichte Blutergüsse Grad 2
- Hirsutismus Grad 2
- Atrophie/Striae Grad 2 oder höher
- Erosionen/Risse/Ulzerationen Grad 2 oder höher

Definitionen der Hauttoxizität

Akneiformer Ausschlag:

- Grad 1 – Papeln und/oder Pusteln, die <10% der Körperoberfläche bedecken und mit Symptomen wie Juckreiz oder Druckempfindlichkeit verbunden sein können oder nicht
- Grad 2 – Papeln und/oder Pusteln, die 10–30% der Körperoberfläche bedecken und mit Symptomen wie Juckreiz oder Druckempfindlichkeit verbunden sein können ODER mit psychosozialen Auswirkungen verbunden sind ODER instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken
- Grad 3 – Papeln und/oder Pusteln, die mehr als 30% der Körperoberfläche bedecken und mit Symptomen wie Juckreiz oder Druckempfindlichkeit einhergehen können ODER Einschränkung der selbständigen Lebensführung ODER lokale Superinfektion mit oraler Antibiotikabehandlung
- Grad 4 – Papeln und/oder Pusteln, die einen beliebigen Prozentsatz der Körperoberfläche bedecken, die mit Symptomen wie Juckreiz oder Druckempfindlichkeit einhergehen können und mit einer ausgedehnten Superinfektion verbunden sind, bei der IV-Antibiotika angezeigt sind ODER lebensbedrohliche Folgen

Leichte Blutergüsse:

- Grad 1 – Lokalisiert oder in einem abhängigen Bereich
- Grad 2 – Generalisiert

Hirsutismus (Zunahme der Länge, Dicke oder Dichte der Haare in einer männlichen Verteilung bei Frauen):

- Grad 1 – Hirsutismus, den die Patientin durch regelmäßiges Rasieren, Bleichen oder Entfernen der Haare kaschieren kann
- Grad 2 – Hirsutismus, der eine tägliche Rasur oder konsequente destruktive Haarentfernung zur Tarnung erfordert ODER mit psychosozialen Auswirkungen verbunden ist

Atrophie/Striae:

- Grad 1 – Bedeckung von <10% der Körperoberfläche ODER verbunden mit Teleangiektasien oder Veränderungen der Hautfarbe
- Grad 2 – Bedeckt 10–30% der Körperoberfläche ODER verbunden mit Striae oder dem Verlust von Adnexstrukturen
- Grad 3 – Bedeckt mehr als 30% der Körperoberfläche ODER geht mit Ulzerationen einher

Erosionen/Risse/Ulzerationen:

- Grad 1 – Kombinierte Fläche von Geschwüren <1cm ODER nicht blanchierbares Erythem der intakten Haut in Verbindung mit Wärme oder Erythem
- Grad 2 – Kombinierte Fläche von Geschwüren 1–2cm ODER partieller Hautverlust, der Haut oder subkutanes Fett betrifft
- Grad 3 – Kombinierte Fläche von Geschwüren >2cm ODER Verlust der gesamten Haut mit Schädigung oder Nekrose des Unterhautgewebes, die bis zu den Faszien reichen kann

8. Neuropsychiatrische Toxizität

a. Keine neuropsychiatrischen Symptome

b. Leichte neuropsychiatrische Symptome

- Schlaflosigkeit Grad 1
- Manie Grad 1
- Kognitive Beeinträchtigung Grad 1
- Depression Grad 1

c. Mäßige neuropsychiatrische Symptome

- Schlaflosigkeit Grad 2
- Manie Grad 2 oder höher
- Kognitive Beeinträchtigung Grad 2 oder höher
- Depression Grad 2 oder höher

Definitionen der neuropsychiatrischen Toxizität

Schlaflosigkeit (Unzufriedenheit mit der Schlafqualität und Schwierigkeiten, den Schlaf einzuleiten oder aufrechtzuerhalten, oder frühmorgendliches Erwachen):

- Grad 1: nicht mit funktioneller Beeinträchtigung verbunden
- Grad 2: verbunden mit funktioneller Beeinträchtigung

Manie:

- Grad 1: Leicht oder gelegentlich gehobene oder gereizte Stimmung und 0–1 leichte oder gelegentliche zusätzliche Symptome wie übersteigertes Selbstwertgefühl, vermindertes Schlafbedürfnis, erhöhte Gesprächigkeit, Gefühl, dass die Gedanken schneller als gewöhnlich sind, Ablenkbarkeit, erhöhte Aktivität oder Unruhe und impulsive Handlungen.
- Grad 2: Häufige oder mäßig erhöhte oder reizbare Stimmung und 2–3 leichte zusätzliche Symptome eines überhöhten Selbstwertgefühls, vermindertes Schlafbedürfnis, erhöhte Gesprächigkeit, das Gefühl, dass die Gedanken schneller als gewöhnlich sind, Ablenkbarkeit, erhöhte Aktivität oder Unruhe und impulsive Handlungen.
- Grad 3: Schwere oder ständig erhöhte oder gereizte Stimmung und 4 oder mehr zusätzliche Symptome wie übersteigertes Selbstwertgefühl, vermindertes Schlafbedürfnis, erhöhte Redseligkeit, das Gefühl, dass die Gedanken schneller als gewöhnlich sind, Ablenkbarkeit, erhöhte Aktivität oder Unruhe und impulsive Handlungen.

Kognitive Beeinträchtigung:

- Grad 1: Geringfügige kognitive Beschwerden, keine objektiven Befunde bei der Untersuchung des mentalen Status (d.h. für den Untersucher nicht erkennbar), die vor Beginn der Steroide nicht vorhanden waren
- Grad 2: Neue mäßige kognitive Defizite, die vor Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht vorhanden waren
- Grad 3: Offenes Delirium

Depression:

- Grad 1: Leichtes Niedergeschlagenheits- oder Depressionsgefühl und 0–2 leichte oder gelegentliche zusätzliche Symptome wie Interessenverlust, geringe Energie, Schuldgefühle, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Unruhe oder veränderter Appetit.
- Grad 2: Häufiges oder mäßiges Gefühl der Niedergeschlagenheit oder Depression und/oder 3–4 Symptome wie Interessenverlust, geringe Energie, Schuldgefühle, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Unruhe oder Appetitveränderung.
- Grad 3: Schwere ständige Niedergeschlagenheit oder Depression und/oder 5 oder mehr Symptome von Interessenverlust, Energiemangel, Schuldgefühlen, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Unruhe oder Appetitlosigkeit und/oder Selbstmordgedanken.

9. Infektionen

a. Keine signifikante Infektion

b. Spezifische Infektionen <Grad 3

c. komplizierter Herpes zoster und Infektionen Grad 3 oder höher

Definitionen von Infektionen

Keine signifikante Infektion:

- Keine spezifischen Infektionen oder schwere Infektionen, Grad 3 oder höher

Spezifische Infektionen:

- Orale oder vaginale Candidose oder Zoster-Infektionen ohne postherpetische Neuralgie oder Augenbeteiligung

Grad 3:

- Intravenöse antibiotische, antimykotische oder antivirale Behandlung oder Krankenhausaufenthalt angezeigt ODER radiologischer oder operativer Eingriff angezeigt ODER Herpes zoster kompliziert durch postherpetische Neuralgie oder Augenbeteiligung

Grad 4 oder 5:

- Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt ODER Tod durch Infektion

Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, Buttgerit F, Choi HK, DiCaire J-F, Gelfand JM, Heaney LG, Lightstone L, Lu N, Murrel DF, Petri M, Rosenbaum JT, Saag KG, Urowitz MB, Winthrob KL, Stone

JH. (2017) Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 76: 543–546.

9.2 Anlage 2: ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) Fragebogen

Symptome

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

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

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

Probleme im Alltag

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

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

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

Soziale und emotionale Auswirkungen

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

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

	Niemals	Selten	Manchmal	Oft	Immer
17. Ich war besorgt um mein Gewicht (Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme)					
18. Ich war verärgert oder frustriert, da ich meine Arbeit oder Alltagsaufgaben nicht ausüben konnte					

Soziale und emotionale Auswirkungen (Fortsetzung)

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

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

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

Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom KS, Ashdown S, Easley E, Gebhart D, Lanier G, Mills J, Peck J, Luqmani RA, Shea JA, Tomasson G, Merkel PA. (2018) Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis* 77: 1158-1165.

9.3 Anlage 3: Fragebogen zur Bedeutung von Therapiestrategien aus Patientenperspektive

*Kortison ist ein Überbegriff für Medikamente aus der Gruppe der sogenannten Glukokortikoide, z. B: Prednisolon, Prednison oder Dexamethason.

Kortison wird als ein Medikament der ersten Wahl zur Akutbehandlung einer entzündlich aktiven Vaskulitis eingesetzt. Da Kortison kurz-, mittel- oder langfristig zu Nebenwirkungen führen kann, sollten neue Therapieverfahren entwickelt werden, welche die Kortisonmenge verringern. Hierzu ist ihre Erfahrung als von einer Vaskulitis Betroffene/Betroffener wichtig, Bitte bewerten Sie, wie wichtig Ihnen folgende Wünsche für eine Behandlung mit Kortison sind, indem Sie **das für Sie zutreffende Kästchen** **× ankreuzen** (Bitte pro Zeile nur ein Kästchen ankreuzen).

Wünsche an eine Kortisontherapie	Sehr wichtig	Wichtig	Neutral	Weniger wichtig	Gar nicht wichtig
1. Kürzere Dauer der Kortison*-Therapie					
2. Geringe Startdosis des Kortisons*					
3. Schnellere Dosisreduktion des Kortisons*					
4. Ersatz des Kortisons*durch ein anderes Medikament					
5. Kortison*-freie Therapie					

9.4 Anlage 4: Fragebogen zur Bedeutung der Folgeschäden der Glukokortikoid-Therapie aus Patientenperspektive

*Kortison ist ein Überbegriff für Medikamente aus der Gruppe der sogenannten Glukokortikoide, z.B.: Prednisolon, Prednison oder Dexamethason.

Kortison wird als ein Medikament der ersten Wahl zur Akutbehandlung einer entzündlich aktiven Vaskulitis eingesetzt. Da Kortison kurz-, mittel- oder langfristig zu Nebenwirkungen führen kann, sollten neue Therapieverfahren entwickelt werden, welche die Kortisonmenge verringern. Hierzu ist ihre Erfahrung als von einer Vaskulitis Betroffene/Betroffener wichtig.

Anleitung: Bitte bewerten Sie, welche Bedeutung die folgenden Komplikationen der Kortison*-Therapie für Sie haben. Dazu **× kreuzen Sie bitte eine der Zahlen zwischen 1 und 10 an**. Dabei steht die **Zahl 1** für „am wenigstens wichtig“ und die **Zahl 10** für „besonders wichtig“.

1. Herzkreislaufferkrankungen

a. Störung der Blutfettwerte (Dyslipidämie)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Störung der Blutsalzverteilung (Kalium, Natrium)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

c. Wassereinlagerungen (Ödeme)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

d. Nierenfunktionsstörung

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

e. Herzinsuffizienz (Herzschwäche)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

f. Bluthochdruck

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

g. Gefäßverkalkungen (Atherosklerose)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Schwere Infektionen

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

a. Geschwüre der Magen-Darm-Schleimhaut (Peptische Ulcera)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Psychologische Symptome

a. Stimmungsschwankungen

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Psychosen (Wesenveränderungen)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Neurologische Symptome

a. Kopfschmerzen

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Schwindel

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

c. Tinnitus (Ohrenpiepen)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Stoffwechselstörungen

a. Diabetes (Blutzuckerkrankheit) und Glukoseintoleranz

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Gewichtszunahme

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

c. Fettverteilungsstörung (Stammfettsucht, „Mondgesicht“, „Stiernacken“)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

d. Wechselwirkung mit der Geschlechtshormonsekretion

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Erkrankungen der Haut

a. Gewebeschwund der Haut (Hautatrophie)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Akne

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

c. Haarausfall

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

d. Blutergüsse

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems

a. Verminderung der Knochendichte (Osteoporose)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Absterben von Knochengewebe (Osteonekrose)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

c. Muskelschwäche (Myopathie)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Augenerkrankungen

a. Grauer Star, Linsentrübung (Katarakt)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

b. Grüner Star (Glaukom)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9.5 Anlage 5: Ergänzende Tabellen zu den Ergebnissen der Studie

Tabelle A.1: GTI-AIS-Scoring in der AAV-Gruppe	
Legende: Angaben als n (%); AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; AIS, Aggregate Improvement Score; ANCA, Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index	
n	138
Körpergewicht	
Verbesserung	11 (8,0)
Keine Veränderung	116 (84,1)
Verschlechterung	11 (8,0)
Glukosetoleranz	
Verbesserung	5 (3,6)
Keine Veränderung	118 (85,5)
Verschlechterung	15 (10,9)
Blutdruck	
Verbesserung	4 (2,9)
Keine Veränderung	130 (94,2)
Verschlechterung	4 (2,9)
Lipidstoffwechsel	
Verbesserung	2 (1,4)
Keine Veränderung	133 (96,4)
Verschlechterung	3 (2,2)
Knochendichte	
Verbesserung	0
Keine Veränderung	138 (100,0)
Verschlechterung	0
Myopathie	
Verbesserung	1 (0,7)
Keine Veränderung	133 (96,4)
Verschlechterung	4 (2,9)
Haut	
Verbesserung	10 (7,2)
Keine Veränderung	118 (85,5)
Verschlechterung	10 (7,2)
Neuropsychiatrische Symptome	
Verbesserung	4 (2,9)
Keine Veränderung	125 (90,6)
Verschlechterung	9 (6,5)
Infektionen	
Keine Infektion	123 (89,1)
Infektion <Grad 3	10 (7,2)
Infektion Grad 3 oder größer	5 (3,6)

Tabelle A.2: GTI-AIS-Scoring in Abhängigkeit des AAV-Subtyps				
Legende: Angaben als n (%); AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis; AIS, Aggregate Improvement Score; ANCA, Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; EGPA, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index; MPA, Mikroskopische Polyangiitis				
	GPA	MPA	EGPA	p
n	71	25	42	
Körpergewicht				
Verbesserung	5 (7,0)	4 (16,0)	2 (4,8)	0.318
Keine Veränderung	58 (81,7)	19 (76,0)	39 (92,9)	
Verschlechterung	8 (11,3)	2 (8,0)	1 (2,4)	
Glukosetoleranz				
Verbesserung	2 (2,8)	1 (4,0)	2 (4,8)	0.872
Keine Veränderung	62 (87,3)	20 (80,0)	36 (85,7)	
Verschlechterung	7 (9,9)	4 (16,0)	4 (9,5)	
Blutdruck				
Verbesserung	3 (4,2)	1 (4,0)	0	0.471
Keine Veränderung	65 (91,5)	23 (92,0)	42 (100,0)	
Verschlechterung	3 (4,2)	1 (4,0)	0	
Lipidstoffwechsel				
Verbesserung	2 (2,8)	0	0	0.492
Keine Veränderung	67 (94,4)	24 (96,0)	42 (100,0)	
Verschlechterung	2 (2,8)	1 (4,0)	0	
Knochendichte				
Verbesserung	0	0	0	0.384
Keine Veränderung	71 (100,0)	25 (100,0)	42 (100,0)	
Verschlechterung	0	0	0	
Myopathie				
Verbesserung	1 (1,4)	0	0	0.701
Keine Veränderung	69 (96,2)	24 (96,0)	40 (95,2)	
Verschlechterung	1 (1,4)	1 (4,0)	2 (4,8)	
Haut				
Verbesserung	3 (4,2)	1 (4,0)	6 (14,3)	0.411
Keine Veränderung	61 (85,9)	23 (92,0)	34 (47,9)	
Verschlechterung	7 (9,9)	1 (4,0)	2 (4,8)	
Neuropsychiatrische Symptome				
Verbesserung	2 (2,8)	0	2 (4,8)	0.413
Keine Veränderung	65 (91,5)	22 (88,0)	38 (90,4)	
Verschlechterung	4 (5,6)	3 (12,0)	2 (4,8)	
Infektionen				
Keine Infektion	62 (87,3)	24 (96,0)	37 (88,1)	0.773
Infektion <Grad 3	6 (8,5)	1 (4,0)	3 (7,1)	
Infektion Grad 3 oder größer	3 (4,2)	0	2 (4,8)	

Tabelle A.3: Bedeutung der GC-assozierten Komplikationen und Folgeerkrankungen aus Patientenperspektive in der AAV-Gruppe

Legende: Die Daten entstanden durch Auswertung des Fragebogens zur Bedeutung der Folgeschäden der GC-Therapie aus Patientenperspektive. Jedes Item konnte von 1 (nicht wichtig) bis 10 (sehr wichtig) von den AAV-Patienten bewertet werden. Die Ergebnisse zeigen die Mittelwerte der Items in absteigender Reihenfolge. AAV, ANCA-assozierte Vaskulitis; ANCA, Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper; GC, Glukokortikoide

Nierenfunktionsstörung	7,98 ± 2,57
Herzinsuffizienz	7,74 ± 2,69
Osteoporose	7,55 ± 2,62
Myopathie	7,44 ± 2,45
Infektion	7,37 ± 2,72
Atherosklerose	7,32 ± 2,75
Arterielle Hypertonie	7,11 ± 2,49
Osteonekrose	7,10 ± 0,38
Glaukom	7,10 ± 3,17
Lipodystrophie	7,07 ± 2,84
Katarakt	7,00 ± 3,08
Ödeme	6,99 ± 2,50
Gewichtszunahme	6,88 ± 2,81
Pankreatitis	6,87 ± 3,22
Peptische Ulcera	6,82 ± 2,87
Tinnitus	6,77 ± 2,62
Diabetes	6,67 ± 3,15
Schwindel	6,44 ± 2,57
Hautatrophie	6,39 ± 2,66
Psychose	6,39 ± 3,22
Alopezie	6,35 ± 2,87
Stimmungsschwankungen	6,17 ± 2,66
Kopfschmerzen	6,14 ± 2,65
Hormonelle Störungen	5,96 ± 2,86
Vermehrte Tendenz zu Hauteinblutungen	5,92 ± 2,66
Elektrolytstörungen	5,65 ± 0,47
Dyslipidämie	5,62 ± 2,80
Akne	5,45 ± 2,85

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bernhard Hellmich für die Möglichkeit der Durchführung meiner Promotion in der Medius Klinik Kirchheim, die umfassende wissenschaftliche Betreuung und das zügige und ausführliche Beantworten meiner Fragen.

Für die vielen interessanten Anregungen und Diskussionen und die Unterstützung in der Fertigstellung der Dissertation möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Jörg Henes und Herrn PD Dr. Christian Löffler bedanken.

Zudem danke ich Frau Dr. You-Shan Feng vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die umfangreiche statistische Beratung.

Für ihre Hilfsbereitschaft und ihren Einsatz bin ich Frau Kerstin Thümmel, Frau Nicole Hollinger, Frau Susanna Friedrichs, Frau Irmgard Glanz, Frau Dr. Anke Reichelt de Tenorio, Frau Dr. Nina Kempiners, Frau Dr. Ulrike Schlenker, Herrn Dr. Bastian Walz und dem gesamten Team der Rheuma-Ambulanz zu großem Dank verpflichtet. Ich danke Frau Prof. Dr. Sabine Schneider und Herrn Prof. Dr. Jürgen Bründl für das Korrekturlesen und zahlreiche hilfreiche Tipps zur Präsentation meiner Arbeit.

Zuletzt gilt der größte Dank meiner Freundin, Anna Schneider, meinen Eltern, Dres. Beate und Hans Scherbacher, und meiner gesamten Familie, ohne deren große Unterstützung mir das Studium der Medizin und die Anfertigung meiner Dissertation nicht möglich gewesen wäre.