

Aus der Klinik für Innere Medizin V –  
Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

# Vergleich der Anwendbarkeit verschiedener Fragebögen zur Evaluation der gesundheits- bezogenen Lebensqualität von Patienten mit Alpha- 1- Antitrypsinmangel

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors in Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

vorgelegt von: Max Wagner  
geboren am: 01.11.1993 in Pirmasens

2021

**Tag der Promotion:** 11.08.2021

**Dekan:** Univ.- Prof. Dr. med. M. D. Menger

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. R. Bals  
Prof. Dr. med. J. Jäger

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | 3  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | 4  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | 6  |
| <b>Zusammenfassung</b> .....  | 7  |
| <b>Abstract</b> .....   | 9  |
| <b>Einleitung</b> .....   | 11 |
| <b>Hintergrund</b> .....  | 11 |
| <b>Alpha- 1- Antitrypsinmangel</b> .....  | 11 |
| Klinisches Erscheinungsbild .....   | 11 |
| Pathophysiologie .....  | 13 |
| GOLD- Klassifikation der COPD .....   | 16 |
| Komorbiditäten, extrapulmonale Manifestationen .....  | 18 |
| AATD und Lebensqualität .....   | 19 |
| <b>Eigene Fragestellung</b> .....   | 21 |
| <b>Material und Methoden</b> .....  | 23 |
| <b>Das deutsche Register für Personen mit AATD</b> .....  | 23 |
| Allgemeines .....   | 23 |
| Eingangsfragebogen .....  | 23 |
| St. George´s Respiratory Questionnaire .....  | 25 |
| Verlaufsfragebogen .....  | 26 |
| Zusatzfragebogen, Ergänzung 4- 2018 .....   | 27 |
| <b>Verwendete Fragebögen zu Lebensqualität und physischer Leistungsfähigkeit</b> .....              | 27 |
| CAT (COPD Assessment Test) .....  | 27 |
| mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale) .....                                       | 28 |
| EQ5D-5L .....   | 28 |
| BSA (Bewegungs- und Sportaktivität) - Fragebogen .....  | 29 |
| <b>Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....   | 30 |
| <b>Datenerfassung und Auswertung</b> .....  | 31 |
| <b>Ergebnisse</b> .....   | 33 |
| <b>Deskriptive Statistik der untersuchten Patientengruppe</b> .....                                 | 33 |
| Gesamte in der Studie untersuchte Patientengruppe .....   | 33 |
| Patienten mit nachgewiesener pulmonaler Obstruktion ( $FEV_1/VC < 0,7$ ) .....                      | 33 |
| <b>Teil 1- Evaluation der Anwendbarkeit verschiedener HrQoL- Tools auf Patienten mit AATD</b> ..... | 35 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Einfluss klinischer Parameter auf das Ergebnis des SGRQ</b> .....   | 35 |
| <b>Korrelationen unterschiedlicher HrQoL- Tools</b> .....  | 41 |
| Signifikante Korrelationen zwischen mMRC und SGRQ .....  | 41 |
| Analyse der Korrelation von CAT und SGRQ .....   | 43 |
| Korrelationsanalyse BSA und SGRQ .....   | 45 |
| SGRQ korreliert signifikant mit dem EQ5D-5L und der EQ- Vas .....  | 46 |
| Signifikante Korrelationen innerhalb der HrQoL- Tools .....  | 47 |
| <b>Teil 2- Unterschiedliche Fragebögen führen zu Abweichung in der Eingruppierung von Patienten mit AATD in das Gruppensystem der GOLD</b> ..... | 50 |
| <b>Diskussion</b> .....  | 53 |
| Schlussfolgerung .....   | 58 |
| <b>Bibliographie</b> .....   | 60 |
| <b>Anlage</b> .....  | 66 |
| <b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....   | 66 |
| <b>Dank</b> .....  | 68 |
| <b>Lebenslauf</b> .....  | 69 |

## **Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> nach Flussschema zur AATD- Diagnostik (TRAUNMÜLLER-<br>WURM, KUTICS, 2019) .....                       | 13 |
| <b>Abbildung 2:</b> Pathogenese der COPD (nach (VOGELMEIER et al., 2006)).....   | 16 |
| <b>Abbildung 3:</b> Spirometrische GOLD- Stadieneinteilung der COPD (nach (ARAND,<br>2017)) .....                          | 17 |
| <b>Abbildung 4:</b> Einteilung der COPD in die Gruppen A- D nach GOLD (nach (WORTH,<br>2015)) .....                        | 18 |
| <b>Abbildung 5:</b> Korrelation zwischen FEV1 und SGRQ Total- Score .....  | 36 |
| <b>Abbildung 6:</b> Boxplot der Korrelation zwischen SGRQ Total- Score und mMRC<br>"Verfassung" .....                      | 42 |
| <b>Abbildung 7:</b> Streudiagramm der Korrelation zwischen SGRQ Total- Score und<br>mMRC- Grad .....                       | 43 |
| <b>Abbildung 8:</b> Streudiagramm der Korrelation des SGRQ- Total Score mit dem<br>Gesamtergebnis des CAT .....            | 44 |
| <b>Abbildung 9:</b> Streudiagramm der Korrelation des SGRQ Total- Score mit der<br>Visuellen Analogskala des EQ-5D-5L..... | 47 |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b> Basisinformation Gesamtkollektiv.....  | 34 |
| <b>Tabelle 2:</b> Basisinformation Kollektiv mit nachgewiesener Bronchopulmonaler<br>Obstruktion .....     | 34 |
| <b>Tabelle 3:</b> Bivariate Korrelationen zwischen dem SGRQ Total- Score und klinischen<br>Parametern..... | 35 |
| <b>Tabelle 4:</b> Bivariate Korrelationen klin. Parameter mit SGRQ Teil- Scores.....                       | 37 |
| <b>Tabelle 5:</b> Bivariate Korrelationen klin. Parameter mit SGRQ Teil- Scores.....                       | 37 |
| <b>Tabelle 6:</b> einfache lineare Regressionsanalyse SGRQ Total- Score.....                               | 38 |
| <b>Tabelle 7:</b> Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score .....                                      | 38 |
| <b>Tabelle 8:</b> Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 1 .....                         | 39 |
| <b>Tabelle 9:</b> Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 2.....                          | 39 |
| <b>Tabelle 10:</b> Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 3.....                         | 40 |
| <b>Tabelle 11</b> Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 4.....                          | 40 |
| <b>Tabelle 12:</b> Korrelationen zwischen SGRQ und mMRC.....   | 42 |
| <b>Tabelle 13:</b> Korrelationen zwischen SGRQ und CAT.....  | 44 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 14:</b> Korrelationen zwischen BSA und SGRQ Total- Score .....          | 45 |
| <b>Tabelle 15:</b> BSA und SGRQ; Korrelation der Teil- Scores .....                | 45 |
| <b>Tabelle 16:</b> Korrelationen von EQ5D-5L, EQ- Vas und SGRQ .....               | 46 |
| <b>Tabelle 17:</b> Korrelationsanalyse der einzelnen HrQoL-Tools .....             | 49 |
| <b>Tabelle 18:</b> Eingruppierung in GOLD- Gruppen unter Verwendung des CAT .....  | 50 |
| <b>Tabelle 19:</b> Eingruppierung in GOLD- Gruppen unter Verwendung des mMRC ..... | 51 |
| <b>Tabelle 20:</b> Mittelwertvergleiche innerhalb der GOLD- Gruppen.....           | 52 |

## Abkürzungsverzeichnis

|               |   |
|---------------|---|
| 6MWT          | 6- Minuten- Gehstest  |
| AAT           | Alpha- 1- Antitrypsin   |
| AATD          | Alpha- 1- Antitrypsinmangel                                   |
| AIR           | Internationales Alpha- 1- Antitrypsin- Register               |
| ANOVA         | einfaktorielle Varianzanalyse                                 |
| BMI           | Body- Mass- Index   |
| BSA-F         | Bewegungs- und Sportaktivität- Fragebogen                     |
| C- ANCA       | Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper                  |
| CAT           | COPD Assessment Test  |
| COPD          | Chronisch- obstruktive Lungenerkrankung                       |
| Cosyconet     | German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network |
| DLCO          | Kohlenmonoxid- Diffusionskapazität                            |
| DNA           | Desoxyribonukleinsäure  |
| EQ- Vas       | visuelle Analogskala der EuroQol-Gruppe                       |
| EQ5D-5L       | 5- dimensionaler Fragebogen mit 5 Levels der EuroQol-Gruppe   |
| Exa. Dosis    | Dosiserhöhung eines Medikaments aufgrund einer Exazerbation   |
| Exa.Hosp      | Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt                        |
| FEV1          | Einsekundenkapazität  |
| FVC           | forcierte Vitalkapazität                                      |
| GOLD          | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease        |
| HrQoL         | Gesundheitsbezogene Lebensqualität                            |
| klin          | klinische/r   |
| Med. esk      | Eskalation der Medikation aufgrund einer Exazerbation         |
| mMRC          | modified Medical Research Council                             |
| PCR           | Polymerase- Ketten- Reaktion                                  |
| PI            | Proteinase- Inhibitor   |
| SERPINA       | Serin-Protease-Inhibitor Serpin A1                            |
| SF-36         | Short Form Health 36  |
| SGRQ          | St. George´s Respiratory Questionnaire                        |
| VAS           | visuelle Analogskala  |
| VC            | Vitalkapazität  |
| WHO           | Weltgesundheitsorganisation                                   |
| $\alpha$ 1-PI | Alpha- 1- Proteinase- Inhibitor                               |

## Zusammenfassung

Der Alpha-1-Antitrypsinmangel ist eine seltene und stark unterdiagnostizierte genetische Prädisposition für die COPD, für das Lungenemphysem und eine chronische Lebererkrankung, die zu einer Leberzirrhose führen kann. Neben der jeweiligen genetischen Variante (aktuell > 100 Mutationen bekannt) sind vor allem inhalative Noxen ausschlaggebend für die Schwere der Krankheitsausprägung. Neben Lebensstilmaßnahmen (hier insbesondere strikte Nikotinkarenz) und den für die Therapie einer COPD empfohlenen Medikamenten steht die gewichtsadaptierte Substitution von Alpha-1-Antitrypsin zur Verfügung.

Es existieren bereits verschiedene Lebensqualitätsfragebögen (SGRQ, LCOPD, COPDSS), die bereits für die COPD validiert sind und unter anderem in der Klassifikation der COPD nach GOLD Anwendung finden (CAT, mMRC). Ein speziell für die Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit AATD-bedingter COPD entwickelter und validierter Fragebogen existiert bislang nicht. Insgesamt gibt es diesbezüglich verglichen mit der Fülle der Informationen über gesundheitsbezogene Lebensqualität und COPD nur wenige Daten.

Ziel dieser Arbeit ist es, bislang im Therapiemonitoring des AATD wenig etablierte Fragebögen auf ihren Nutzen zur Evaluation der HrQoL von Patienten mit AATD zu untersuchen. Weiterhin sollen die für die Eingruppierung der COPD in das Gruppenklassifikationssystem der GOLD verwendeten Fragebögen CAT und mMRC auf Ihre Anwendbarkeit für die Klassifikation von Patienten mit AATD-bedingter Lungenerkrankung geprüft und mögliche Unterschiede in der zugewiesenen Gruppe untersucht werden.

Dazu wurden Daten von Patienten aus dem Deutschen Register für Personen mit AATD im Rahmen einer Verlaufsbefragung analysiert. Nach der Erstellung einer deskriptiven Statistik erfolgten Analysen der Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und dem SGRQ im Sinne bivariater Korrelationen und einfacher-, sowie multipler Regressionsanalysen. Weiterhin wurden die Ergebnisse verschiedener Fragebögen (CAT, mMRC, BSA, EQ-5D-5L) mit den Einzelergebnissen und dem Gesamtergebnis des SGRQ korreliert. Auch Zusammenhänge innerhalb der einzelnen Messwerkzeuge gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden analysiert.

Es zeigte sich, dass der SGRQ (in Teilergebnissen und Gesamtergebnis) statistisch signifikant mit den klinischen Endpunkten „Alter“, „FEV1“, „FEV1%predicted“, „DLCO“, „DLCO%predicted“, sowie der Exazerbationshistorie der Patienten korreliert. In Regressionsanalysen zeigte sich ein Einfluss von Alter, Größe, FEV1 (und FEV1%predicted), sowie der Exazerbationshistorie auf das Ergebnis des SGRQ. Aufgrund der Multikollinearität innerhalb der Variablen der Lungenfunktionstestung und der Variablen der Exazerbationshistorie erfolgte die Analyse in mehreren Modellen.

Hinsichtlich der Korrelationen der verwendeten Fragebögen mit dem SGRQ konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen sowohl des CAT und des SGRQ als auch zwischen mMRC und SGRQ und EQ-5D-5L und SGRQ gezeigt werden. Zwischen den BSA- Indizes 2 und 3 und dem SGRQ bestehen ebenfalls statistisch signifikante Korrelationen. Auch die Korrelationsanalysen der Fragebögen untereinander führten zu statistisch signifikanten Ergebnissen.

Bei Einteilung der Patienten in das Gruppenschema der GOLD unter Nutzung des CAT einerseits und des mMRC auf der anderen Seite zeigen sich Unterschiede in der zugewiesenen Gruppe. So wird die Symptomlast bei einem Teil der Patienten unter Berücksichtigung des mMRC geringer eingeschätzt als bei Betrachtung des CAT, was zu einer Abweichung in der jeweils zugewiesenen Gruppe führt. Die Mittelwerte der Lungenfunktion unterscheiden sich mit Ausnahme der FEV1 in den Gruppen B nicht statistisch signifikant voneinander.

Für die Erfassung der subjektiven Lebensqualität stehen für die COPD einige gut validierte Fragebögen zur Verfügung. Für AATD sind die zur Verfügung stehenden Daten zwar weniger umfangreich, vorliegende Publikationen, sowie die vorliegende Arbeit legen eine Anwendbarkeit der für die COPD entwickelten Fragebögen CAT und mMRC, sowie weiterer Fragebögen (wie beispielsweise des EQ-5D-5L) nahe.

Was die Einteilung der Patienten mit AATD-bedingter COPD in das ABCD- Gruppenschema der GOLD betrifft, lässt sich sagen, dass eine Verwendung unterschiedlicher Fragebögen zur Einteilung in unterschiedliche Gruppen führen kann.

## **Abstract**

Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) is a rare and widely underdiagnosed genetic disorder and risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and liver cirrhosis which is accompanied by distinct restriction of health-related quality of life (HrQoL). Beneath the genetic variant inhalatoric noxes are responsible for the progress of the disease. Therapeutic approaches are lifestyle changes (in particular stop of nicotine- consumption), the established COPD- medication and the weight- adapted substitution of AATD. There are different questionnaires monitoring the health- related quality of life validated for patients suffering from COPD (e. g. SGRQ, LCOPD, COPDSS, CAT or mMRC), but there are only few data on patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease induced by AATD. Furthermore, no questionnaire has been developed yet to evaluate the health- related quality of life of patients with AATD in particular.

The aim of this study is on the one hand to verify the already detected correlations between clinical data (such as pulmonary function testing and exacerbation frequency) of patients suffering from AATD and the SGRQ- questionnaire and on the other hand to analyse if other fewer used questionnaires seem suitable and utilisable to monitor HrQoL of patients with AATD.

Therefor we analysed data from the German register for patients with AATD in Hom- burg/ Saar in a follow- up study.

After acquiring descriptive statistics, we statistically evaluated dependences and correlations between clinical parameters and SGRQ as well as between the other used questionnaires (CAT, mMRC, EQ- 5D- 5L, BSA) and SGRQ and between the individual questionnaires themselves.

We could find correlations between SGRQ and the clinical parameters age, forced ex- piratory volume in one second (FEV1), forced expiratory volume in one second of pre- dicted (FEV1%predicted), diffusion capacity (and diffusion capacity of the predicted value) and the individual history of exacerbations. Regression analysis showed statis- tically significant impacts of age, height, FEV1 (and FEV1%predicted) as well as the history of exacerbations on the SGRQ- score. Due to multicollinearity of the variables of pulmonary function tests and exacerbations we investigated several different

models.

Further on we could show statistically significant dependences between the results of CAT and SGRQ, mMRC and SGRQ and EQ-5D-5L and SGRQ. There are also significant correlations between BSA indices 2 and 3 and SGRQ on a lower level of significance.

Correlation analyses between the individual questionnaires also showed significant coherences.

Afterwards we classified the included patients according to the GOLD- classification system into the groups A- D using the recommended questionnaires CAT and mMRC. This resulted in partly divergent groupings depending on the used questionnaire. The mean values of pulmonary function only differed significantly in both groups B (FEV).

In summary, it can be stated that evaluation of HrQoL is an important tool to measure up the success of a therapy in both COPD and AATD- induced pulmonary disease. The questionnaire- based data on patients suffering from AATD is less detailed than the available data on HrQoL and COPD, but different publications as well as the present study suggest an applicability of the questionnaires CAT, mMRC and EQ- 5D- 5L on monitoring HrQoL in patients with AATD. With regard to the grouping of patients suffering from AATD according to the GOLD- classification system, it can be stated that using different questionnaires (CAT vs. mMRC) can lead to different groups. Further information and a more detailed study with a higher amount of data is necessary to define this divergence more precisely.

## **Einleitung**

### **Hintergrund**

Der Alpha-1- Antitrypsin- Mangel (AATD) ist Gegenstand dieser wissenschaftlichen Arbeit. Orphanet benennt die Prävalenz der Erkrankung mit 1-5/ 10.000 (ORPHANET).

AATD ist eine seltene genetische Prädisposition für die COPD, für das Lungenemphysem und die chronische Lebererkrankung, die zu einer Leberzirrhose führen kann (LAURELL, ERIKSSON, 2013).

Außer der unterschiedlichen Einflüsse des jeweils bestehenden Genotyps, der bezüglich der Expression des Enzyms AAT eine Rolle spielt, sind insbesondere Umweltfaktoren und Noxen (insbesondere inhalativer Tabakkonsum) entscheidend für den Schweregrad der Erkrankung (CAMPBELL et al., 1999).

Die Pathogenese und der Einfluss des Enzymmangels auf die individuelle Lebensqualität sind Ansatz verschiedener Forschungsprojekte, um eine möglichst valide und möglicherweise Therapie- beeinflussende klinischen Einteilung des AATD zu entwickeln. Mit dem CAT oder dem mMRC- Fragebogen liegen bereits gut untersuchte klinische Tools zur Erfassung der individuellen Symptomlast vor, die auch in der bekannten GOLD- Klassifikation der COPD Verwendung finden (JONES et al., 2009; VOGELMEIER et al., 2018).

### **Alpha- 1- Antitrypsinmangel**

#### **Klinisches Erscheinungsbild**

Die Krankheitsmanifestation ist abhängig vom Phänotyp, bzw. Genotyp und der Einwirkung (insbesondere inhalatorischer) Noxen. Das klinische Erscheinungsbild ist variabel und reicht -unter anderem abhängig vom AAT- Serumspiegel- von Symptomfreiheit bis zu ausgeprägten Symptomen.

Im Allgemeinen stehen Symptome chronischer Lungen- und Lebererkrankungen im Vordergrund. Der Erkrankungsbeginn ist meist früher als bei der COPD und liegt häufig vor dem 35. Lebensjahr, die Diagnosestellung geschieht oft erst nach mehreren Jahren (SCHROTH et al., 2009; TRAUNMÜLLER- WURM, KUTICS, 2019).

Die schwere homozygote Form (Phänotyp PI ZZ oder PI null null) fällt klinisch beispielsweise durch einen prolongierten Ikterus neonatorum, die frühe Entwicklung eines Lungenemphysems, oder chronische Hepatitiden und Leberzirrhose auf. Eine wichtige Komplikation ist das Hepatozelluläre Karzinom. Bei der homozygoten Form liegen üblicherweise AAT- Konzentrationen von < 50 mg/dl im Serum vor (HEROLD, 2016b).

Patienten mit den Phänotypen PI MZ oder PI SZ (Heterozygotie) weisen oft eine mildere Klinik auf. Patienten ohne Mutation (PI MM) weisen physiologische AAT- Serumspiegel von 90- 200 mg/dl auf (JANCIAUSKIENE et al., 2011; SILVERMAN, SANDHAUS, 2009). Entscheidend für den Beginn emphysematöser Umbauprozesse der Lunge ist neben der Höhe des Serumspiegels von AAT vor allem auslösende pulmonale Noxen wie beispielsweise Stäube, Tabakrauch oder auch rezidivierende Infekte (HEROLD, 2016a).

Die Diagnose (siehe auch Flusschema weiter unten) wird mittels Elektrophorese (verkleinerte Alpha-1- Zacke), Leberbiopsie mit Immunhistochemie (Nachweis von AAT- Ablagerung in Hepatozyten) und Phänotypisierung durch isoelektrische Fokussierung gestellt. Allel- spezifische PCR- Verfahren erlauben die Differenzierung auf DNA- Ebene (BALS, 2010; STOLLER et al., 2005). Aufgrund seiner Funktion als Akute- Phase-Protein ist AAT in Entzündungssituationen möglicherweise falsch hoch in der laborchemischen Analyse. Die zusätzliche Betrachtung des C- reaktiven Proteins kann bei der Einordnung hilfreich sein (TRAUNMÜLLER- WURM, KUTICS, 2019). Abbildung 1 bietet einen Überblick über den Diagnose- Algorithmus des AATD.

Spirometrie und Bodyplethysmographie mit charakteristischer obstruktiver Ventilationsstörung und typischem „Emphysemknick“, erhöhter Totalkapazität, einer erhöhten funktionelle Residualkapazität und einer verminderten Diffusionskapazität (DLCO), oder radiologische Verfahren wie eine Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen erlauben Aussagen über den Grad der Lungenschädigung beispielsweise durch Nachweis emphysematöser Gewebsveränderungen, oder eines vergrößerten Thorax- Sagittaldurchmessers. In einer arteriellen Blutgasanalyse zeigen sich mögliche Hypoxämien, beziehungsweise zusätzliche Hyperkapnien (respiratorische Globalinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium (KÖHNLEIN, RUSSI, 2010).

Ein weiteres Verfahren zur Aufnahme von aktuellem Befund und dem Krankheitsverlauf neben obig geschilderten Diagnostika stellt die Lungendichtemessung (Densitometrie) mittels Computertomographen dar. Sie ermöglicht eine Aussage über den

Verlust von Gewebemasse bei fortschreitendem Emphysem im Zuge der Krankheitsprogression (PARR, LARA, 2017). Neben Lebensstilmaßnahmen (Nikotinkarenz, Gewichts Anpassung, Alkoholverzicht) und den für die Therapie einer COPD empfohlenen Medikamenten steht die gewichtsadaptierte Substitution von AAT (Augmentationstherapie) zur Verfügung (VOGELMEIER et al., 2018). Eine Beurteilung des Benefits einer Augmentationstherapie in vivo wurde in zahlreichen Studien vorgenommen, ist jedoch durch praktische Limitationen in der Durchführung klinischer Studien über seltene Erkrankungen mit inhomogener Ausprägung und unterschiedlich langem klinischen Verlauf eingeschränkt (LIEBERMAN, 2000; MCELVANEY et al., 2017; PARR, LARA, 2017; STOCKLEY et al., 2002). Ultima ratio ist die Lebertransplantation, die im Gegensatz zur Lungentransplantation eine kausale Therapieoption darstellt (HEROLD, 2016b).

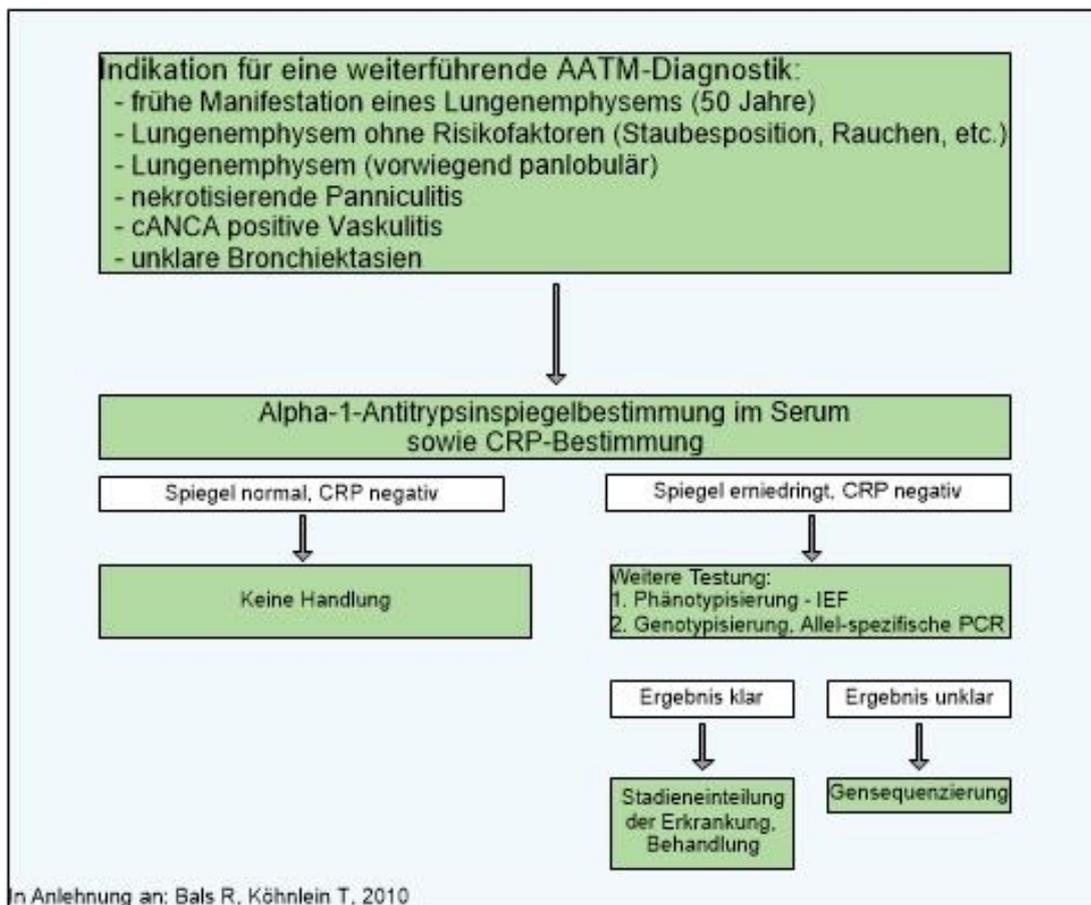


Abbildung 1: nach Flussschema zur AATD- Diagnostik (TRAUNMÜLLER- WURM, KUTICS, 2019)

### Pathophysiologie

Die AATD- bedingte Krankheitsmanifestation ist sowohl von endogenen, als auch von exogenen Faktoren abhängig. Eine wichtige Manifestation stellt die COPD mit

Lungenemphysem dar. Laut WHO ist die COPD die dritthäufigste Todesursache weltweit (WHO). Sie ist definiert als chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion (Atemflusseinschränkung) und begleitender Inflammation und meist progredientem Verlauf. Der Schweregrad wird durch Exazerbationen und Komorbiditäten beeinflusst (VOGELMEIER et al., 2018). Die pulmonalen Funktionen der Ventilation und des Gasaustauschs stellen eine wichtige Eintrittspforte für Bakterien und Viren, aber auch andere für die Entstehung der COPD relevante exogene Noxen dar.

Entsprechende Bedeutung kommt dabei dem weit verbreiteten Tabakrauch als inhalative Noxe zu. Auch eine berufliche Staubbelastung ist als entscheidender die Entstehung und Schwere der pulmonalen Symptomatik beeinflussender Faktor identifiziert worden (ASHLEY et al., 1980; BALS, 2010). Weiterhin führen inhalierter Feinstaub, beziehungsweise durch Verbrennung organischer Materialien entstehender Rauch gerade bei Nichtrauchern zur Entwicklung COPD- ähnlicher Lungenerkrankungen mit chronischer Inflammation. (PAVORD et al., 2009).

Chronisch- inflammatorische Vorgänge bilden ebenfalls die pathophysiologische Grundlage der AATD- abhängigen hepatischen Krankheitsmanifestationen (chronische Hepatitiden bis zur Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms). Durch gestörte hepatische Sekretion kommt es zur Akkumulation fehlgefalteter Proteine im Hepatozyten, was ursächlich für Entzündungsvorgänge ist (HAZARI et al., 2017).

Der autosomal- rezessiv vererbte Mangel an AAT ist der bekannteste genetische Einflussfaktor für die Entstehung oben genannter Erkrankungen (BERNHARD et al., 2016; R. BALS, 2010).

Physiologisch fungiert das Akute- Phase- Protein AAT, auch Alpha-1-Proteinase-Inhibitor ( $\alpha$ 1-PI) genannt, als neutralisierendes Enzym für die gewebedestruierende proteolytische Aktivität der neutrophilen Elastase (aber auch u. a. weiterer Proteasen wie etwa Trypsin, Chymotrypsin und Thrombin). Freigesetzt wird die Elastase ihrerseits durch aktivierte neutrophile Granulozyten. Ihr kommt beispielsweise die Aufgabe zu, bakterielle Proteine in Entzündungssituationen zu zersetzen (TRAUNMÜLLER-WURM, KUTICS, 2019). Der AAT-Mangel in Blut und Lungengewebe resultiert in einer mangelnden Neutralisierung der genannten proteolytischen Enzyme, was zu einer chronischen Inflammation und Destruktion des Lungengewebes führt (KOHLEIN,

WELTE, 2008; MCCARTHY et al., 2016). Eine enzymatische Proteolyse, beziehungsweise die Dysbalance aus Proteinasen und Antiproteinasen bildet die pathophysiologische Grundlage für die Entstehung des Lungenemphysems (CAMPBELL et al., 1999; KÖHNLEIN, RUSSI, 2010).

Hierbei werden die Einflüsse der ungenügenden Enzyminhibition und der jeweiligen Noxe als gleichsinnige Verstärker angesehen (R. BALS, 2010). Aktivierte Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen führen nach Eintritt inhalativer Noxen durch Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und Botenstoffe zu Entzündungsprozessen des Lungenparenchyms mit der Folge zunehmender Fibrosierung und Becherzellhyperplasie (BALS, FÄHNDRICH, unveröffentlicht). Die daraus resultierende vermehrte Sekret-Produktion mit gestörter mukoziliärer Clearance und fibrotischem Umbau der Atemwege erhöht zusätzlich das Risiko broncho-pulmonaler Infekte (SETHI, MURPHY, 2001). Abbildung 2 bietet ein Fließschema zur Pathogenese der COPD.

Die Variabilität klinischer Manifestation ist durch eine Vielzahl möglicher Mutationen (mittlerweile über 100 bekannt) des SERPINA1- Gens, das für AAT kodiert, mitbedingt. Lokalisiert ist das AAT-kodierende Gen am Pi-Genort 14q32.1 (LUISETTI, SEERSHOLM, 2004; STOLK, LUISETTI, 2010). Das AAT-Protein mit normaler Peptidsequenz (Wildtyp) wird als PI\*M bezeichnet (TECKMAN, 2010). Die Mehrzahl der klinisch auffälligen Patienten trägt den homozygoten Phänotyp PI ZZ, weitaus weniger häufig sind der SZ- Phänotyp und der MZ Phänotyp, während PI 00 äußerst selten ist (DEMEO, SILVERMAN, 2004; STOCKLEY, 2004). PI ZZ- und PI 00- Patienten zeigen häufig eine schwere Lungenbeteiligung mit Ausbildung eines Lungenemphysems bei COPD, während das Risiko eine chronische Hepatitis und Leberzirrhose auszubilden nur beim PI ZZ- Phänotyp erhöht ist (>25%). PI 00-Patienten haben charakteristischerweise einen sehr niedrigen AAT- Serumspiegel. Sie zeigen kein erhöhtes Risiko für eine Leberbeteiligung. Patienten mit dem SZ-Phänotyp zeigen aufgrund höherer AAT-Serumspiegel einen milderen klinischen Verlauf (BALS, 2010; HEROLD, 2016b). Inwieweit das Erkrankungsrisiko für Patienten mit PI MZ- und PI SS- Phänotyp erhöht ist, wird in der Literatur nicht einstimmig bewertet (DEMEO, SILVERMAN, 2004; HERSH et al., 2004; STOLLER et al., 2005).

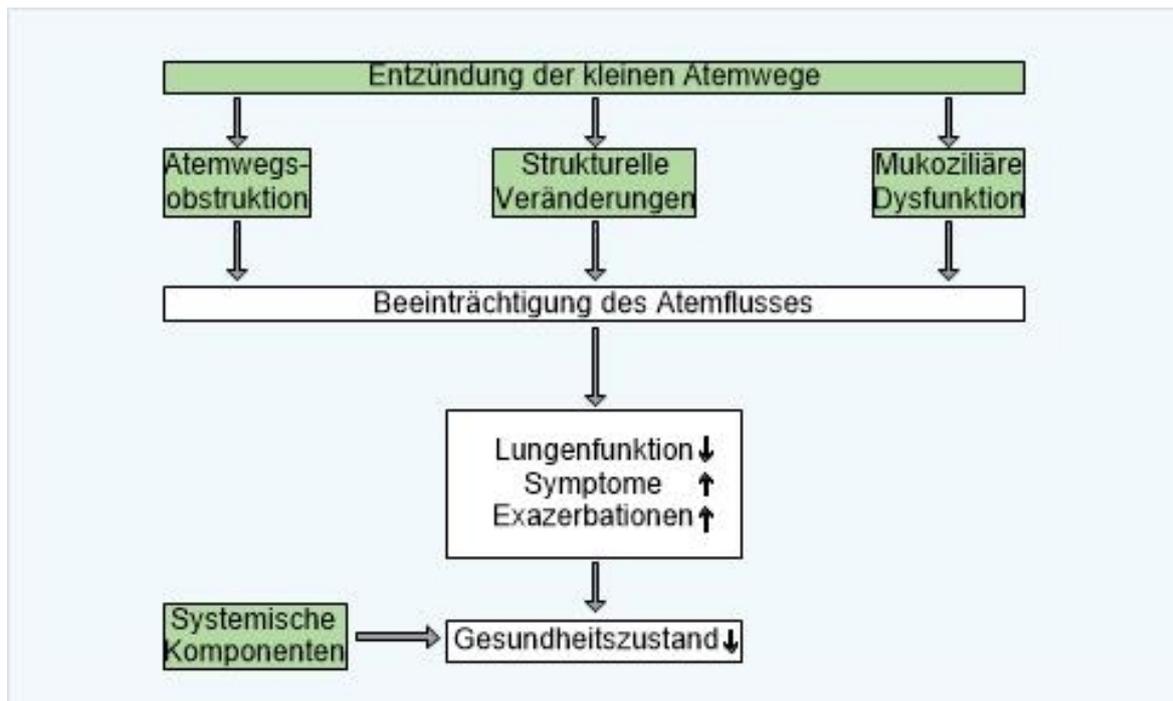


Abbildung 2: Pathogenese der COPD (nach (VOGELMEIER et al., 2006))

### GOLD- Klassifikation der COPD

Um die COPD, deren Einfluss auf das Leben der Patienten nicht allein anhand der Lungenfunktion abgeschätzt werden kann, zufriedenstellend in Schweregrade einteilen zu können, wird im Allgemeinen auf das Klassifikationssystem der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) zurückgegriffen. Das seit 2011 bestehende erweiterte GOLD- Klassifikationssystem zur Einteilung und Schweregradeinschätzung der Erkrankung wurde 2017 aktualisiert.

Die Diagnosestellung einer COPD nach entsprechender Anamnese und plausiblen Befunden in der körperlichen Untersuchung erfolgt im Wesentlichen durch die Spirometrie. Die entscheidenden Parameter sind hier die FEV1 und der Tiffenau- Index (FEV1/ FVC). Nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen und einem Tiffenau- Index  $< 0,7$  muss die Diagnose einer COPD gestellt werden (CELLI, MACNEE, 2004). Im Falle einer unauffälligen spirometrischen Messung kann die Bestimmung der DLCO in der Ganzkörper- Bodyplethysmographie zur Differenzierung einer COPD hilfreich sein (VOGELMEIER et al., 2017).

Patienten mit einem eingeschränkten Tiffenau- Index ( $< 70\%$ ) in der spirometrischen Lungenfunktionstestung werden anhand der forcierten Einsekundenkapazität (in Prozent des Sollwertes) in die GOLD- Stadien I bis IV eingeteilt (vergleiche Abbildung 3) (VOGELMEIER et al., 2018).

### Klassifikation der Spirometrie in Stadien nach GOLD (bronchodilatatorische FEV1)

bei Patienten mit nachgewiesener bronchialer Obstruktion (Tiffeneau- Index <70%):

|               |                    |                                     |
|---------------|--------------------|-------------------------------------|
| <b>GOLD 1</b> | <i>mild</i>        | FEV1 ≥ 80% of pred.                 |
| <b>GOLD 2</b> | <i>moderat</i>     | 50% of pred. ≤ FEV1 < 80 % of pred. |
| <b>GOLD 3</b> | <i>schwer</i>      | 30% of pred. ≤ FEV1 < 50% of pred.  |
| <b>GOLD 4</b> | <i>sehr schwer</i> | FEV 1 < 30% of pred.                |

Abbildung 3: Spirometrische GOLD- Stadieneinteilung der COPD (nach (ARAND, 2017))

Des Weiteren werden in der GOLD- Klassifikation auch die Gruppen „A“ bis „D“ gebildet. Diese Einteilung beruht auf der Anzahl der Exazerbationen und der individuellen Symptomlast (ARAND, 2017; TUDORIC et al., 2017).

Zur Beurteilung der Symptomlast werden der COPD- Assessment Test (CAT) beziehungsweise der „*Modified Medical Research Council Dyspnea*“- Fragebogen (mMRC) herangezogen (MAPEL et al., 2015; MIRZA et al., 2018; MUNARI et al., 2018; REBORDOSA et al., 2019).

Dabei gelten Ergebnisse unterhalb von 10 Punkten im CAT als geringe Symptomlast. Werte ≥10 sind als erhöhte Symptomlast kategorisiert (MIRAVITLLES et al., 2019). Die mMRC- Grade „0“ und „I“ sind als geringe Symptome definiert, während die Grade „II“ bis „IV“ für vermehrte Symptome stehen (PEREZ et al., 2015). Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 4 graphisch veranschaulicht.

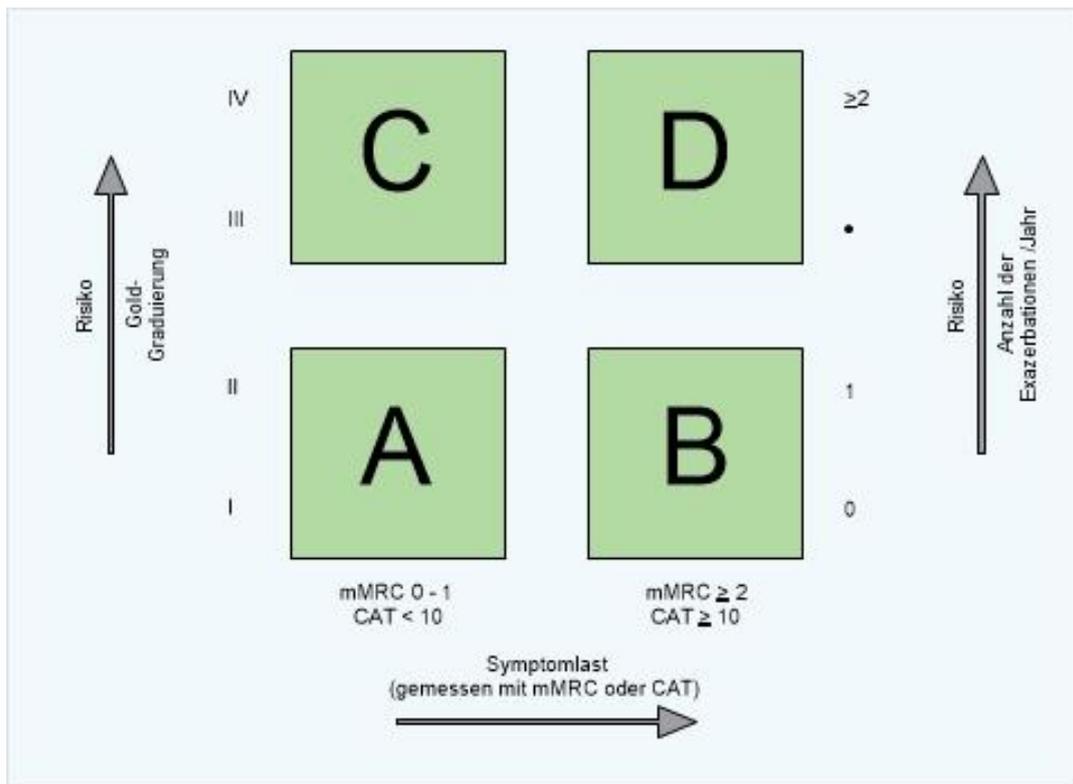


Abbildung 4: Einteilung der COPD in die Gruppen A- D nach GOLD (nach (WORTH, 2015))

### Komorbiditäten, extrapulmonale Manifestationen

Neben Erkrankungen der Lunge und der Leber sind weitere Organsysteme Proteasemangel betroffen.

Chronische körperliche Erkrankungen erhöhen die Anfälligkeit für emotionale Störungen. So geht die COPD allgemein häufig mit depressiven Episoden und Ängsten einher (YOHANNES, ALEXOPOULOS, 2014).

Als chronische Erkrankung mit frühem Beginn (erste Symptome insbesondere bei der homozygoten Form bereits im frühen Erwachsenenalter (HEROLD, 2016a)) und langer Krankheitsdauer weist auch die AAT- Mangelkrankung mit ihren multiplen Einschränkungen der individuellen Lebensqualität eine Korrelation mit psychischen Erkrankungen wie Depressionen und Ängsten auf (BEIKO, STRANGE, 2019).

Neben den genannten psychischen Komorbiditäten finden sich auch somatische Begleiterkrankungen bei Patienten mit COPD und AATD.

Die groß angelegte Cosyconet- Studie konnte hierzu einige interessante Aussagen treffen. So seien lungenspezifische Zusatzsymptome wie beispielsweise Bronchiektasien bei AATD- Patienten häufiger als bei COPD- Patienten ohne AAT-Mangel,

während kardiovaskuläre Erkrankungen und häufig damit vergesellschaftete Krankheiten (insbesondere Arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt, sowie chronische Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus) bei AATD- Patienten im Vergleich seltener vorlägen. Auch die Serum- Cholesterinwerte und der HbA1c-Wert als Marker des Kardiovaskulären Risikos zeigten sich niedriger bei AATD- Patienten als bei COPD- Patienten (FÄHNDRICH et al., 2017).

Eine weitere groß angelegte longitudinale Kohortenstudie, die Krankenversicherungsdaten von über 4.000.000 Individuen ausgewertet hat, sieht eine höhere Prävalenz von Arterieller Hypertonie, Chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes bei Patienten mit AATD verglichen mit an Lungenemphysem Erkrankten ohne Proteinase-mangel. Im Vergleich zu Asthmatikern litten AATD- Patienten zudem häufiger an Osteoporose, sowie den beschriebenen kardiovaskulären Erkrankungen. Lungenkarzinome wurden bei ihnen jedoch seltener beobachtet (GREULICH et al., 2017a).

Weiterhin sind Assoziationen zwischen dermatologischen Erkrankungen wie der Panikulitis und der C- ANCA- Vaskulitis belegt. Diese sind jedoch wenig untersuchte und vergleichsweise seltene klinische Manifestationen des AATD (STOLLER, LOUFI, 2010).

### AATD und Lebensqualität

Zahlreiche Publikationen belegen einen Einfluss chronischer Erkrankungen auf die Lebensqualität, sodass die HrQoL (Health- related Quality of Life; Gesundheitsbezogene Lebensqualität) zu einem wichtigen Outcome- Parameter klinischer Forschung geworden ist (BULLINGER et al., 2007). Die Art dieses Einflusses hängt hier unter anderem von der Art der individuellen Kontrollüberzeugung (internal vs. external) der Patienten ab (RUDOLPH et al., 2006).

Atemwegserkrankungen wie die COPD mit der einhergehenden Dyspnoe und fortschreitendem Verlust der Leistungsfähigkeit können zu sozialer Isolation und Verlust des Selbstwertgefühls führen (PANAGIOTI et al., 2014; VOGELMEIER et al., 2018). Die individuelle Lebensqualität kann jedoch für das Monitoring und die Klassifikation einer Erkrankung sowie zur Abschätzung des Therapieerfolgs hilfreich sein und so gibt es bereits eine Vielzahl gut validierter und etablierter Tools zur Erfassung und Selbsteinschätzung.

Der COPD- Assessment- Test (CAT) und die Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale (mMRC) sind Bestandteil der GOLD- Klassifikation der COPD und unten

näher beschrieben. Für die Einschätzung der HrQoL von Patienten mit AATD existiert bislang kein einheitlicher Fragebogen, sodass hier häufig auf verschiedene vorwiegend für die COPD entwickelte Tools zurückgegriffen wird.

In verschiedenen Studien wurden bereits Korrelationen zwischen verschiedenen Lebensqualitätsfragebögen mit objektiven klinischen Parametern nachgewiesen.

So konnte beispielsweise eine Assoziation zwischen der Anzahl akuter Exazerbationen, beziehungsweise Parametern der Lungenfunktionsdiagnostik (FEV1%, DLCO u.a.) mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) gezeigt werden (BERNHARD et al., 2017; GAUVAIN et al., 2015; STÅHL et al., 2005).

## Eigene Fragestellung

Instrumente, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität messen, sind im Therapiemonitoring der COPD wichtig und etabliert (RENWICK, CONNOLLY, 1996). Ihre Bedeutsamkeit zeigt sich auch in der ihnen in den aktuellen Leitlinien beigemessenen Relevanz für die Klassifikation und Therapieentscheidung (MIRZA et al., 2018; VOGELMEIER et al., 2017). Während die klassische spirometrische Einteilung herabgestuft wird, kommt den Lebensqualitäts- Fragebögen diesbezüglich größere Bedeutung zu (VOGELMEIER et al., 2018; WORTH, 2015). Für die Anwendbarkeit dieser HrQoL- Tools auf AATD- bedingte Lungenerkrankungen gibt es im Vergleich weniger Daten.

Die vorliegende Arbeit nimmt die Lebensqualität (HrQoL) von Patienten mit AATD aus dem deutschen Register für Patienten mit AATD in ihren Fokus und prüft Zusammenhänge zwischen den verwendeten Fragebögen.

Zur Erfassung der HrQoL der Patienten wurden verschiedene Fragebögen verwendet, die im Bereich COPD bereits gut validiert und häufig genutzt werden (vergleiche „Material und Methoden“) und auf ihre Anwendbarkeit auf Patienten mit AATD geprüft.

Weiterhin wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit AATD aufgrund ihrer Exazerbations- Häufigkeit und der Schwere ihrer Symptome in Gruppen nach der GOLD- Klassifikation eingeteilt. Dazu wurden der COPD- Assessment- Test (CAT) und der Dyspnoe- Fragebogen des British Medical Research Council (mMRC) verwendet und auf ihre Vergleichbarkeit hinsichtlich der Einordnung in die verschiedenen COPD- Gruppen geprüft.

Insbesondere sollen folgende Fragen näher beleuchtet werden:

### Teil 1:

1. Finden sich in der betrachteten Kohorte Zusammenhänge zwischen dem SGRQ und objektiven klinischen Parametern?
2. Korrelieren die Ergebnisse der verwendeten Fragebögen mit dem SGRQ?
3. Gibt es Korrelationen der verwendeten Fragebögen untereinander?

## Teil 2:

1. Unterscheiden sich die Einteilungen des Patientenkollektivs in die GOLD- Gruppen je nach Nutzung der beiden verschiedenen Tools (CAT, mMRC)?
2. Gibt es signifikante Unterschiede der Lungenfunktionsparameter innerhalb der Gruppen, je nach zur Einteilung genutztem Fragebogen?

## **Material und Methoden**

### **Das deutsche Register für Personen mit AATD**

#### Allgemeines

Die verwendete Patientenkohorte mit allen genutzten Daten stammt aus dem Deutschen Register für Personen mit Alpha-1- Antitrypsinmangel der Klinik für Innere Medizin V Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/ Saar. Das Register basiert auf einer zentralen digitalen Datenbank, in welche die freiwillig durch die Patienten ausgefüllten Fragebögen mit Hilfe von Microsoft Access eingepflegt werden. Zusätzlich erfolgt eine analoge Aufbewahrung der Fragebögen in verschlossenen Aktenschränken. Es erfolgt eine strikte Trennung persönlicher Daten von medizinischen Messparametern und krankheitsbezogenen Informationen der Patienten, sodass eine Rückverfolgung beziehungsweise Verknüpfung der Akten mit Patienteninformationen ausgeschlossen werden kann. Nur ausgewählte Personen haben Zugriff auf die Datenordner und die mittels eines Passwortes geschützte Datenbank. Diese Form der Datenerhebung und -speicherung wurde durch den Datenschutzbeauftragten der Philipps Universität Marburg und der Landesärztekammer des Saarlandes befürwortet. Die für die Verlaufsbeurteilung verwendeten Fragebögen, sowie die Form der Untersuchung wurden von der Ethikkommission der Universität des Saarlandes geprüft und positiv bewertet.

#### Eingangsfragebogen

Dem eigentlichen Fragebogen ist eine Patienteneinwilligung vorangestellt, in der die Patienten neben ihrer Einwilligung zur Teilnahme am Register und der Weiterleitung ihrer anonymisierten Daten an das Internationale Alpha-1- Antitrypsin- Register (AIR) (einer Weitergabe der Daten an das AIR kann direkt auf dem Fragebogen widersprochen werden) auch erklären, den beiliegenden Aufklärungsbogen verstanden zu haben. Im Falle von Rückfragen wird an den Leiter des Registers unter Angabe der Kontaktmöglichkeiten verwiesen. Ebenso sind eine Aufklärung über den Datenschutz, sowie die Information über eine jederzeit mögliche und nachteilsfreie Beendigung an der Teilnahme am Register ohne Nennung von Gründen inkludiert. Neben allgemeinen und gesundheitsbezogenen Fragen beinhaltet der insgesamt zehnteilige Eingangsfragebogen auch den St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ), dessen Aufbau und Funktion im weiteren Verlauf des Abschnittes erläutert werden. Das Deckblatt

mit der Registernummer stellt die erste Seite des Fragebogens dar. Seite zwei fragt zunächst allgemeine Angaben über das Ausfüllungsdatum, das Geburtsjahr, den Geburtsort, das Geschlecht, Körpergröße und -gewicht ab, bevor dem Patienten Fragen über seine Rauchgewohnheiten gestellt werden. Es werden Fragen über den Beginn und den eventuellen Stopp des Nikotinabusus gestellt und die Menge des gerauchten Tabaks pro Tag wird evaluiert. Dabei findet eine Trennung in die Kategorien Zigaretten/ Tag, Zigarren/ Tag und (Pfeifen-)Tabak in Gramm pro Woche statt. Mittels Entscheidungsfragen (Polaritätsinterrogativen) werden nun Fragen nach Lebererkrankungen gestellt (Leberzirrhose, Ikterus, Leberkrebs) und gefragt, ob bei dem Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Falls der Patient mit „ja“ antwortet, wird er gebeten, das entsprechende Diagnose- bzw. Interventionsdatum anzugeben. Ab der dritten Seite stehen Lungenerkrankungen und die sie begleitenden Symptome im Vordergrund. Zunächst wird in Form einer Auswahlfrage nach Lungenerkrankungen (Chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Emphysem, Bronchiektasien) gefragt. Anschließend folgt die Interrogativfrage, ob bei dem Patienten weitere Lungenerkrankungen bestünden. Falls ja, soll die entsprechende Erkrankung angegeben werden. Weitere Interrogativfragen nach einer durchgeführten Lungentransplantation, Lungen-Volumenreduktion, sowie stattgehabter Pneumonien mit Angabe von Häufigkeit und Datum (nur in den beiden ersten Fällen), sowie einer Frage nach Lungenkrebs, Diagnosedatum und Krebs-Typ (kleinzellig/ nicht kleinzellig) sind angeschlossen.

Die beiden letzten Seiten des eigentlichen Fragebogens sind mit Hilfe des behandelnden Arztes auszufüllen. Hier werden Fragen zu Hintergründen von Diagnose, Therapie, Phänotyp und Lungenfunktion, sowie Laboruntersuchungen der Leberenzyme gestellt.

Der Grund für die Alpha-1- Antitrypsin-Diagnostik wird mittels einer Katalogfrage (Lungenerkrankung; Lebererkrankung; Andere Erkrankung; Familienuntersuchung; Bevölkerungsuntersuchung; Anderer Grund) erfragt. Bei der Frage nach dem Phänotyp gibt es für den Patienten neben den Ankreuzmöglichkeiten „ZZ“ und „SZ“ auch die Möglichkeit einen eventuell anderen Phänotyp anzugeben. Ferner werden Fragen nach dem Diagnosedatum und der Serumkonzentration von AAT gestellt und erfragt, ob der Patient Verwandte hat, die an AATD leiden.

Es folgen Auswahlfragen („ja“, „nein“, „unbekannt“), ob eine Therapie zur Erweiterung der Atemwege (Sprays/ Theophyllin), oder eine Sauerstoff- Langzeittherapie

durchgeführt wird und ob der Patient eine Substitutionstherapie mit AAT durchführt. Zum letzten Punkt werden dann freie Fragen zu Beginn der Behandlung, Dosierung und einem eventuellen Ende der Substitutionsbehandlung mit Angabe eines Grundes gestellt.

Fragen zu erhobenen Lungenfunktionsparametern bilden das Ende des eigentlichen Fragebogens. Außer aktuellen Werten vor und nach Broncholyse (FEV<sub>1</sub>, FVC, VC) sind auch das Messdatum, sowie Datum und Parameter einer älteren (bzw. der ältesten) Lungenfunktionsdiagnostik anzugeben. Außerdem wird gefragt, ob und wann die Diffusionskapazität (DLCO) gemessen wurde und welches Ergebnis in welcher Einheit (mmol/min/kPa vs. ml/min/mmHg) und Messmethode (Single breath vs. Steady state) vorliegt. Zuletzt sind eventuell erhöhte Leberenzyme und das Datum der Laboruntersuchung anzugeben.

#### St. George's Respiratory Questionnaire

Die deutsche Version des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) steht für wissenschaftliche Zwecke zur lizenzfreien Verfügung und ist bereits seit Beginn des Registers Bestandteil der Fragebögen und Werkzeug zur Erfassung der Lebensqualität der registrierten Personen. Ihr Anwendungsbereich als Fragebogen zur Einschätzung der HrQoL (Health Related Quality Of Life/ gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist laut Autoren in der Selbstbeurteilung krankheitsbedingter Einschränkungen der Lebensqualität erwachsener Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen verortet (JONES et al., 1991). Der mehrdimensional aufgebaute Fragebogen enthält in seiner deutschsprachigen Form insgesamt 50 Items (76 Items in der englischsprachigen Originalversion) und ist in drei Subskalen untergliedert („Krankheitssymptome“, „Aktivitäten“, „Belastung“). Gemeinsam ausgewertet bilden sie als Summenscore das Gesamtausmaß der krankheitsbedingten Beeinträchtigung der HrQoL aus (SCHUMACHER, 2003). Die Beeinträchtigung in summa wird durch den Total Score des SGRQ als relatives Maß ausgedrückt (0% keine Beeinträchtigung, 100% vollständige Beeinträchtigung). Es erfolgt keine unterschiedliche Gewichtung der verschiedenen Fragen des SGRQ. In der ersten Subskala werden die Items durch fünfstufige Antwortkategorien abgeschätzt, während dichotome Auswahlmöglichkeiten zur Auswertung der weiteren Items genutzt werden (HÜTTER, 2003).

Im ersten Abschnitt des SGRQ (Subskala „Symptome“) befinden sich Items über Husten, Sputum- Produktion und -auswurf, keuchendes Atemgeräusch, Erkältungen, sowie Atemnot (Schweregrad, Frequenz und Anfallsdauer).

Die Einschränkungen körperlicher Aktivität aufgrund von Atemnot werden durch Items der zweiten Subskala abgefragt. Insbesondere Items zu Treppensteigen und Beweglichkeit, aber auch weitere Dyspnoe- bedingte Aktivitätseinschränkungen finden sich in diesem Abschnitt.

Die Subskala „Belastung“ beleuchtet Folgen der Lungenerkrankung auf das alltägliche Leben der Patienten. Auswirkungen auf das Sozialleben, Sorgen oder Erwartungen an den Verlauf oder die Kontrolle über die Krankheit, sowie Erfahrungen unangenehmer Reaktionen des Umfelds auf auffällige Atemgeräusche oder die Medikamenteneinnahme werden durch die in diesem Teil des SGRQ enthaltenen Items abgefragt.

Der SGRQ gilt als valider Standardfragebogen für die Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit COPD und wurde aufgrund dessen bereits vielfach in klinischen Studien eingesetzt. Jones et. al. zeigten bereits eine signifikante Korrelation zwischen den Deltas des SGRQ Total Score und der erhobenen Lungenfunktionsparameter im Abstand eines Jahres (JONES, 1995). Im Jahr 2017 wurden unter Anderem Zusammenhänge zwischen Exazerbationsfrequenz und SGRQ Total Score aufgezeigt (BERNHARD et al., 2017).

### Verlaufsfragebogen

Der Verlaufsfragebogen des Deutschen Registers für Personen mit Alpha-1- Antitrypsinmangel orientiert sich eng am obig beschriebenen Eingangsfragebogen, ist jedoch etwas kürzer. Der Fragetypus ist bei beiden Fragebögen gleich.

Zunächst wird eine aktuelle Angabe zu Körpergröße und derzeitigem Gewicht abgefragt, bevor der Patient aufgefordert wird, mögliche Änderungen seiner Rauchgewohnheiten, ob er etwa mit dem Rauchen aufgehört, oder wieder begonnen hat, anzugeben. Auch die derzeit täglich konsumierte Zigaretten-, Zigarren- bzw. Tabakmenge wird erfragt.

Die folgenden Fragen zu Komorbiditäten und Lungen- sowie Lebererkrankungen, Lungentransplantation, Lungen- Volumenreduktion und Pneumonien, sowie zu Exazerbationen und Berufsanamnese entsprechen den bereits im Eingangsfragebogen

gestellten Fragen. Neu ist eine Frage zur ärztlichen Versorgung mit den Items „Hausarzt“, „Lungenarzt“, „Gastroenterologe“, „Andere“ und „Kein Arzt“.

Die im Verlaufsfragebogen enthaltenen Fragen zur Lungenfunktion und den Laboruntersuchungen der Leberenzyme, sowie die Frage nach einem durchgeführten Computertomogramm des Thorax entsprechen denen des Eingangsfragebogens. Der Patient wird hier gebeten, die jeweiligen Angaben gemeinsam mit seinem behandelnden Arzt zu machen.

Der Verlaufsfragebogen schließt mit Fragen zur derzeitigen Therapie („Therapie zur Erweiterung der Atemwege“, „Sauerstofflangzeit-Therapie“), die ebenfalls mit den Fragen im Eingangsfragebogen hierzu identisch sind und mit einer Frage nach einer eventuellen Änderung des Augmentationsstatus.

#### Zusatzfragebogen, Ergänzung 4- 2018

Für die aktuelle Verlaufsuntersuchung haben wir den bisher verwendeten Verlaufsfragebogen um detaillierte Fragen zu Komorbiditäten und Exazerbationen ergänzt.

Die Fragen nach Komorbiditäten („Hat ein **Arzt** seit der letzten Untersuchung eine der folgenden Krankheiten oder Gesundheitsstörungen bei Ihnen festgestellt?“) sind meist dichotom („ja“/ „nein“) gestellt und umfassen insgesamt 49 Items, die nach Organsystemen angeordnet sind.

Um genauere Informationen über eventuelle Exazerbationen zu erhalten, haben wir einen Abschnitt mit Fragen über die Häufigkeit akuter Verschlechterungen innerhalb der letzten 12 Monate und die Anzahl der Krankenhaus- Aufnahmen, Antibiotika- / Kortison- Rezeptierungen, sowie der Medikamentenerhöhungen durch den Patienten selbst aufgrund von Exazerbationen ergänzt.

#### **Verwendete Fragebögen zu Lebensqualität und physischer Leistungsfähigkeit**

##### CAT (COPD Assessment Test)

Der CAT gilt als kurzer und zuverlässiger Fragebogen zur Bewertung und Überwachung der chronisch- obstruktiven Lungenerkrankung (JONES et al., 2009), der hohe psychologisch- psychometrische Testgütekriterien erfüllt (SCHULTZ et al., 2011). Er wird als etabliertes Messinstrument zur Kategorisierung und Gruppierung der COPD in die Einteilung nach GOLD empfohlen (MIRZA et al., 2018; VOGELMEIER et al.,

2018). Der CAT besteht aus acht Items, die jeweils mit einem vom Patienten anzukreuzenden Punktwert von „0“ bis „5“ anzukreuzen sind.

Der Summenscore, welcher zwischen Null und 40 liegen kann, gibt das Ausmaß der Symptomlast an. Abgefragt werden Husten- Frequenz; Verschleimung; Brustenge- Gefühl; Atemnot bei Belastung (Treppensteigen, bergauf gehen); Einschränkungen der häuslichen Aktivität; Bedenken, trotz Lungenerkrankung das Haus zu verlassen; Schlafqualität und subjektives Empfinden der eigenen Energie.

#### mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale)

Der Dyspnoe- Fragebogen mMRC ist ein in der klinischen Praxis häufig genutztes Tool zur Objektivierung von Atemnot bei chronisch- obstruktiver Lungenerkrankung (PEREZ et al., 2015) und gilt damit, aufgrund seiner guten Evaluation auch in der GOLD- Leitlinie für COPD als Alternative zum CAT (VOGELMEIER et al., 2018). Die Einteilung erfolgt in die mMRC- Schweregrade I bis V, je höher der Score, desto schwerer ist die Dyspnoe (Grad I: „nie Atemnot, außer bei starker Anstrengung“, Grad II: „Atemnot beim schnellen Gehen oder beim Bergaufgehen mit leichter Steigung“, Grad III: „geht beim Gehen in der Ebene wegen Atemnot langsamer als Gleichaltrige oder benötigt bei selbst gewählter Geschwindigkeit Pause“, Grad IV: „benötigt eine Pause wegen Atemnot beim Gehen in der Ebene nach ca. 100m oder nach einigen Minuten“, Grad V: „zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen oder sich an- und auszu- ziehen“) (CHHABRA et al., 2009; LAUNOIS et al., 2012). Der eigentlichen Gradeinteilung ist eine Selbsteinschätzung zur aktuellen physischen Verfassung vorangestellt. Studienteilnehmer können zwischen den 6 Items „sehr gut“, „gut“, „weniger gut“, „schlecht“ und „weiß nicht“ wählen, oder die Antwort durch ankreuzen des entsprechenden Feldes verweigern.

#### EQ5D-5L

Der verwendete fünfdimensionale EQ5D-5L- Fragebogen ist eine Weiterentwicklung des EQ5D-3L und wurde mit dem Ziel höherer Sensitivität und geringerer ceiling- Effekte durch die EuroQol-Gruppe erarbeitet (HERDMAN et al., 2011). Er unterscheidet sich vom Vorgänger durch eine von drei auf fünf Antwortmöglichkeiten erhöhte Levelanzahl, während die Anzahl der Dimensionen aufgrund jahrelanger Anwendung bei Studien mit Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen und entsprechender Evidenz beibehalten wurde (LUO et al., 2003; SCHWEIKERT et al., 2006). Neben den fünf Dimensionen „Mobilität“, „Möglichkeit der Selbstversorgung“, „Alltägliche

Tätigkeiten“, „Schmerzen“ und „Angst“, bei deren Beantwortung zwischen fünf Levels (von „keine Probleme“ bis „extreme Einschränkung“/ „nicht in der Lage“) ausgewählt werden kann, beinhaltet der EQ5D5L eine visuelle Analogskala (VAS). Mit ihr soll der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand durch Vergabe eines Punktwertes zwischen 0 (schlechteste Gesundheit) und 100 (beste Gesundheit) selbst einschätzen. Durch die mögliche Beantwortung der fünf Dimensionen mit fünf Levels können 5<sup>5</sup> (=3125) differierende Ausprägungen der Erkrankungs- assoziierten Lebensqualität erfasst werden (GERLINGER et al., 2019; JANSSEN et al., 2013). Diese werden in einem Index zwischen 0 und 1 zusammengefasst. 0 bedeutet den Endpunkt „Tod“, während 1 „volle Gesundheit“ meint (AMELUNG et al., 2018). Da der Auswertungslogarithmus nicht öffentlich zugänglich ist und die Verwendung des Fragebogens einer Lizenz bedarf, kann das exakte Auswertungsverfahren an dieser Stelle nicht erläutert werden.

#### BSA (Bewegungs- und Sportaktivität) - Fragebogen

Der BSA- Fragebogen (BSA-F) wurde mit der Absicht entwickelt, eine möglichst gute Korrelation aus Kürze und Validität zu enthalten, sowie bei klarer Struktur eine flexible Anwendung zur Beurteilung verschiedener Forschungsfragen zu ermöglichen (FUCHS, 2015). Mittels BSA-F soll die individuelle körperliche, beziehungsweise sportliche Aktivität des Patienten durch einen subjektiv auszufüllenden Fragebogen aus den Dimensionen „Häufigkeit“, „Dauer“, „Intensität“ und „Typ“ erfasst werden. Damit basiert der BSA-F auf dem FITT- Modell (*frequency, intensity, time and type*) (BARISIC et al., 2011; MONTOYE, 2000).

Eine grobe Gliederung in drei Teile wird bei der Auswertung in folgender Weise vorgenommen: der erste Teil erfasst in zwei Blöcken die körperliche Aktivität im beruflichen Rahmen (Index1); Teil zwei erfragt die Freizeit- Bewegungsaktivität (Index 2) mit 8 Items, während im letzten Abschnitt (Block 5& 6) eine Messung der Sportaktivität im engeren Sinne (Index 3) vorgenommen wird. Die Einheit ist jeweils Minuten/ Woche. Des Weiteren wird die Anzahl gestiegener Stockwerke pro Woche erfasst.

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Alpha-1- Antitrypsinmangel aus dem „Deutschen Register für Personen mit Alpha-1- Antitrypsinmangel“ der Klinik für Innere Medizin V- Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/ Saar eingeschlossen.

Vor der Aufnahme in das Register und der für diese Studie durchgeführten Verlaufsbefragung wurde von jedem eingeschlossenen Patienten eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Die Fähigkeit, die zugesandten Formulare geistig und körperlich bearbeiten zu können war essentiell.

Für den zweiten Abschnitt der Fragestellung (Eingruppierung nach der GOLD- Klassifikation und Vergleich der jeweiligen Lungenfunktionsparameter) war zudem eine FEV1/VC- Ratio von  $<0,7$  ein Kriterium für den Einschluss. Zudem wurden hier nur Patienten mit gültigem CAT- bzw. mMRC- Fragebogen und mitgesandter Lungenfunktionsprüfung eingeschlossen.

Berücksichtigt wurden ausschließlich Patienten mit dem Phänotyp ZZ. Ausschlusskriterium war der Phänotyp PI MZ.

## **Datenerfassung und Auswertung**

Die analysierten Daten stammen aus einer Verlaufsbefragung des Deutschen Registers für Patienten mit AATD und beinhalten Daten aus dem Untersuchungszeitraum von November 2018 bis Mai 2019.

Im Anschluss an die digitalisierte Erfassung der Daten in Microsoft Access 2010 erfolgte ein Transfer in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25. Weiterhin wurden Tabellen und Diagramme mittels Microsoft Excel 2016 erstellt.

Da es sich bei den in den Fragebögen erfassten Informationen zum größten Teil um subjektive Angaben und durch die registrierten Patienten selbst auszufüllende Informationen handelt, sind die Datensets der einzelnen Patienten nicht immer zur Gänze vorhanden.

Die Tatsache, dass insbesondere bei der Unterscheidung der Lungenfunktionsparameter in prä- bzw. postdilatatorische Ergebnisse Ungenauigkeiten vorliegen, hat dazu geführt, dass wir alle Lungenfunktionsparameter als postdilatatorische Messwerte angenommen haben. Dies rechtfertigen wir dadurch, dass langwirksame  $\beta$ - Agonisten in der COPD- Therapie standardmäßig eingesetzt werden und durch Medikamente unverfälschte Messwerte im hier betrachteten Kollektiv vermutlich nicht zu erheben sind.

Quantitative Merkmale werden durch Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben; für qualitative Merkmale wurden Häufigkeiten und prozentuale Verteilungen berechnet.

Mittels IBM SPSS Statistics 25 wurden bivariate Korrelationen und multivariate Regressionen berechnet, um Zusammenhänge zwischen objektiven Werten (Lungenfunktion, Exazerbationen, Alter, Pack- Years etc.) und den Ergebnissen der verwendeten subjektiven Fragebögen zu analysieren. Zur Korrelation zweier metrischer Variablen wurde der Pearson- Korrelationskoeffizient genutzt. Wurden Variablen unterschiedlicher Skalenniveaus, die mindestens ordinalskaliert sind, miteinander korreliert, wurde der Spearman- Korrelationskoeffizient verwendet.

Auch für die vergleichende Analyse der Einteilungen der Patienten in die GOLD- Gruppen „A“ bis „D“, bzw. die Beurteilung der Symptomlast unter Nutzung von CAT und mMRC wurden bivariate Korrelationen berechnet. Der Einfluss verschiedener Variablen auf diese beiden Fragebögen wurde durch multivariate Regressionen unter

Nutzung des Regressionskoeffizienten  $\beta$  und des 95%- Konfidenzintervalles überprüft.  
Ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als Signifikanzniveau bestimmt.

## Ergebnisse

### Deskriptive Statistik der untersuchten Patientengruppe

#### Gesamte in der Studie untersuchte Patientengruppe

Die in der vorliegenden Studie untersuchte Patientengruppe bestand aus 237 erfassten Datensätzen und war zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel 64 Jahre alt (Standard-Abweichung genau 10) und hatte einen BMI von  $25 \pm 4 \text{ kg/ m}^2$ .

52,7% (125) der Personen waren männlich, 46% (109) weiblich. 158 Patienten (66,7%) hatten eine positive Raucheranamnese. Davon rauchten 6 (2,5%) zum Befragungszeitpunkt weiterhin regelmäßig. Bei 32,5% (n= 77) war die Raucheranamnese leer, während 2 Patienten (0,8%) keine Angabe machten.

131 Patienten (55,3%) erhielten eine AAT- Substitutionstherapie, 178 (75,1%) Patienten erhielten Medikamente zur Therapie ihres pulmonologischen Krankheitsbildes und 74 (31,2%) der Patienten standen unter Sauerstofflangzeit-Therapie. Diese Informationen werden in Tabelle 1 nochmals zusammengefasst.

#### Patienten mit nachgewiesener pulmonaler Obstruktion ( $FEV_1/VC < 0,7$ )

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die deskriptive Statistik der Patientengruppe mit nachgewiesener pulmonaler Obstruktion. Die Anzahl verarbeiteter Fälle mit nachgewiesener pulmonaler Obstruktion ( $FEV_1/VC < 0,7$ ) betrug 143. Zum Zeitpunkt der Befragung war dieses Kollektiv im Mittel  $64 \pm 10$  Jahre alt. Der BMI betrug  $25 \pm 4 \text{ kg/ m}^2$ .

Bei 3 Personen fehlte die gültige Angabe des Geschlechts. Von den übrigen Patienten waren 82 (58,6%) männlich und 58 (41,4%) weiblich. 108 (75,5%) gaben an, jemals geraucht zu haben. 33 (23,1%) hatten anamnestisch nie geraucht, während 2 Personen keine Angabe zu ihren Rauchgewohnheiten machten. Eine Person (0,7%) rauchte zum Zeitpunkt der Befragung weiterhin.

97 der 143 (67,8%) eingeschlossenen Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Befragung eine AAT- Augmentationstherapie, bei 2,8% (n=4) fehlte die Angabe. 123 (86%) der Patienten erhielt eine spezifische medikamentöse Therapie ihrer pulmonalen Erkrankung. 12 Patienten (8,4%) gaben an, keine solcher Medikamente einzunehmen

und bei 7 Patienten fehlte diese Angabe. Über eine Sauerstofflangzeittherapie berichteten 56 (39,2%) der Patienten.

| Variable                       | Mittelwert ± SD | Median | IQR   | Gültige/Gesamt/ % |
|--------------------------------|-----------------|--------|-------|-------------------|
| Alter                          | 63,86 ± 10,66   | 63     | 15    | 235/ 237/ 99,2    |
| BMI                            | 24,52 ± 4,44    | 24,09  | 5,03  | 228/ 237/ 96,2    |
| Pack Years                     | 17,39 ± 13,25   | 15,75  | 15,95 | 145/ 237/ 61,2    |
| FEV1                           | 1,57 ± 0,82     | 1,37   | 1,02  | 201/ 237/ 84,8    |
| FEV1%pred                      | 55,19 ± 26,61   | 48,89  | 34,02 | 188/ 237/ 79,3    |
| DLCO                           | 4,28 ± 2,15     | 3,96   | 2,,69 | 89/ 237/ 37,6     |
| DLCO%pred                      | 47,95 ± 21,88   | 45,02  | 24,06 | 117/ 237/ 49,4    |
| Exazerbationen im letzten Jahr | 2,24 ± 7,16     | 1      | 2     | 177/ 237/ 74,7    |
| SGRQ Total- Score              | 45,87 ± 21,93   | 46,91  | 31    | 206/ 237/ 86,9    |
| CAT Score                      | 17,34 ± 8,02    | 18     | 12    | 214/ 237/ 90,3    |
| mMRC                           | 1,66 ± 1,14     | 2      | 2     | 191/ 237/ 80,6    |
| EQ- VAS                        | 57,18 ± 22,49   | 60     | 35    | 223/ 237/ 94,1    |
| EQ5D-5D-5L-Index               | 0,80 ± 0,20     | 0,83   | 0,28  | 213/ 237/ 89,9    |
| BSA Index 1                    | 3,16 ± 2,19     | 3      | 4     | 98/ 237/ 41,4     |
| BSA Index 2                    | 425,32 ± 465,93 | 285    | 519   | 155/ 237/65,4     |
| BSA Index 3                    | 180,33 ± 149,92 | 150    | 191   | 101/ 237/ 42,6    |

Tabelle 1: Basisinformation Gesamtkollektiv

| Variable                       | Mittelwert ± SD  | Median | IQR   | Gültige/Gesamt/ % |
|--------------------------------|------------------|--------|-------|-------------------|
| Alter                          | 64,14 ± 10       | 63     | 15    | 141/ 143/ 98,6    |
| BMI                            | 24,61 ± 4,39     | 24,11  | 4,87  | 137/ 143/ 95,8    |
| Pack Years                     | 17,14 ± 11,08    | 16,5   | 15    | 105/ 143/ 73,4    |
| FEV1                           | 1,37± 0,64       | 1,27   | 0,76  | 143/ 143/ 100     |
| FEV1%pred                      | 46,37 ± 18,80    | 43,75  | 25,84 | 136/ 143/ 95,1    |
| DLCO                           | 3,97 ± 1,82      | 3,9    | 2,39  | 71/ 143/ 49,7     |
| DLCO%pred                      | 43,95 ± 17,41    | 43,59  | 19,63 | 85/ 143/ 59,4     |
| Exazerbationen im letzten Jahr | 2,69 ± 8,73      | 1      | 3     | 112/ 143/ 78,3    |
| SGRQ Total- Score              | 48,15 ± 17,09    | 48,67  | 25    | 133/ 143/ 93      |
| CAT Score                      | 18,23 ± 7,16     | 18     | 10    | 134/ 143/ 93,7    |
| mMRC                           | 1,85 ± 0,99      | 2      | 2     | 114/ 143/ 79,7    |
| EQ- VAS                        | 54,41 ± 19,65    | 51     | 30    | 135/ 143/ 94,4    |
| EQ5D-5D-5L-Index               | 0,8 ± 0,19       | 0,83   | 0,25  | 129/ 143/ 90,2    |
| BSA Index 1                    | 3,31 ± 2,22      | 3      | 3     | 58/ 143/ 40,6     |
| BSA Index 2                    | 404,27 ± 461,39  | 249    | 482   | 98/ 143/ 68,5     |
| BSA Index 3                    | 161,71 ± 125,311 | 135    | 185   | 65/ 143/ 45,5     |

Tabelle 2: Basisinformation Kollektiv mit nachgewiesener bronchopulmonaler Obstruktion

## **Teil 1- Evaluation der Anwendbarkeit verschiedener HrQoL- Tools auf Patienten mit AATD**

### **Einfluss klinischer Parameter auf das Ergebnis des SGRQ**

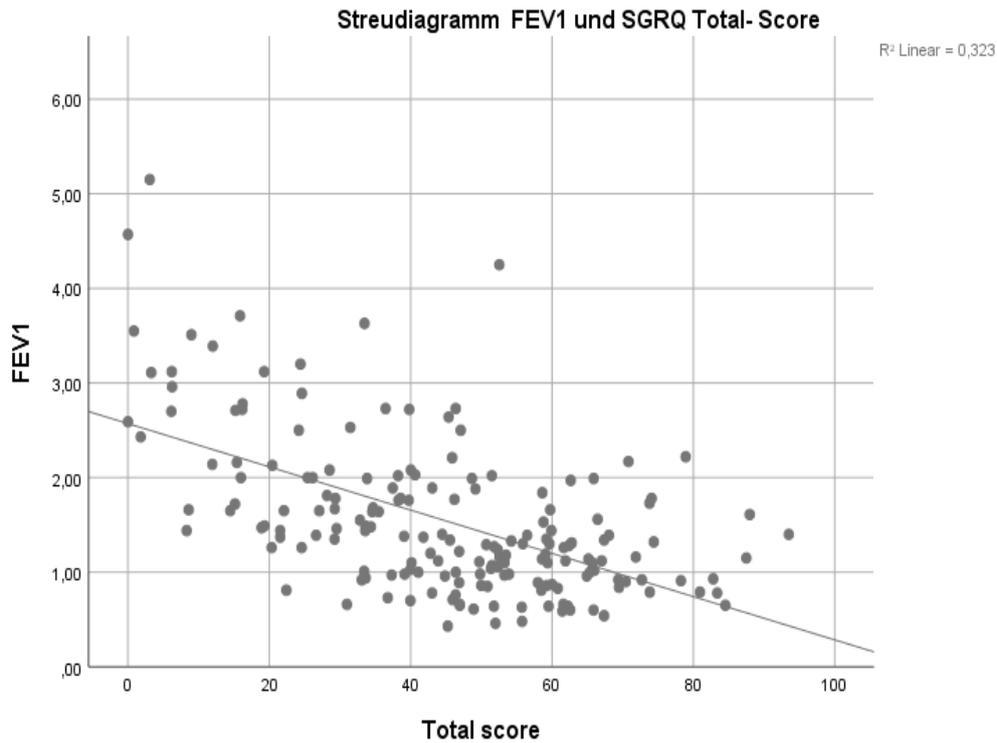
Bereits in früheren Studien wurden bivariate Zusammenhänge zwischen dem SGRQ und klinischen Parametern der Lungenfunktion und der Exazerbationshäufigkeit beschrieben (BERNHARD et al., 2017).

Auch in der vorliegenden Verlaufsbefragung konnten signifikante Korrelationen ( $p < 0,001$ ) zwischen dem SGRQ Total- Score und dem Alter ( $r = 0,355$ ), der FEV1 ( $-0,569$ ), der DLCO ( $-0,453$ ), sowie der Exazerbationshistorie festgestellt werden. Das bedeutet, dass eine eingeschränkte Lungenfunktion mit höheren Ergebnissen im SGRQ (zunehmende Einschränkung der Lebensqualität) einhergeht. Der Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des SGRQ und der FEV1 als Maß für die bronchopulmonale Obstruktion ist in Abbildung 5 dargestellt.

In der Analyse möglicher Korrelationen der Teil- Scores des SGRQ mit obig beschriebenen Parametern ergaben sich partiell höhere Korrelationen.

Signifikante Zusammenhänge mit dem Body- Mass- Index, oder der Anzahl gerauchter Zigaretten (in Pack- Years) zeigten sich weder in der Korrelationsanalyse mit dem Total- Score, noch mit den Teil- Ergebnissen des SGRQ. Die untersuchten bivariaten Korrelationen zwischen klinischen Parametern und dem Lebensqualitätsfragebogen mit ihrem Signifikanzniveau und dem jeweiligen Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In den Tabellen 4 und 5 sind die ermittelten Zusammenhänge zwischen den untersuchten klinischen Größen und den Teilergebnissen des SGRQ in gleicher Weise zusammengefasst. Während auch hier die Lungenfunktionsparameter, das Alter, sowie die Exazerbationshistorie signifikant mit den Teilscores des SGRQ korrelieren, sind die ermittelten Korrelationen zwischen SGRQ- Teilergebnissen und BMI, beziehungsweise Pack- Years nicht signifikant.



**Abbildung 5: Korrelation zwischen FEV1 und SGRQ Total- Score**

| Variable       | r (Pearson) | p       |
|----------------|-------------|---------|
| Alter          | 0,355       | < 0,001 |
| BMI            | 0,07        | 0,33    |
| FEV1           | -0,569      | <0,001  |
| TLCO           | -0,453      | <0,001  |
| FEV1%pred      | -0,567      | <0,001  |
| DLCO%pred      | -0,474      | <0,001  |
| Pack Years     | 0,029       | 0,74    |
| Variable       | r(Spearman) | p       |
| Exa .12 Mon.   | 0,556       | <0,001  |
| Exa. Hosp.     | 0,347       | <0,001  |
| Exa. Med. esk. | 0,478       | <0,001  |
| Exa. Dosis     | 0,29        | 0,003   |

**Tabelle 3: Bivariate Korrelationen zwischen dem SGRQ Total- Score und klinischen Parametern**

| Pearson- Korrelationen klinischer Parameter mit SGRQ Teil- Scores |             |       |                |        |       |         |            |            |         |
|---|-------------|-------|----------------|--------|-------|---------|------------|------------|---------|
|   | Teil- Score | Alter | Pack-<br>Years | BMI    | FEV1  | TLCO    | FEV1%pred. | DLCO%pred. |         |
| Symptoms-<br>Score  | r           | 1     | ,277**         | -0,005 | 0,012 | -,466** | -,401**    | -,503**    | -,399** |
|   | p           |       | < 0,001        | 0,954  | 0,867 | < 0,001 | < 0,001    | < 0,001    | < 0,001 |
|   | n           | 219   | 218            | 137    | 210   | 188     | 86         | 176        | 112     |
| Activity-<br>Score  | r           | 1     | ,327**         | 0,101  | 0,056 | -,679** | -,567**    | -,628**    | -,565** |
|   | p           |       | < 0,001        | 0,236  | 0,418 | < 0,001 | < 0,001    | < 0,001    | < 0,001 |
|   | n           | 219   | 217            | 140    | 211   | 190     | 85         | 178        | 111     |
| Impacts-<br>Score   | r           | 1     | ,286**         | -0,042 | 0,081 | -,426** | -,272*     | -,448**    | -,335** |
|   | p           |       | < 0,001        | 0,625  | 0,244 | < 0,001 | 0,012      | < 0,001    | < 0,001 |
|   | n           | 217   | 215            | 139    | 209   | 189     | 84         | 177        | 111     |

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

**Tabelle 4: Bivariate Korrelationen klin. Parameter mit SGRQ Teil- Scores**

| Spearman- Korrelationen klinischer Parameter mit SGRQ Teil- Scores |             |  |                                       |                                      |                                 |        |
|--|-------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------|
|  | Teil- Score | Anzahl Exazerbationen<br>in 12 Monaten | Exazerbationen<br>stationär behandelt | Exazerbationen<br>ambulant behandelt | selbstständige<br>Dosiserhöhung |        |
| Symptoms-<br>Score   | r           | 1,000                                  | ,571**                                | ,269**                               | ,530**                          | ,263** |
|  | p           |  | < 0,001                               | 0,004                                | < 0,001                         | 0,006  |
|  | n           | 219                                    | 168                                   | 111                                  | 121                             | 106    |
| Activity-<br>Score   | r           | 1,000                                  | ,459**                                | ,343**                               | ,415**                          | ,242*  |
|  | p           |  | < 0,001                               | < 0,001                              | < 0,001                         | 0,013  |
|  | n           | 219                                    | 165                                   | 110                                  | 119                             | 105    |
| Impacts-<br>Score  | r           | 1,000                                  | ,504**                                | ,317**                               | ,440**                          | ,308** |
|  | p           |  | < 0,001                               | 0,001                                | < 0,001                         | 0,001  |
|  | n           | 217                                    | 165                                   | 109                                  | 119                             | 104    |

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

**Tabelle 5: Bivariate Korrelationen klin. Parameter mit SGRQ Teil- Scores**

Weiterhin konnten in einfachen und multiplen linearen Regressionsanalysen signifikante Zusammenhänge zwischen der Exazerbationshistorie innerhalb des letzten Jahres, beziehungsweise der Lungenfunktion und dem SGRQ Total- Score nachgewiesen werden (siehe hierzu Tabelle 6 bis 11).

Der Multikollinearität verschiedener Variablen, insbesondere innerhalb der Lungenfunktion (FEV1  $\leftrightarrow$  FEV1%pred.) und der Variablen bezüglich der Exazerbationshistorie (Exa.Hosp  $\leftrightarrow$  Exa.12Mon.) ist eine Analyse des Einflusses verschiedener klinischer Parameter in mehreren differenzierten Modellen geschuldet.

| einfache lineare Regressionen- Einfluss auf SGRQ Total- Score |                                  |                |                               |                  |                                       |                |
|---|----------------------------------|----------------|-------------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------|
| Variable  | Regressionskoeffizienten $\beta$ |                | Standardfehler<br>von $\beta$ | Signifikanz<br>p | R <sup>2</sup> / korr. R <sup>2</sup> | 95%KI          |
|   | unstandardisiert                 | standardisiert |                               |                  |                                       |                |
| Alter   | 0,716                            | 0,355          | 0,132                         | <0,001           | 0,126/0,122                           | 0,477; 0,977   |
| BMI   | 0,335                            | 0,07           | 0,34                          | 0,325            | 0,005/ 0,000                          | -0,335; 1,005  |
| Packyears   | 0,048                            | 0,029          | 0,146                         | 0,741            | 0,001/ -0,007                         | -0,240; 0,337  |
| FEV1  | -14,139                          | -0,569         | 1,538                         | <0,001           | 0,323/ 0,319                          | -17,17; -11,10 |
| FEV1%pred.  | -0,469                           | -0,567         | 0,053                         | <0,001           | 0,321/ 0,317                          | -0,574; -0,365 |
| DLCO  | -4,312                           | -0,453         | 0,948                         | <0,001           | 0,206/ 0,196                          | -6,198; -2,426 |
| DLCO%pred.  | -0,441                           | -0,474         | 0,08                          | <0,001           | 0,224/ 0,217                          | -0,6; -0,282   |
| Exa .12 Mon.  | 0,552                            | 0,19           | 0,229                         | 0,017            | 0,036/ 0,03                           | 0,101; 1,004   |
| Exa. Hosp   | 9,269                            | 0,387          | 2,176                         | <0,001           | 0,150/ 0,141                          | 4,953; 13,586  |
| Exa. Med. esk.  | 4,689                            | 0,386          | 1,059                         | <0,001           | 0,149/ 0,141                          | 2,592; 6,787   |
| Exa. Dosis  | 1,654                            | 0,192          | 0,853                         | 0,055            | 0,037/ 0,027                          | -0,039; 3,347  |

Tabelle 6: einfache lineare Regressionsanalyse SGRQ Total- Score. Exa. Hosp- Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt; Exa. Med. esk. - Eskalation der Medikation aufgrund einer Exazerbation; Exa. Dosis- Dosiserhöhung eines Medikaments aufgrund einer Exazerbation.

| multiple lineare Regressionen; Einfluss auf SGRQ Total- Score |                                  |                |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------|
| Variable  | Regressionskoeffizienten $\beta$ |                | Standardfehler |
|   | unstandardisiert                 | standardisiert | von $\beta$    |
| Konstante   | 23,398                           |                | 38,017         |
| Alter   | 0,422                            | 0,159          | 0,482          |
| BMI   | 0,32                             | 0,06           | 0,85           |
| Packyears   | 0,246                            | 0,124          | 0,385          |
| FEV1  | 21,513                           | 0,629          | 18,272         |
| FEV1%pred.  | -0,905                           | -0,797         | 0,528          |
| DLCO  | -4,715                           | -0,522         | 8,224          |
| DLCO%pred.  | 0,115                            | 0,117          | 0,831          |
| Exa .12 Mon.  | -1,481                           | -0,076         | 11,933         |
| Exa. Hosp   | 44,074                           | 0,398          | 21,432         |
| Exa. Med. esk   | 8,014                            | 0,345          | 11,428         |
| Exa. Dosis  | 14,977                           | 0,32           | 13,972         |
| R <sup>2</sup>  | 0,815                            |                |                |
| korr R <sup>2</sup>   | 0,67                             |                |                |
| F (df=11; 14)   | 5,617                            |                |                |

\*p< 0,05; \*\*p< 0,01; \*\*\*p< 0,001

Tabelle 7: Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score (ANOVA Sig. p<0,01)

| multiple lineare Regressionen; Einfluss auf SGRQ Total- Score |                                  |                |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------|
| Variable  | Regressionskoeffizienten $\beta$ |                | Standardfehler |
|   | unstandardisiert                 | standardisiert | von $\beta$    |
| Konstante   | 38,67                            |                | 41,46          |
| Alter   | 0,537                            | 0,196          | 0,546          |
| BMI   | -0,471                           | -0,09          | 0,973          |
| Packyears   | -0,013                           | -0,007         | 0,454          |
| FEV1  | -12,556                          | -0,374         | 10,004         |
| DLCO  | -1,126                           | -0,143         | 2,425          |
| Exa .12 Mon.  | 6,654                            | 0,35           | 4,577          |
| Exa. Hosp   | -0,712                           | -0,009         | 13,777         |
| Exa. Dosis  | -1,103                           | -0,025         | 11,109         |
| R <sup>2</sup>  | 0,609                            |                |                |
| korr R <sup>2</sup>   | 0,435                            |                |                |
| F (df=8; 18)  | 3,5                              |                |                |

\*p< 0,05; \*\*p< 0,01; \*\*\*p< 0,001

Tabelle 8: Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 1 (ANOVA Sig. p<0,05)

| multiple lineare Regressionen; Einfluss auf SGRQ Total- Score |                                  |                |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------|
| Variable  | Regressionskoeffizienten $\beta$ |                | Standardfehler |
|   | unstandardisiert                 | standardisiert | von $\beta$    |
| Konstante   | 15,716                           |                | 24,367         |
| Alter   | 0,75*                            | 0,297*         | 0,309          |
| BMI   | 0,098                            | 0,019          | 0,581          |
| Packyears   | 0,163                            | 0,072          | 0,299          |
| FEV1%pred.  | -0,341                           | -0,313         | 0,178          |
| DLCO%pred.  | -0,255                           | -0,277         | 0,146          |
| Exa. Hosp   | 7,711**                          | 0,413**        | 2,111          |
| Exa. Med. esk   | 6,192**                          | 0,321**        | 0,146          |
| Exa. Dosis  | 7,895                            | 0,142          | 6,82           |
| R <sup>2</sup>  | 0,752                            |                |                |
| korr R <sup>2</sup>   | 0,679                            |                |                |
| F (df=8; 27)  | 10,237                           |                |                |

\*p< 0,05; \*\*p< 0,01; \*\*\*p< 0,001

Tabelle 9: Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 2 (ANOVA Sig. p<0,001)

| multiple lineare Regressionen; Einfluss auf SGRQ Total- Score |                                  |                |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------|
| Variable  | Regressionskoeffizienten $\beta$ |                | Standardfehler |
|   | unstandardisiert                 | standardisiert | von $\beta$    |
| Konstante   | 146,596                          |                | 49,64          |
| Alter   | 0,574**                          | 0,266**        | 0,216          |
| Größe   | ´-0,7*                           | ´-0,286*       | 0,284          |
| Gewicht   | 0,284                            | 0,224          | 0,143          |
| FEV1%pred.  | ´-0,486***                       | ´-0,463***     | 0,13           |
| DLCO%pred.  | ´-0,112                          | ´-0,118        | 0,122          |
| Rauchdauer (Jahre)  | -0,337                           | -0,149         | 0,227          |
| R <sup>2</sup>  | 0,401                            |                |                |
| korr R <sup>2</sup>   | 0,344                            |                |                |
| F (df=6; 63)  | 7,037                            |                |                |
| *p< 0,05; **p< 0,01; ***p< 0,001                              |                                  |                |                |

Tabelle 10: Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 3 (ANOVA Sig. p<0,001)

| multiple lineare Regressionen; Einfluss auf SGRQ Total- Score |                                  |                |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------|
| Variable  | Regressionskoeffizienten $\beta$ |                | Standardfehler |
|   | unstandardisiert                 | standardisiert | von $\beta$    |
| Konstante   | 82,747                           |                | 53,664         |
| Alter   | 0,577**                          | 0,255*         | 0,212          |
| Größe   | -0,338                           | -0,13          | 0,302          |
| Gewicht   | 0,158                            | 0,119          | 0,142          |
| FEV1%pred.  | ´-0,410**                        | ´-0,397**      | 0,13           |
| DLCO%pred.  | -0,182                           | -0,203         | 0,115          |
| Rauchdauer (Jahre)  | -0,106                           | -0,44          | 0,245          |
| Exa .12 Mon.  | 2,943***                         | 0,401***       | 0,701          |
| R <sup>2</sup>  | 0,6                              |                |                |
| korr R <sup>2</sup>   | 0,542                            |                |                |
| F (df=7;48)   | 10,305                           |                |                |
| *p< 0,05; **p< 0,01; ***p< 0,001                              |                                  |                |                |

Tabelle 11 Multiple lineare Regression SGRQ Total- Score Teilmodell 4 (ANOVA Sig. p<0,001)

## **Korrelationen unterschiedlicher HrQoL- Tools**

### **Signifikante Korrelationen zwischen mMRC und SGRQ**

In der Analyse der bivariaten Beziehungen zwischen in der Befragung erhobenen Ergebnissen der Fragebögen SGRQ und mMRC konnten hoch signifikante positive Korrelationen nachgewiesen werden.

Eine Zunahme der Dyspnoe (- ausgedrückt in einem steigenden mMRC- Grad) steht in Zusammenhang mit einer zunehmenden, durch den SGRQ gemessenen Beeinträchtigung der HrQoL.

So sind die Korrelationen zwischen SGRQ Total- Score und mMRC- Grad ( $r = 0,779$ ), beziehungsweise zwischen SGRQ Total- Score und der dem mMRC- Grad vorangestellten Selbsteinschätzung der aktuellen physischen Verfassung (mMRC- Verfassung;  $r = 0,807$ ) auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  hoch signifikant. Diese Zusammenhänge sind in den beiden, diesem Abschnitt angeschlossenen Abbildungen 6 und 7 graphisch dargestellt.

Da es sich bei dem Item „mMRC- Verfassung“ um ein ordinalskaliertes Merkmal handelt, wurden in dieser Korrelationsanalyse Spearman- Korrelationskoeffizienten verwendet.

Weiterhin wurden der mMRC- Grad, also der eigentliche Indikator für Dyspnoe- Symptome, sowie „mMRC- Verfassung“, eine subjektive Bewertung des allgemeinen Befindens mit den jeweiligen SGRQ Teil- Scores korreliert. Die Analyse ergab auch hier hoch signifikante Beziehungen. Die statistischen Größen der Signifikanz und den jeweiligen Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 12 zu finden.

| Korrelationen SGRQ und mMRC |                 |                     |                     |                    |                  |
|-----------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| Korrelation nach Pearson    |                 |                     |                     |                    |                  |
|                             | mMRC-Grad       | SGRQ Symptoms score | SGRQ Activity score | SGRQ Impacts score | SGRQ Total score |
| mMRC-Grad                   | 1               | ,628**              | ,843**              | ,652**             | ,779**           |
| Korrelation nach Spearman   |                 |                     |                     |                    |                  |
|                             | mMRC Verfassung | SGRQ Symptoms score | SGRQ Activity score | SGRQ Impacts score | SGRQ Total score |
| mMRC Verfassung             | 1               | ,643**              | ,745**              | ,727**             | ,807**           |

\*\* . Signifikanz (2- seitig)  $p < 0,001$

Tabelle 12: Korrelationen zwischen SGRQ und mMRC

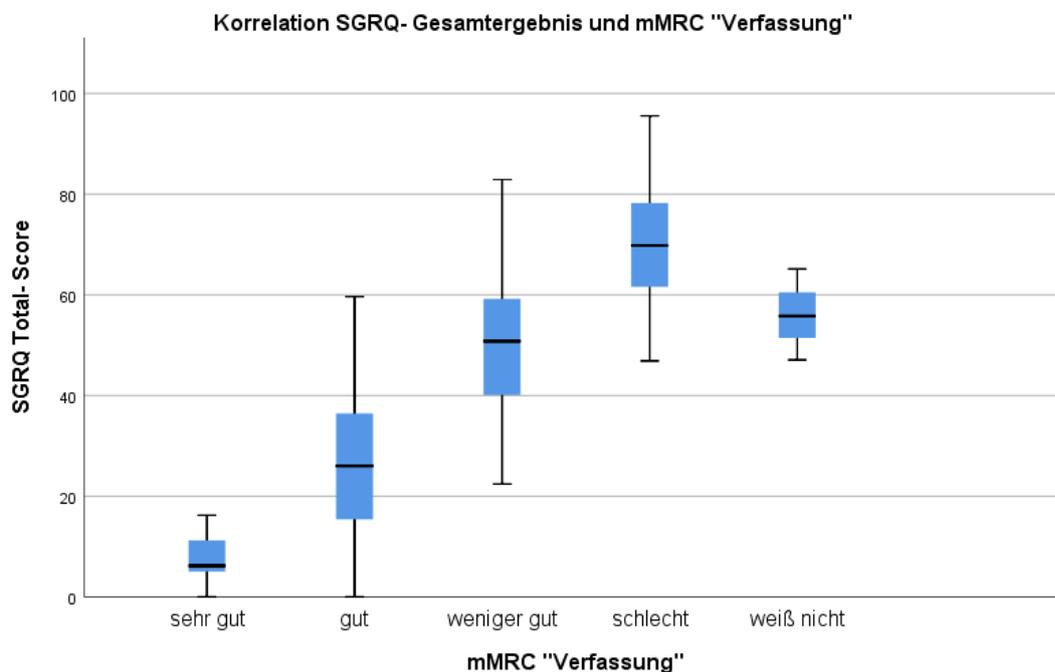
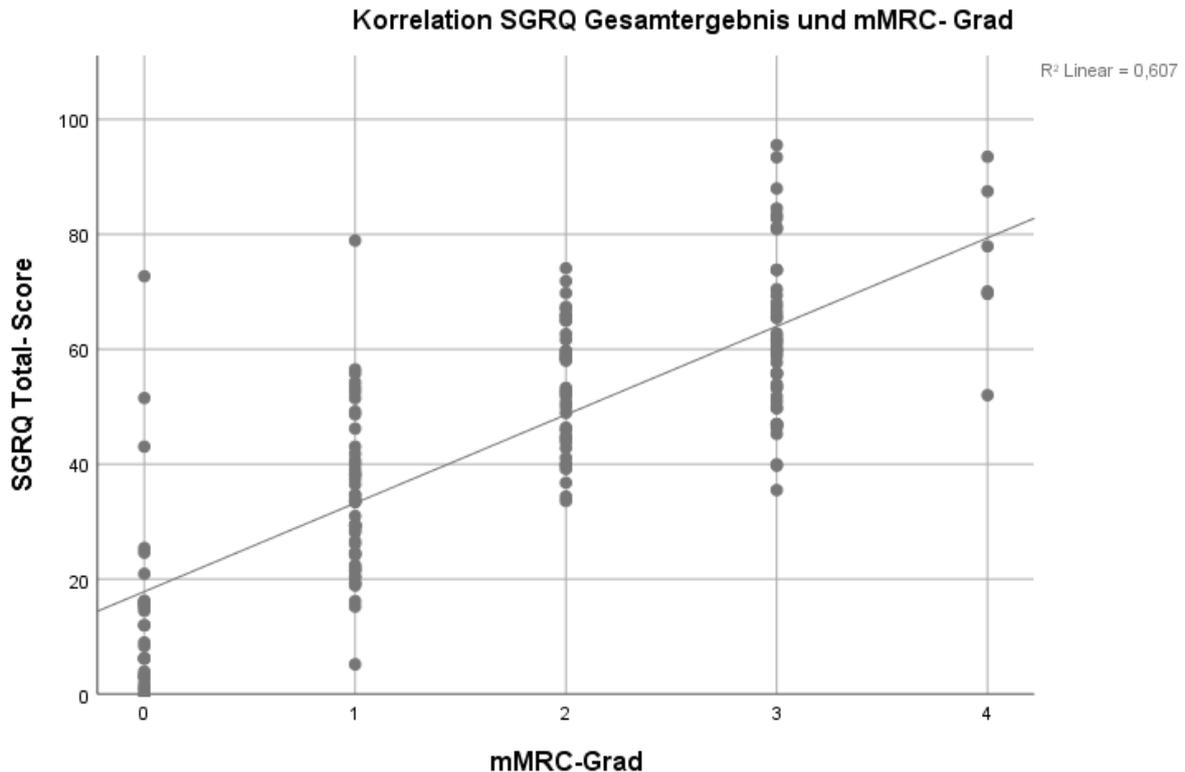


Abbildung 6: Boxplot der Korrelation zwischen SGRQ Total- Score und mMRC "Verfassung"



**Abbildung 7: Streudiagramm der Korrelation zwischen SGRQ Total- Score und mMRC- Grad**

Analyse der Korrelation von CAT und SGRQ

In der Korrelationsanalyse zwischen CAT und SGRQ zeigten sich hoch signifikante Zusammenhänge auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Tabelle 13 fasst diese Korrelationen, sowie die errechneten Koeffizienten zwischen den einzelnen Items des CAT und dem SGRQ Gesamtergebnis sowie seinen Teilergebnissen zusammen. Eine graphische Darstellung der Korrelation zwischen den Gesamtergebnissen beider Fragebögen ist diesem Abschnitt in Abbildung 8 angegliedert. Das Signifikanzniveau beträgt hier  $p < 0,001$ . Der Korrelationskoeffizient für diesen Zusammenhang ist  $r = 0,873$ .

| Korrelationen CAT und SGRQ  |                           |                           |                          |                        |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
| Korrelation nach Pearson    |                           |                           |                          |                        |
|                             | SGRQ<br>Symptoms<br>Score | SGRQ<br>Activity<br>Score | SGRQ<br>Impacts<br>Score | SGRQ<br>Total<br>Score |
| CAT_ Husten                 | ,569**                    | ,291**                    | ,411**                   | ,437**                 |
| CAT_Schleim                 | ,589**                    | ,357**                    | ,462**                   | ,496**                 |
| CAT_Brustenge               | ,513**                    | ,502**                    | ,599**                   | ,590**                 |
| CAT_Treppensteigen          | ,522**                    | ,752**                    | ,568**                   | ,689**                 |
| CAT_häusliche_<br>Aktivität | ,603**                    | ,834**                    | ,724**                   | ,811**                 |
| CAT_Haus verlassen          | ,495**                    | ,584**                    | ,684**                   | ,673**                 |
| CAT_Schlaf                  | ,419**                    | ,502**                    | ,598**                   | ,599**                 |
| CAT_Energie                 | ,590**                    | ,732**                    | ,686**                   | ,756**                 |
| CAT_Summe                   | ,742**                    | ,803**                    | ,808**                   | ,873**                 |

\*\* . Signifikanz (2-seitig) p< 0,001

Tabelle 13: Korrelationen zwischen SGRQ und CAT

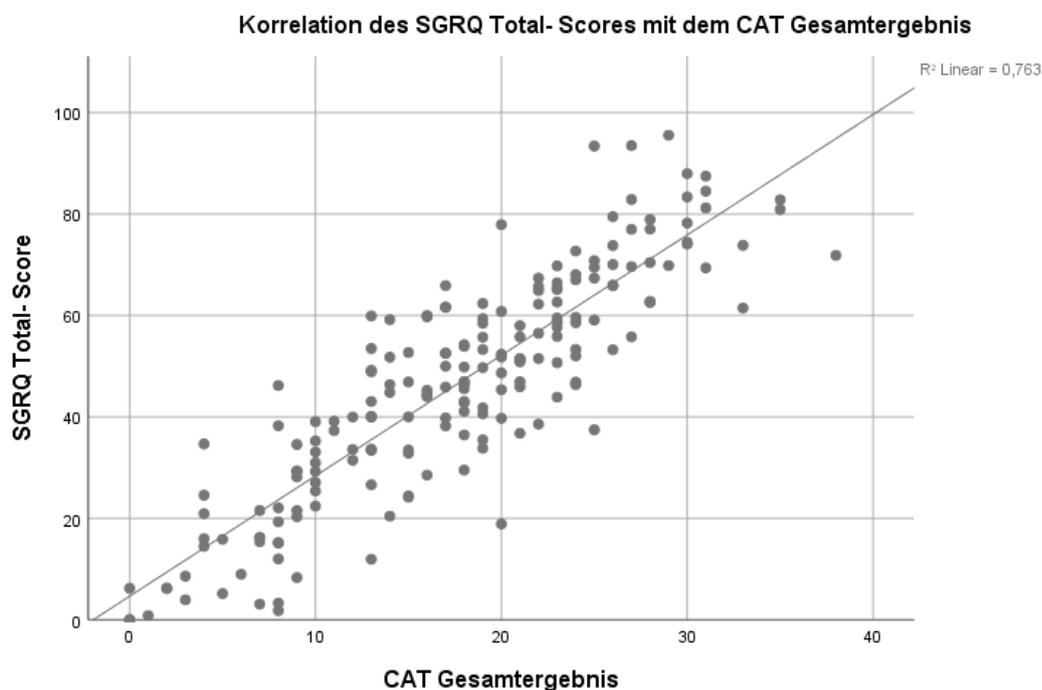


Abbildung 8: Streudiagramm der Korrelation des SGRQ- Total Score mit dem Gesamtergebnis des CAT

## Korrelationsanalyse BSA und SGRQ

Zwischen dem BSA- Index 1 (Bewegung i.R. der beruflichen Tätigkeit) und dem SGRQ Gesamtergebnis konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Die beiden anderen Indizes des BSA, sowie die Variable „Treppensteigen/ Woche“ korrelieren signifikant mit dem SGRQ Total- Score. Die ermittelten Korrelationskoeffizienten, sowie die jeweiligen Signifikanzen sind in Tabelle 14 aufgeführt.

| <b>Korrelationen BSA und SGRQ</b>       |                              |
|---|------------------------------|
| Korrelation nach Pearson                |                              |
|   | <b>SGRQ Total-<br/>score</b> |
| <b>Total score</b>                      | 1                            |
| <b>BSA_Index 1</b>                      | -0,004                       |
| <b>BSA_Index 2</b>                      | -,323 **                     |
| <b>BSA_Index 3</b>                      | -,235 *                      |
| <b>BSA_<br/>Treppensteigen</b>          | -,336 **                     |
| ** . Signifikanz (2-seitig) $p < 0,001$ |                              |
| * . Signifikanz (2-seitig) $p < 0,05$   |                              |

Tabelle 14: Korrelationen zwischen BSA und SGRQ Total- Score

| <b>Korrelationen BSA und SGRQ; Teil-Scores</b> |                                    |                                    |                                  |                                 |
|--|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Korrelation nach Pearson                       |                                    |                                    |                                  |                                 |
|  | <b>SGRQ<br/>Symptoms<br/>Score</b> | <b>SGRQ<br/>Activity<br/>Score</b> | <b>SGRQ<br/>Impact<br/>Score</b> | <b>SGRQ<br/>Total<br/>Score</b> |
| <b>BSA_Index 1</b>                             | -0,010                             | -0,028                             | -0,022                           | -0,004                          |
| <b>BSA_Index 2</b>                             | -,275 **                           | -,329 **                           | -,285 **                         | -,323 **                        |
| <b>BSA_Index 3</b>                             | -,207 *                            | -0,134                             | -,250 *                          | -,235 *                         |
| <b>BSA_<br/>Treppensteigen</b>                 | -,311 **                           | -,352 **                           | -,290 **                         | -,336 **                        |
| * . Signifikanz (2-seitig) $p < 0,05$          |                                    |                                    |                                  |                                 |
| ** . Signifikanz (2-seitig) $p < 0,001$        |                                    |                                    |                                  |                                 |

Tabelle 15: BSA und SGRQ; Korrelation der Teil- Scores

Auch innerhalb der Teil- Ergebnisse des SGRQ finden sich ausschließlich signifikante Korrelationen mit den BSA Indizes „2“ und „3“, wobei die Sportaktivität im engeren Sinne (BSA\_Index 3) nicht mit dem SGRQ Activity- Score korreliert. Die Anzahl gestiegener Treppen (BSA\_Treppensteigen) korreliert hingegen hoch signifikant mit allen drei SGRQ Teil-Scores und dem Total- Score. Die diesbezüglich ermittelten statistischen Größen sind in Tabelle15 zusammengefasst.

SGRQ korreliert signifikant mit dem EQ5D-5L und der EQ- Vas

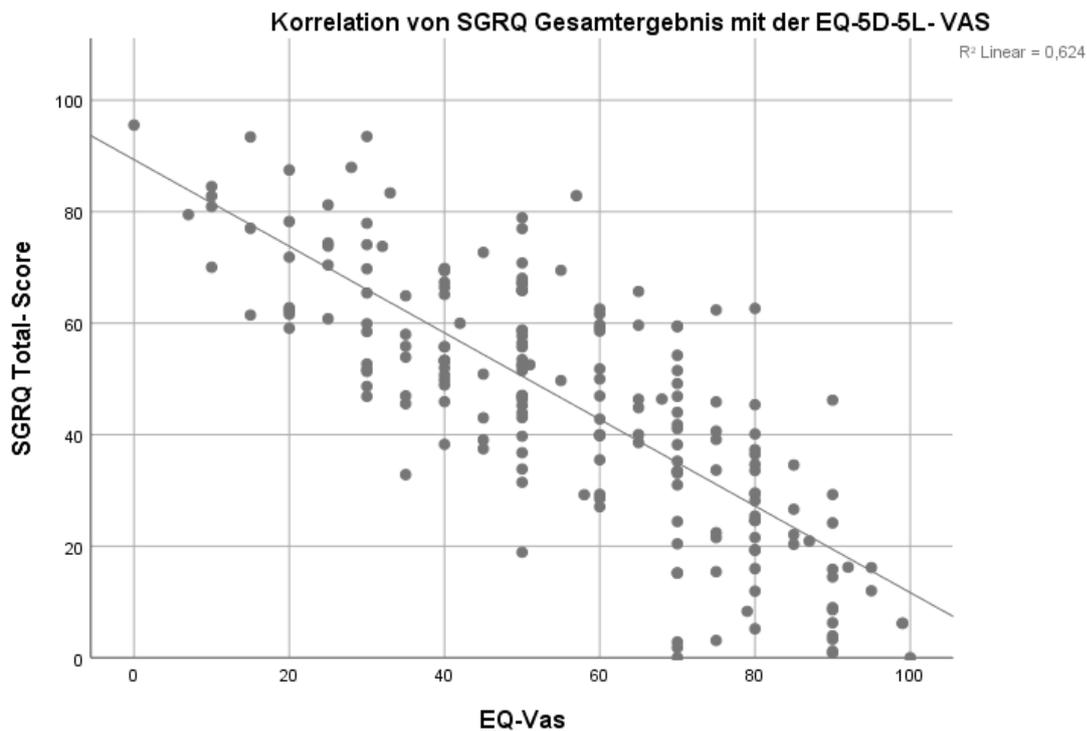
Sowohl die Indexwerte, als auch die Ergebnisse der visuellen Analogskala des Lebensqualitätsfragebogens der EuroQoI- Gruppe korrelieren signifikant mit dem SGRQ Total- Score und allen drei Teilergebnissen. Siehe hierzu die folgende Tabelle 16.

| <b>Korrelationen EQ5D-5L, EQ-Vas und SGRQ</b> |                                    |                                    |                                   |                             |
|---|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Korrelation nach Pearson                      |                                    |                                    |                                   |                             |
|   | <b>SGRQ<br/>Symptoms<br/>score</b> | <b>SGRQ<br/>Activity<br/>score</b> | <b>SGRQ<br/>Impacts<br/>score</b> | <b>SGRQ<br/>Total score</b> |
| <b>EQ5D-<br/>Index</b>                        | -,597**                            | -,703**                            | -,759**                           | -,784**                     |
| <b>EQ-Vas</b>                                 | -,613**                            | -,746**                            | -,748**                           | -,790**                     |

\*\* . Signifikanz (2-seitig)  $p < 0,001$

Tabelle 16: Korrelationen von EQ5D-5L, EQ- Vas und SGRQ

Abbildung 9 zeigt die graphische Darstellung der ermittelten Korrelation zwischen der visuellen Analogskala des EQ- 5D- 5L („EQ- VAS“) und dem errechneten Gesamtergebnis des SGRQ. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson beträgt für diesen Zusammenhang  $r = -0,790$ .



**Abbildung 9: Streudiagramm der Korrelation des SGRQ Total- Score mit der Visuellen Analogskala des EQ-5D-5L**

### Signifikante Korrelationen innerhalb der HrQoL- Tools

In der Korrelationsanalyse innerhalb der verschiedenen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität konnten auf verschiedenen Ebenen hoch signifikante Korrelationen ermittelt werden (vgl. Tabelle 17).

Insbesondere die Fragebögen CAT, mMRC und EQ-5D-5L mit zugehöriger EQ- Vas zeigen Zusammenhänge auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Der Korrelationskoeffizient der Variablen „mMRC- Grad“ und „CAT- Summe“ liegt bei  $r = 0,699$ . Bei Korrelation der Variablen „mMRC- Verfassung“ und „CAT- Summe“ ergibt sich ein Spearman- Korrelationskoeffizient von  $r = 0,728$ . Die Korrelationen des mMRC mit den Teilergebnissen des CAT sind ebenfalls hoch signifikant. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Die Analyse der bivariaten Zusammenhänge zwischen EQ-5D-5L- Index, beziehungsweise EQ-Vas und der verschiedenen Teilergebnisse, sowie der Summe des CAT zeigt Korrelationen auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  beziehungsweise  $p < 0,001$  (siehe Tab. 17). Die Korrelationskoeffizienten bei Korrelation von EQ-5D-5L- Index und CAT- Summenwert ( $r = -0,716$ ), beziehungsweise bei Analyse des

Zusammenhangs zwischen EQ-Vas und CAT- Summe ( $r = -0,755$ ) liegen dabei auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Lediglich die Korrelation von EQ-5D-5L und des Items „CAT-Husten“ zeigt eine Signifikanz von  $p < 0,01$  ( $r = -0,232$ ).

Ebenfalls korrelieren die beiden Variablen des EuroQol- Tools hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem mMRC- Fragebogen. Es ergeben sich Koeffizienten von  $r = -0,728$  sowohl bei Korrelation des mMRC- Grades mit dem EQ-5D-5L-Index, als auch mit der EQ-Vas. Die Korrelationskoeffizienten sind  $r = -0,745$  bei Korrelation von mMRC- Verfassung und EQ-5D-5L-Index, beziehungsweise  $r = -0,769$  bei Korrelation von mMRC-Verfassung und EQ-Vas.

Der BSA- Index 1 korreliert mit keiner der untersuchten Variablen statistisch signifikant. Statistisch signifikante Korrelationen konnten in der Analyse der Korrelationen der Fragebögen CAT, mMRC und EQ-5D-5L mit den BSA- Indizes 2 und 3 gezeigt werden (siehe Tabelle 17).

| Korrelationen innerhalb der HrQoL- Tools |             |              |                |                     |                           |                     |             |              |            |
|--|-------------|--------------|----------------|---------------------|---------------------------|---------------------|-------------|--------------|------------|
|  | CAT_ Husten | CAT_ Schleim | CAT_ Brustenge | CAT_ Treppensteigen | CAT_ häusliche_ Aktivität | CAT_ Haus verlassen | CAT_ Schlaf | CAT_ Energie | CAT_ Summe |
| mMRC-Grad                                | ,200**      | ,331***      | ,408***        | ,671***             | ,751***                   | ,566***             | ,429***     | ,611***      | ,699***    |
| mMRC Verfassung"                         | ,248***     | ,323***      | ,487***        | ,587***             | ,626***                   | ,606***             | ,565***     | ,738***      | ,728***    |
| EQ5D-Index                               | ´-,232**    | ´-,328***    | ´-,517***      | ´-,488***           | ´-,684***                 | ´-,658***           | ´-,559***   | ´-,663***    | ´-,716***  |
| EQ-Vas                                   | ´-,277***   | ´-,370***    | ´-,552***      | ´-,560***           | ´-,696***                 | ´-,637***           | ´-,491***   | ´-,714***    | ´-,755***  |
| BSA_Index 1                              | -0,043      | -0,142       | -0,115         | 0,015               | -0,181                    | -0,142              | -0,108      | 0,048        | -0,110     |
| BSA_Index 2                              | -0,127      | -,164*       | -,265**        | -,181*              | ´-,297***                 | ´-,338***           | -0,159      | ´-,312***    | ´-,330***  |
| BSA_Index 3                              | -0,098      | -0,061       | -,203*         | -0,047              | -0,135                    | -,247*              | -,234*      | -,241*       | -,219*     |
| BSA_ Treppensteigen                      | -,163*      | -,197*       | -0,150         | -,203*              | -,233**                   | -,220**             | -,268**     | -,189*       | ´-,286***  |
|  | EQ5D-Index  | EQ-Vas       |                |                     |                           |                     |             |              |            |
| mMRC-Grad                                | ´-,728***   | ´-,728***    |                |                     |                           |                     |             |              |            |
| mMRC Verfassung"                         | ´-,745***   | ´-,769***    |                |                     |                           |                     |             |              |            |
| BSA_Index 1                              | 0,109       | 0,122        |                |                     |                           |                     |             |              |            |
| BSA_Index 2                              | ,351***     | ,394***      |                |                     |                           |                     |             |              |            |
| BSA_Index 3                              | ,256*       | 0,176        |                |                     |                           |                     |             |              |            |
| BSA_ Treppensteigen                      | ,305***     | ,248**       |                |                     |                           |                     |             |              |            |
|  | BSA_Index 1 | BSA_Index 2  | BSA_Index 3    | BSA_ Treppen        |                           |                     |             |              |            |
| mMRC-Grad                                | -0,095      | ´-,374***    | -0,077         | -,276**             |                           |                     |             |              |            |
| mMRC Verfassung"                         | -0,004      | ´-,484***    | -0,163         | ´-,296***           |                           |                     |             |              |            |

\*. Signifikanz (2-seitig)  $p < 0,05$ .  
 \*\*. Signifikanz (2-seitig)  $p < 0,01$ .  
 \*\*\*. Signifikanz (2-seitig)  $p < 0,001$ . "Anmerkung. Bei Korrelation mit der Variable "mMRC\_Verfassung" wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Die übrigen Variablen wurden mittels Pearson-Korrelationskoeffizient errechnet.

Tabelle 17: Korrelationsanalyse der einzelnen HrQoL-Tools

## Teil 2- Unterschiedliche Fragebögen führen zu Abweichung in der Eingruppierung von Patienten mit AATD in das Gruppensystem der GOLD

Vor der Eingruppierung der Patienten aus der Verlaufsuntersuchung in die GOLD-Gruppen fand zunächst eine Selektion anhand der Lungenfunktion statt, um nur Patienten mit gültigen Angaben über die Lungenfunktion, sowie tatsächlicher bronchopulmonaler Obstruktion (FEV1/VC- Ratio <0,7; notwendiges Diagnosekriterium einer COPD) zu erfassen. Somit verringerte sich die Zahl der Fälle von n=237 auf n=143.

Der Einschlussvorgang für Teil 2:

- Gesamtzahl der Datensätze n=237.
  - Patienten mit nachgewiesener bronchopulmonaler Obstruktion (FEV1/VC < 0,7)
    - n= 143
    - n=143 abzüglich fehlender CAT- und mMRC- Ergebnisse (n=30)
    - n=113 abzüglich fehlender CAT- oder mMRC- Ergebnisse (n=21)
    - **n=92** Patienten mit FEV1/VC < 0,7 und sowohl mittels CAT als auch mMRC gültiger GOLD- Gruppe.

Die folgenden Tabellen 18 und 19 präsentieren Mittelwerte klinischer Parameter innerhalb der anhand der beiden verwendeten Fragebögen erstellten GOLD- Gruppen.

| <b>GOLD- Gruppen der eingeschlossenen Patienten</b>      |               |               |               |               |                |                      |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------------|
| <b>Eingruppierung mittels COPD ASSESSMENT TEST (CAT)</b> |               |               |               |               |                |                      |
| <b>Variable</b>  | <b>Gesamt</b> | <b>GOLD A</b> | <b>GOLD B</b> | <b>GOLD C</b> | <b>GOLD D</b>  | <b>Signifikanz p</b> |
| <b>n</b>   | 92            | 11            | 42            | 1             | 38             |                      |
| <b>gültige %</b>   |               | 12            | 45,7          | 1,1           | 41,3           |                      |
| <b>Geschlecht</b>  | 57/34         | 7/ 4          | 24/ 17        | 0/1           | 26/ 12         |                      |
| <b>(m/f) [%]</b>   | [62,6/37,4]   | [63,6/ 36,4]  | [58,5/ 41,5]  | [0/100]       | [68,4/ 31,6]   | 0,472                |
| <b>Alter</b>   | 62,6 (± 10,2) | 65,0 (± 10,0) | 61,0 (± 9,5)  | 43            | 64,2 (± 10,4)  | 0,094                |
| <b>BMI</b>   | 24,4 (± 4,1)  | 23,2 (± 2,5)  | 23,2 (± 3,7)  | 25,6          | 26,0 (± 4,5)   | <b>0,013</b>         |
| <b>Pack- Years</b>                                       | 16,4 (± 10,4) | 8,5 (± 6,4)   | 16,2 (± 10,2) | 12            | 18,7 (± 10,7)  | 0,127                |
| <b>FEV1</b>  | 1,3 (± 0,7)   | 1,8 (± 0,5)   | 1,2 (± 0,6)   | 1,8           | 1,3 (± 0,8)    | 0,079                |
| <b>FEV1%pred.</b>  | 44,4 (± 19,0) | 57,9 (± 13,3) | 40,6 (± 18,1) | 69            | 44,24 (± 19,8) | 0,035                |

**Tabelle 18: Eingruppierung in GOLD- Gruppen unter Verwendung des CAT- Fragebogens zur Quantifizierung der Symptomlast. Die Tabelle zeigt Mittelwerte (± Standardabweichungen).**

| <b>GOLD- Gruppen der eingeschlossenen Patienten</b>                    |               |               |               |                |               |                      |
|--|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------------|
| <b>Eingruppierung mittels MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL (mMRC)</b> |               |               |               |                |               |                      |
| <b>Variable</b>  | <b>Gesamt</b> | <b>GOLD A</b> | <b>GOLD B</b> | <b>GOLD C</b>  | <b>GOLD D</b> | <b>Signifikanz p</b> |
| <b>n</b>   | 92            | 25            | 28            | 10             | 29            |                      |
| <b>gültige %</b>   |               | 27,2          | 30,4          | 10,9           | 31,5          |                      |
| <b>Geschlecht</b>  | 57/34         | 17/8          | 14/13         | 5/ 5           | 21/ 8         |                      |
| <b>(m/f) [%]</b>   | [62,6/37,4]   | [68/32]       | [51,9/48,1]   | [50/50]        | [72,4/ 27,6]  | 0,319                |
| <b>Alter</b>   | 62,6 (± 10,2) | 61 ,4 (± 9,9) | 62,2 (± 9,7)  | 59,7 ( ± 11,9) | 65 (± 10,2)   | 0,424                |
| <b>BMI</b>   | 24,4 (± 4,1)  | 23,35 (± 2,3) | 23 (± 4,2)    | 27,97 (± 5,5)  | 25,4 (± 4,0)  | <b>0,003</b>         |
| <b>Pack- Years</b>   | 16,4 (± 10,4) | 11,1 (± 8,4)  | 18,5 (± 10,3) | 21,8 (± 11, 8) | 17,5 (± 10,3) | 0,039                |
| <b>FEV1</b>  | 1,3 (± 0,7)   | 1,8 (± 0,6)   | 0,95 (± 0,3)  | 2,1 (± 1,1)    | 1,1 (± 0,4)   | <b>&lt;0,001</b>     |
| <b>FEV1%pred.</b>  | 44,4 (± 19,0) | 55 (± 16,9)   | 34,7 (± 14,3) | 66,11 (± 20,9) | 37,6 (13,4)   | <b>&lt;0,001</b>     |

Tabelle 19: Eingruppierung in GOLD- Gruppen unter Verwendung des mMRC- Fragebogens zur Quantifizierung der Symptomlast. Die Tabelle zeigt Mittelwerte (± Standardabweichungen).

Bei den in den Tabellen 18 und 19 angegebenen Signifikanzen handelt es sich um die mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) errechneten Werte der innerhalb der jeweiligen GOLD- Gruppen verglichenen Mittelwerte. Für das Geschlecht wurde der Chi- Quadrat- Test verwendet. In der post-hoc Analyse mittels Tukey- Tests ergaben sich signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) zwischen den Mittelwerten des BMI der GOLD Gruppen „A“ und „C“, beziehungsweise „B“ und „C“ unter Nutzung des mMRC- Fragebogens. Aufgrund der geringen Fallzahl der Gruppe „C“ unter Nutzung des CAT- Fragebogens war eine Post-hoc Analyse der Mittelwerte nach Eingruppierung in die GOLD- Gruppen hier nicht möglich.

Bei  $n = 71$  Fällen ist die Eingruppierung in die Gruppen „A“- „D“ nach GOLD unabhängig vom verwendeten Werkzeug (CAT vs. mMRC) gleich. Bei  $n = 21$  Patienten (22,83%) unterscheidet sich die GOLD- Gruppe je nach für die Klassifikation verwendetem Fragebogen.  $N = 12$  Patienten, die unter Verwendung des CAT in GOLD- Gruppe „B“ eingruppiert sind, werden durch Auswertung des mMRC in GOLD- Gruppe „A“ eingeteilt. Bei  $n = 9$  Patienten ergab die Betrachtung der CAT und der Exazerbationsfrequenz die GOLD- Gruppe „D“, während eine Einteilung mittels mMRC (und Exazerbationsanzahl) zur Einteilung in die GOLD- Gruppe „C“ führte.

Weiterhin wurden die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen „A“, „B“, „C“ und „D“ (eingeteilt durch Nutzung des CAT vs. eingeteilt mit Hilfe des mMRC) mittels T- Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen, um signifikante Unterschiede der betrachteten klinischen Parameter abhängig vom verwendeten HrQoL- Tool zu eruieren.

Hier konnte lediglich ein signifikanter Unterschied der (postdilatorischen) FEV1 zwischen den Gruppen B (mittels CAT bzw. mittels mMRC eingeteilt) gezeigt werden. Das Signifikanzniveau ist  $p < 0,05$  (siehe Tabelle 20).

| GOLD- Gruppen   | Variable     | p-Wert | mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95%- Konfidenzintervall der Differenz |
|---|--------------|--------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| mMRC A/ CAT A   | Alter        | 0,323  | -3,6               | 3,59                         | ´-10,89; 3,69                         |
|   | Pack Years   | 0,47   | 2,58               | 3,52                         | ´-4,66; 9,82                          |
|   | BMI          |        |                    |                              |                                       |
|   | BMI          | 0,869  | 0,16               | 0,91                         | ´-1,69; 2,0                           |
|   | FEV1%pred.   | 0,63   | -2,93              | 6,02                         | ´-15,21; 9,35                         |
|   | FEV1         | 0,92   | -0,02              | 0,21                         | ´-0,45; 0,41                          |
|   | DLCO% pred.  | 0,485  | -3,52              | 4,96                         | ´-13,80; 6,76                         |
| mMRC B/ CAT B   | Alter        | 0,606  | 1,23               | 2,38                         | ´-3,52; 5,99                          |
|   | Pack Years   | 0,427  | 2,28               | 2,85                         | ´-3,43; 7,99                          |
|   | BMI          | 0,876  | -0,15              | 0,95                         | ´-2,05; 1,75                          |
|   | FEV1%pred.   | 0,164  | -5,86              | 4,15                         | ´-14,14; 2,44                         |
|   | FEV1         | 0,02   | -0,27              | 0,11                         | ´-0,50; ´-0,04                        |
|   | DLCO% pred.  | 0,195  | -6,72              | 5,09                         | ´-17,01; 3,58                         |
|   | mMRC C/CAT C | Alter  |                    |                              |                                       |
| Pack Years  |              |        |                    |                              |                                       |
| BMI   |              |        |                    |                              |                                       |
| FEV1%pred.  |              |        |                    |                              |                                       |
| FEV1  |              |        |                    |                              |                                       |
| DLCO% pred.   |              |        |                    |                              |                                       |
| Aufgrund geringer Fallzahlen keine Berechnung möglich |              |        |                    |                              |                                       |
| mMRC D/ CAT D   | Alter        | 0,73   | 0,88               | 2,57                         | ´-4,24; 6,02                          |
|   | Pack Years   | 0,814  | -0,68              | 2,87                         | ´-6,45; 5,09                          |
|   | BMI          | 0,608  | -0,56              | 1,09                         | ´-2,75; 1,62                          |
|   | FEV1%pred.   | 0,264  | -4,5               | 3,99                         | ´-12,48; 3,48                         |
|   | FEV1         | 0,272  | -0,14              | 0,12                         | ´-0,39; 0,11                          |
|   | DLCO% pred.  | 0,492  | -5,25              | 7,55                         | ´-20,61; 10,11                        |

Tabelle 20: Mittelwertvergleiche innerhalb der GOLD- Gruppen. Anmerkung: s. deskriptive Statistik in Tab 18& 19.

## Diskussion

Diese Arbeit verfolgte im Wesentlichen zwei übergeordnete Ziele. Zum einen sollte überprüft werden, ob sich die Lebensqualitätsfragebögen CAT, mMRC, EQ-5D-5L und BSA in ähnlicher Weise zur Erfassung der HrQoL bei Patienten mit AATD eignen wie der SGRQ, beziehungsweise in wie weit ihre Scores mit dem SGRQ- Ergebnis korrelieren. Auch etwaige signifikante Korrelationen der Lebensqualitätsfragebögen untereinander wurden untersucht. Eine nachgewiesene obstruktive Ventilationsstörung im Sinne einer COPD ( $FEV1/VC < 0,7$ ) war hier noch kein notwendiges Einschlusskriterium.

Insbesondere konnte gezeigt werden, dass sowohl die Teil- Scores des SGRQ als auch das Gesamtergebnis hoch signifikant mit den klinischen Parametern „Lungenfunktion“, „Exazerbationshistorie“ und „Alter“ korrelieren.

Die Fragebögen CAT, mMRC und EQ-5D-5L korrelieren sowohl innerhalb ihrer einzelnen Items, als auch in ihrem Gesamtergebnis signifikant, beziehungsweise hoch signifikant mit den Teilergebnissen und dem Gesamtergebnis des SGRQ. Während zwischen dem BSA-Index 1 (berufsbezogene körperliche Aktivität) und dem SGRQ Total-Score keine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden konnte, zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen den BSA- Indizes 2 und 3, sowie der Variable „Treppensteigen/ Woche“ und dem SGRQ (Teil-Ergebnisse, sowie Total- Score). Zwischen dem BSA- Index 3 (Sportaktivität im engeren Sinne) und dem SGRQ Activity-Score konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Personen anhand der angegebenen Exazerbationshäufigkeit (innerhalb der letzten 12 Monate) und der Ergebnisse ihrer eingesandten Lebensqualitätsfragebögen in das Gruppensystem nach GOLD (A – D) eingeteilt. Hier waren eine  $FEV1/FVC$ - Ratio von  $<0,7$  (nachgewiesene pulmonale Obstruktion), sowie sowohl ein gültiger CAT, als auch ein gültiger mMRC- Fragebogen erforderliche Einschlusskriterien. Es fand eine vergleichende Analyse statt. Insbesondere war von Interesse, ob die Verwendung der beiden verschiedenen Fragebögen bei der gleichen Person zur Klassifikation in die gleiche GOLD- Gruppe führt. Bezüglich der Eingruppierung der Patientenkohorte in das Gruppensystem der GOLD ergaben die Untersuchungen abweichende Einteilungen bei etwa einem Viertel (22,83%) der untersuchten Patienten in Abhängigkeit des verwendeten Fragebogens (CAT vs. mMRC). Dies führt zur Annahme, dass die Fragebögen CAT und mMRC bei Patienten mit AATD-

bedingter COPD nicht immer zu identischen Ergebnissen hinsichtlich einer Eingruppierung in das GOLD- Gruppensystem führen. Inwieweit diese Eingruppierung bei mehrmaliger Anwendung im Krankheitsverlauf im Sinne des Therapiemonitorings zu ähnlichen Abweichungen führt, und ob es daher empfehlenswert ist, in dieser Fragestellung stets den in der Erstbefragung genutzten Fragebogen zu verwenden, bleibt offen.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe standardisierter und validierter Fragebögen ist im Monitoring der COPD und ihrer Therapie verbreitet (RENEWICK, CONNOLLY, 1996). Der SGRQ wird als gut validierter und breit eingesetzter Fragebogen insbesondere zur Evaluation der Symptomlast von Patienten, die an mit Dyspnoe einhergehenden Erkrankungen leiden, eingesetzt (JONES et al., 1991). In der Erfassung und Analyse der Lebensqualität von Patienten mit COPD der SF-36- Fragebogen ebenfalls weit verbreitet (JONES et al., 1991; WARE, SHERBOURNE, 1992). SGRQ und SF-36 sind jedoch recht umfangreich und die Beantwortung der Fragen und die Auswertung nehmen einige Zeit in Anspruch (WARE, SHERBOURNE, 1992). Kürzere und somit für die Verwendung im klinischen Alltag praktikablere Fragebögen wären eine Vereinfachung für die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Tendenz, komplexe Fragebögen durch einfachere und ähnlich valide Tools (wie beispielsweise CAT oder EQ5D) in der Erfassung der HrQoL bei COPD- Patienten zu ersetzen besteht bereits (JONES et al., 2012). Zahlreiche Studien belegen signifikante Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des SGRQ und Scores unterschiedlicher, kürzerer Lebensqualitätsfragebögen wie beispielsweise dem CAT oder dem ebenfalls für die COPD entwickelten COPD Clinical Questionnaire (CCQ) (FOLCH AYORA et al., 2018; MORISHITA-KATSU et al., 2016; RINGBAEK et al., 2012; ZHOU et al., 2017).

Über Patienten mit AATD- bedingter obstruktiver Lungenerkrankung steht diesbezüglich weniger Information zur Verfügung. Zwar zählt AATD nach wie vor zu den seltenen hereditären Erkrankungen, doch hat sich die Zahl der Pi ZZ- Träger innerhalb Deutschlands laut einer 2017 veröffentlichten weltweiten Studie von Blanco et al. während der letzten 10 Jahre etwa verdoppelt (BLANCO et al., 2017; BLANCO et al., 2006; DE SERRES et al., 2007). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Greulich et al. in einer ebenfalls 2017 veröffentlichten Studie. Sie beziffern die deutschlandweite Pi ZZ- Häufigkeit auf 19.162 Fälle, was einer Prävalenz von 23,73 pro 100.000 entspricht

(GREULICH et al., 2017b). Inwieweit die oben genannte Zunahme der AATD- Fälle durch die verbesserte Datenlage verzerrt wird, ist schwer einzuschätzen. Das allgemeine Interesse und die klinische Relevanz der Erkrankung und damit die Notwendigkeit der Erforschung und Evaluation des Krankheitsverlaufs und Therapieerfolges zugenommen haben, ist jedoch nicht von der Hand zu weisen.

Frühere Publikationen zeigen bereits signifikante Korrelationen des SGRQ mit klinischen Endpunkten, wie beispielsweise der Exazerbationshäufigkeit, bei Patienten mit AATD (BERNHARD et al., 2017; TEJWANI et al., 2019). Daneben ist der allgemeinere SF-36- Fragebogen das mit am häufigsten zur Evaluation der HrQoL von Patienten mit AATD genutzte Tool früherer Publikationen.

Die Fragebögen CAT und mMRC erfassen spezifisch Dyspnoe- assoziierte Symptome und sind von der GOLD empfohlene Tools zur Kategorisierung der Patienten anhand der Fragebögen- Scores und der Exazerbationsfrequenz in die GOLD- Gruppen A-D (siehe „GOLD- Klassifikation der COPD“) (STOCKLEY, 2016; VOGELMEIER et al., 2017). Ferner sind sie wie auch der EQ5D-5L kurze und einfach auszufüllende Fragebögen.

In der COPD und der Einteilung nach GOLD bereits etabliert, gibt es für ihre Anwendbarkeit auf Patienten mit AATD nur wenige Daten (TORRES REDONDO et al., 2017). Edgar et al. zeigten in einer als Abstract veröffentlichten Studie (n= 157) statistisch signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen von SGRQ und CAT (EDGAR et al., 2010). Manca et al. untersuchten weiterhin Zusammenhänge zwischen den Fragebögen CAT, LCOPD, EQ-5D und COPDSS, sowie zwischen diesen Tools und klinischen Parametern (FEV1(%), Pack- Years) und fanden signifikante Korrelationen, die die Möglichkeit der Anwendung dieser Fragebögen zur Evaluation der HrQoL bei Patienten mit AATD ebenfalls nahelegen (MANCA et al., 2014).

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen aufgrund der gefundenen Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des CAT, mMRC, beziehungsweise EQ-5D-5L mit den Scores des SGRQ (und auch in der Korrelationsanalyse miteinander) eine Anwendbarkeit dieser Fragebögen zur Erfassung der HrQoL von Patienten mit AATD nahe.

Ausdauertraining und sportliche Aktivitäten, unter anderem auch quantifizierbar mithilfe verschiedener technischer Hilfsmittel, können nachgewiesenermaßen Atemnotbeschwerden bei Patienten mit COPD reduzieren (BUTTS et al., 2013). Die Erhaltung

der körperlichen Fitness ist ein wichtiger Aspekt in der pulmonalen Rehabilitation und steht in Verbindung mit der HrQoL (MENDOZA et al., 2015; SPRUIT et al., 2015). Der in Deutschland entwickelte BSA- Fragebogen quantifiziert die Bewegungs- und Sportaktivität (FUCHS, 2015). Er wurde bislang weder für die Einschätzung der physischen Aktivität von COPD- Patienten verwendet, noch im Hinblick auf eine mögliche Anwendbarkeit für Patienten mit AATD- assoziierter Lungenerkrankung untersucht.

Die gefundenen Korrelationen der BSA- Indizes mit dem SGRQ und den Ergebnissen der weiteren verwendeten Fragebögen sind von geringerer Signifikanz (siehe oben). Insofern ist hier nicht von einer problemlosen Anwendbarkeit des BSA zur Einschätzung der HrQoL von Patienten mit AATD auszugehen. Als eventuelle Ursachen hierfür lassen sich beispielsweise zu geringe Fallzahlen (siehe Tab. 1 u. 2), oder Schwierigkeiten beim Ausfüllen (zahlreiche zurückgesandte Fragebögen konnten hier aufgrund fehlerhafter Bearbeitung nicht berücksichtigt werden) anführen.

Die physische Belastbarkeit ist aufgrund unterschiedlich stark ausgeprägter Symptome und verschieden starker pulmonaler Obstruktion individuell verschieden. Die Vergleichbarkeit der angegebenen Sportarten erscheint schwierig. Ein Fehler in der vorliegenden Studie bestand möglicherweise in der undifferenzierten Berücksichtigung aller genannten Aktivitäten. Eine Person, die beispielsweise jede Woche für etwa 120 Minuten Fahrrad fährt, erscheint in diesem Rahmen als körperlich ebenso leistungsfähig wie eine Person, die 60 Minuten/ Woche Atemgymnastik durchführt und 60 Minuten/ Woche die Lungensportgruppe besucht. Über den Grad der Erschöpfung, die mit der durchgeführten Aktivität einhergeht, kann mit dem BSA keine Aussage getroffen werden. Ferner ist auch nicht abschätzbar, in wie weit sich die tatsächlichen individuellen Möglichkeiten (im Hinblick auf die leistbare körperliche Aktivität) mit der tatsächlich durchgeführten sportlichen Betätigung decken. Ein vorab entwickelter Katalog, der die berücksichtigten Aktivitäten und Sportarten für die jeweiligen Indizes beinhaltet, könnte eine Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens und dem Auswerten der Ergebnisse für künftige Untersuchungen darstellen.

Die in der vorliegenden Arbeit betrachtete Personengruppe war zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Mittel 64 Jahre alt. Dies ist eine mögliche Erklärung für die geringe Anzahl gültiger Datensätze hinsichtlich des BSA-Index 1, der die berufsbezogene Bewegungsaktivität erfasst.

Da jedoch durchaus Korrelationen zwischen dem BSA- F und dem SGRQ nachweisbar sind, erscheint eine weitere Untersuchung des Fragebogens auf mögliche Korrelationen, eventuell auch mit klinischen Parametern, durchaus interessant. Die Relevanz einer Definition der physischen Leistungsfähigkeit zur Einschätzung und zum Monitoring verschiedener kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen wird auch durch den in der Inneren Medizin vielfach verwendeten 6MWT zum Ausdruck gebracht (DU et al., 2017; LANCASTER, 2018; YOSHIMURA K PT et al., 2020).

Frühere Publikationen, die die GOLD- Gruppierung von COPD- Patienten ohne AATD untersuchten, kamen bereits zu dem Ergebnis, dass CAT und mMRC zu diskordanten Gruppenzuweisungen führen können (CHENG et al., 2019; KIM et al., 2013; MITTAL, CHHABRA, 2017). Kahnert et al. publizierten 2018, dass sich nicht nur die zugewiesene GOLD- Gruppe bei COPD- Patienten abhängig vom für die Klassifikation verwendeten Fragebogen unterscheiden kann, sondern dass es auch unterschiedliche signifikante Korrelationen zwischen den Fragebögen CAT bzw. mMRC und Komorbiditäten der Patienten gibt. Ebenso fanden sich im untersuchten Kollektiv signifikante Unterschiede der Lungenfunktionsparameter innerhalb der GOLD- Gruppen (KAHNERT et al., 2018).

Wie oben angeführt, führt die Verwendung der beiden Fragebögen CAT und mMRC auch innerhalb der in dieser Arbeit untersuchten Personengruppe teilweise zu abweichenden Eingruppierungen in das Klassifikationssystem der GOLD. Da eine nachgewiesene Obstruktion ( $FEV1/VC < 0,7$ ) Voraussetzung für die Diagnosestellung einer COPD ist, wurden für den zweiten Teil der Studie nur Patienten mit vorhandener Lungenfunktionstestung und nachgewiesener pulmonaler Obstruktion berücksichtigt. Die Notwendigkeit gültiger HrQoL- Fragebögen (zur besseren Vergleichbarkeit wurde hier auf das Vorhandensein sowohl des CAT als auch des mMRC Wert gelegt) führte zu einer weiteren Verringerung der Zahl eingeschlossener Datensätze. Dies geht unweigerlich mit einer eingeschränkten Aussagekraft einher. Eine größere Zahl untersuchter Individuen wäre zur Verifikation dieser These sicherlich nötig.

Die verglichenen Lungenfunktionsparameter, sowie Alter, BMI und Pack- Years unterscheiden sich innerhalb der untersuchten Kohorte in Abhängigkeit vom für die Einteilung verwendeten Werkzeug ausschließlich in Gruppe B signifikant. Die Mittelwerte der Variable „FEV1“ unterscheiden sich in Gruppe B eingeteilt mit Hilfe des CAT signifikant von denen der Gruppe B eingeteilt unter Nutzung des mMRC. Die

Aussagekraft dieser statistischen Berechnung wird durch die geringe n-Zahl insbesondere in Gruppe C (sowohl unter Nutzung des CAT, als auch des mMRC) stark eingeschränkt. Eine größere Datenmenge könnte hier unter Umständen weitere interessante Informationen liefern.

### Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Ergebnisse von Bernhard et al. hinsichtlich der signifikanten Korrelationen zwischen SGRQ und Lungenfunktionstestung sowie Exazerbationshistorie und legen eine Anwendbarkeit der Fragebögen CAT, mMRC und EQ-5D-5L für die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit AATD nahe. Ob die Verwendung dieser einfacheren und kürzeren Tools den ausführlicheren SGRQ ersetzen kann, oder lediglich in Form einer ergänzenden Betrachtung besteht, müssen weitere, möglichst größer angelegte Studien zeigen. Weiterhin könnte die große Variabilität des Krankheitsverlaufs ein Problem für die Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen darstellen. In der vorliegenden Studie wurden lediglich Datensätze von Patienten mit dem Phänotyp PI ZZ berücksichtigt. Die Analyse der Befragungsergebnisse milder Verlaufsformen und seltener Phänotypen führt möglicherweise zu abweichenden Ergebnissen.

Der BSA als Werkzeug zur Erfassung der körperlichen Aktivität kann aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht ohne weiteres als geeignetes Tool für die obige Fragestellung herangezogen werden. Die Erstellung eines Kataloges berücksichtigter Sportarten und Aktivitäten vorab und die Untersuchung einer größeren Kohorte könnte zur weiteren Bewertung hilfreich sein.

Die zugewiesenen GOLD- Gruppen unterscheiden sich bei über 20% der Patienten in Abhängigkeit des zur Erfassung der Symptomlast verwendeten Fragebogens. Dies ist insbesondere dahingehend relevant, dass die zugewiesene GOLD- Gruppe maßgeblich für die Therapieentscheidung ist (ARAND, 2017; VOGELMEIER et al., 2018). Die abweichenden Fälle schneiden unter Verwendung des CAT zur Eingruppierung nach GOLD hinsichtlich der Lebensqualität schlechter ab. Möglicherweise können CAT und mMRC nicht äquivalent zur Einteilung in die Gruppen A- D nach GOLD bei Patienten mit AATD- bedingter obstruktiver Lungenerkrankung verwendet werden. Einer abschließenden Bewertung steht die zu geringe Fallzahl der Studie im Weg. Die durchschnittliche Lungenfunktion innerhalb der Gruppen unterscheidet sich (mit Ausnahme

der FEV1 in Gruppe B) nicht signifikant in Abhängigkeit des verwendeten Fragebogens. Wie sich dies mit anderen klinischen Endpunkten oder durchschnittlichen Ergebnissen in anderen Lebensqualitäts- Fragebögen verhält, könnte ein interessanter Ansatz für weitere Forschung sein.

## **Bibliographie**

1. Amelung VE, Mühlbacher A, Krauth C (2018). EQ-5D (EuroQol) (Wiesbaden, Springer Fachmedien)
2. Arand M (2017) Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Klassifikation geändert. Dtsch Arztebl International 114:[18]
3. Ashley MJ, Corey P, Chan-Yeung M (1980) Smoking, dust exposure, and serum alpha 1-antitrypsin. Am Rev Respir Dis 121:783-788
4. Bals R (2010). Labordiagnose des AATM. In Alpha-1- Antitrypsinmangel: Pathophysiologie, Diagnose und Therapie, Bals R, T Köhnlein, eds. (Stuttgart, Thieme), pp. 29-39.
5. Bals R, Fähndrich S (unveröffentlicht) COPD- Pathogenese.
6. Barisic A, Leatherdale ST, Kreiger N (2011) Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research. Can J Public Health 102:174-175
7. Beiko T, Strange C (2019) Anxiety and depression in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: current insights and impact on quality of life. Ther Clin Risk Manag 15:959-964
8. Bernhard N, Bals R, Fahndrich S (2016) [Alpha-1-antitrypsin deficiency - an update]. Dtsch Med Wochenschr 141:1467-1469
9. Bernhard N, Lepper PM, Vogelmeier C, Seibert M, Wagenpfeil S, Bals R, Fähndrich S (2017) Deterioration of quality of life is associated with the exacerbation frequency in individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency - analysis from the German Registry. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 12:1427-1437
10. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M (2006) Estimated numbers and prevalence of Pi\*S and Pi\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. Eur Respir J 27:77-84
11. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C, Miravittles M (2017) Alpha-1 antitrypsin Pi\*Z gene frequency and Pi\*ZZ genotype numbers worldwide: an update. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 12:561-569
12. Bullinger M, Schmidt S, Petersen C, Erhart M, Ravens-Sieberer U (2007) Methodische Herausforderungen und Potentiale der Evaluation gesundheitsbezogener Lebensqualität für Kinder mit chronischen Erkrankungen im medizinischen Versorgungssystem. Medizinische Klinik 102:734-745
13. Butts JF, Belfer MH, Gebke KB (2013) Exercise for patients with COPD: an integral yet underutilized intervention. Phys Sportsmed 41:49-57
14. Campbell EJ, Campbell MA, Boukedes SS, Owen CA (1999) Quantum proteolysis by neutrophils: implications for pulmonary emphysema in alpha 1-antitrypsin deficiency. J Clin Invest 104:337-344
15. Celli BR, MacNee W (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 23:932-946
16. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, Chan MC, Hsu JY, Hang LW, Perng DW, Yu CJ, Wang HC (2019) Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. J Formos Med Assoc 118:429-435
17. Chhabra SK, Gupta AK, Khuma MZ (2009) Evaluation of three scales of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Thorac Med 4:128-132
18. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E (2007) PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. Monaldi Arch Chest Dis 67:184-208
19. DeMeo DL, Silverman EK (2004) Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax 59:259-264

20. Du H, Wonggom P, Tongpeth J, Clark RA (2017) Six-Minute Walk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 14:158-166
21. Edgar R, Griffiths D, Stockley R (2010) P149 Validation of the COPD assessment test (CAT) within  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency (A1ATD), Vol 65).
22. Fährndrich S, Biertz F, Karch A, Kleibrink B, Koch A, Teschler H, Welte T, Kauczor HU, Janciauskiene S, Jörres RA, Greulich T, Vogelmeier CF, Bals R (2017) Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res* 18:171
23. Folch Ayora A, Macia-Soler L, Orts-Cortés MI, Hernández C, Seijas-Babot N (2018) Comparative analysis of the psychometric parameters of two quality-of-life questionnaires, the SGRQ and CAT, in the assessment of patients with COPD exacerbations during hospitalization: A multicenter study. *Chron Respir Dis* 15:374-383
24. Fuchs R (2015) Messung der Bewegungs- und Sportaktivität mit dem BSA-Fragebogen : eine methodische Zwischenbilanz, Vol 23 (Hildesheim).
25. Gouvain C, Mornex JF, Pison C, Cuvelier A, Balduyck M, Pujazon MC, Fournier M, Aitlallne B, Thabut G (2015) Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. *Copd* 12 Suppl 1:46-51
26. Gerlinger C, Bamber L, Leverkus F, Schwenke C, Haberland C, Schmidt G, Endrikat J (2019) Comparing the EQ-5D-5L utility index based on value sets of different countries: impact on the interpretation of clinical study results. *BMC Res Notes* 12:18
27. Greulich T, Nell C, Hohmann D, Grebe M, Janciauskiene S, Koczulla AR, Vogelmeier CF (2017a) The prevalence of diagnosed  $\alpha$ -antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *European Respiratory Journal* 49:1600154
28. Greulich T, Nell C, Hohmann D, Grebe M, Janciauskiene S, Koczulla AR, Vogelmeier CF (2017b) The prevalence of diagnosed  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J* 49
29. Hazari YM, Bashir A, Habib M, Bashir S, Habib H, Qasim MA, Shah NN, Haq E, Teckman J, Fazili KM (2017) Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutat Res* 773:14-25
30. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonser G, Badia X (2011) Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 20:1727-1736
31. Herold G (2016a). Lungenemphysem. In *Innere Medizin* (Köln, Herold, G.), pp. 360-364.
32. Herold G (2016b). Alpha1- Proteaseninhibitormangel. In *Innere Medizin*, Herold G, ed. (Köln, Herold, G. Dr. med.), pp. 552.
33. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK (2004) Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 59:843-849
34. Hütter B-O (2003). SGRQ St. Georges Respiratory Questionnaire (Deutsche Version). In, pp. 280-285.
35. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Kohnlein T, Welte T (2011) The discovery of alpha1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med* 105:1129-1139
36. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, Swinburn P, Busschbach J (2013) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Quality of Life Research* 22:1717-1727
37. Jones P, Miravittles M, van der Molen T, Kulich K (2012) Beyond FEV<sub>1</sub> in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 7:697-709
38. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM (1991) The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 85 Suppl B:25-31; discussion 33-27
39. Jones PW (1995) Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest* 107:187s-193s

40. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N (2009) Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 34:648-654
41. Kahnert K, Alter P, Young D, Lucke T, Heinrich J, Huber RM, Behr J, Wacker M, Biertz F, Watz H, Bals R, Welte T, Wirtz H, Herth F, Vestbo J, Wouters EF, Vogelmeier CF, Jörres RA (2018) The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. *Respir Med* 134:79-85
42. Kim S, Oh J, Kim YI, Ban HJ, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim YC, Lim SC (2013) Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. *BMC Pulm Med* 13:35
43. Köhnlein T, Welte T (2008) Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med* 121:3-9
44. Köhnlein T, Russi EW (2010). Lungenerkrankung bei Alpha-1-Antitrypsin- Mangel. In *Alpha-1-Antitrypsin- Mangel: Pathophysiologie, Diagnose und Therapie*, Bals R, T Köhnlein, eds. (Stuttgart, Thieme), pp. 40-46.
45. Lancaster LH (2018) Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Multidiscip Respir Med* 13:45
46. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, Perotin J-M, Dury S, Lebargy F, Deslee G (2012) The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulmonary Medicine* 12:61
47. Laurell CB, Eriksson S (2013) The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. 1963. *Copd* 10 Suppl 1:3-8
48. Lieberman J (2000) Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 118:1480-1485
49. Luisetti M, Seersholm N (2004) Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 59:164-169
50. Luo N, Chew LH, Fong KY, Koh DR, Ng SC, Yoon KH, Vasoo S, Li SC, Thumboo J (2003) Validity and reliability of the EQ-5D self-report questionnaire in Chinese-speaking patients with rheumatic diseases in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 32:685-690
51. Manca S, Rodriguez E, Huerta A, Torres M, Lazaro L, Curi S, Pirina P, Miravittles M (2014) Usefulness of the CAT, LCOPD, EQ-5D and COPDSS scales in understanding the impact of lung disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Copd* 11:480-488
52. Mapel DW, Dalal AA, Johnson PT, Becker LK, Hunter AG (2015) Application of the new GOLD COPD staging system to a US primary care cohort, with comparison to physician and patient impressions of severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10:1477-1486
53. McCarthy C, Reeves EP, McElvaney NG (2016) The Role of Neutrophils in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc* 13 Suppl 4:S297-304
54. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, Hernandez P, Chlumsky J, Teschler H, Ficker JH, Seersholm N, Altraja A, Makitaro R, Chorostowska-Wynimko J, Sanak M, Stoicescu PI, Piitulainen E, Vit O, Wencker M, Tortorici MA, Fries M, Edelman JM, Chapman KR (2017) Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 5:51-60
55. Mendoza L, Horta P, Espinoza J, Aguilera M, Balmaceda N, Castro A, Ruiz M, Díaz O, Hopkinson NS (2015) Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 45:347-354
56. Miravittles M, Koblizek V, Esquinas C, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, Tudoric N, Kostov K, Zbozinkova Z, Svoboda M, Sorli J, Krams A, Valipour A (2019) Determinants of CAT (COPD Assessment Test) scores in a population of patients with COPD in central and Eastern Europe: The POPE study. *Respir Med* 150:141-148
57. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD (2018) COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc* 93:1488-1502

58. Mittal R, Chhabra SK (2017) GOLD Classification of COPD: Discordance in Criteria for Symptoms and Exacerbation Risk Assessment. *Copd* 14:1-6
59. Montoye HJ (2000) Introduction: evaluation of some measurements of physical activity and energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 32:S439-441
60. Morishita-Katsu M, Nishimura K, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishiyama O, Nakayasu K, Imaizumi K, Hasegawa Y (2016) The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11:1543-1551
61. Munari AB, Gulart AA, Dos Santos K, Venancio RS, Karloh M, Mayer AF (2018) Modified Medical Research Council Dyspnea Scale in GOLD Classification Better Reflects Physical Activities of Daily Living. *Respir Care* 63:77-85
62. Orphanet. [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=194](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=194)
63. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA (2014) Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9:1289-1306
64. Parr DG, Lara B (2017) Clinical utility of alpha-1 proteinase inhibitor in the management of adult patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency: a review of the current literature. *Drug Des Devel Ther* 11:2149-2162
65. Pavord ID, Yousaf N, Biring SS (2009) Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 374:1964; author reply 1965-1966
66. Perez T, Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Deslee G, Chanez P, Roche N (2015) Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10:1663-1672
67. R. Bals TK (2010) Alpha-1-Antitrypsin- Mangel (Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG).
68. Rebordosa C, Plana E, Aguado J, Thomas S, Garcia-Gil E, Perez-Gutthann S, Castellsague J (2019) GOLD assessment of COPD severity in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 28:126-133
69. Renwick DS, Connolly MJ (1996) Impact of obstructive airways disease on quality of life in older adults. *Thorax* 51:520-525
70. Ringbaek T, Martinez G, Lange P (2012) A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *Copd* 9:12-15
71. Rudolph U, Schweizer J, Thomas A (2006) Kontrollüberzeugungen und subjektive Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen. *Prävention und Gesundheitsförderung* 1:182-189
72. Schroth S, Koczulla R, Herr C, Greulich T, Walthers EM, Vogelmeier C, Bals R (2009) [Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and therapy of the lung disease]. *Pneumologie* 63:335-341; quiz 342-333
73. Schultz K, Göhl O, Kirchhof R, Stojanovic D, Rudnik J, Wittmann M, Schwarze M (2011) Der COPD Assessmenttest (CAT) als Outcomeparameter der pneumologischen Rehabilitation. *Pneumologie* 65:V46
74. Schumacher J (2003) Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden, 1. Aufl. edn (Hildesheim, Hogrefe).
75. Schweikert B, Hahmann H, Leidl R (2006) Validation of the EuroQol questionnaire in cardiac rehabilitation. *Heart* 92:62-67
76. Sethi S, Murphy TF (2001) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 14:336-363
77. Silverman EK, Sandhaus RA (2009) Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 360:2749-2757

78. Spruit MA, Pitta F, McAuley E, ZuWallack RL, Nici L (2015) Pulmonary Rehabilitation and Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 192:924-933
79. Ståhl E, Lindberg A, Jansson S-A, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl C-G, Lundbäck B (2005) Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health and Quality of Life Outcomes* 3:56
80. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ (2002) The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1494-1498
81. Stockley RA (2004) Alpha 1-antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax* 59:363-364
82. Stockley RA (2016) Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Phenotypes and Quality of Life. *Ann Am Thorac Soc* 13 Suppl 4:S332-335
83. Stolk J, Luisetti M (2010). Genetik und Epidemiologie. In Alpha-1- Antitrypsinmangel: Pathophysiologie, Diagnose und Therapie, Bals R, T Köhnlein, eds. (Stuttgart, Thieme), pp. 1-11.
84. Stoller JK, Snider GL, Brantly ML, Fallat RJ, Stockley RA, Turino GM, Konietzko N, Dirksen A, Eden E, Fallat RJ, Luisetti M, Stolk J, Strange C (2005) [American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Pneumologie* 59:36-68
85. Stoller JK, Loutfi SA (2010). Krankheitsmanifestationen außerhalb von Lunge und Leber. In Alpha-1-Antitrypsinmangel. Pathophysiologie, Diagnose und Therapie (Stuttgart, Bals, R. Köhnlein, T.), pp. 54-65.
86. Teckman JH (2010). Pathophysiologie der Leberschädigung. In Alpha- 1- Antitrypsinmangel: Pathophysiologie, Diagnose und Therapie, Bals R, T Köhnlein, eds. (Stuttgart, Thieme), pp. 13-18.
87. Tejwani V, Nowacki AS, Fye E, Sanders C, Stoller JK (2019) The Impact of Delayed Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Association Between Diagnostic Delay and Worsened Clinical Status. *Respir Care* 64:915-922
88. Torres Redondo M, Campoa E, Ruano L, Sucena M (2017) Health-Related Quality of Life in Patients With  $\alpha$ 1 Antitrypsin Deficiency: A Cross Sectional Study. *Arch Bronconeumol* 53:49-54
89. Traunmüller- Wurm E, Kutics K (2019). Alpha- 1- Antitrypsinmangel. In Themenheft Orphan Diseases (Krejs, G.J.)
90. Tudoric N, Koblicek V, Miravittles M, Valipour A, Milenkovic B, Barczyk A, Somfay A, Zykov K, Kostov K, Zbozinkova Z, Svoboda M, Sorli J, Krams A, Tkacova R (2017) GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) Cohort. *Eur Respir J* 49
91. Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R (2006) Pathogenese der COPD. *Der Internist* 47:885-894
92. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criece CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, Hartl S, Herth F, Kardos P, Kenn K, Nowak D, Rabe KF, Studnicka M, Watz H, Welte T, Windisch W, Worth H (2018) [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 72:253-308
93. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, Lopez Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agusti A (2017) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 195:557-582
94. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473-483
95. WHO. The top 10 causes of death 2016 (World Health Organization)

96. Worth H (2015) Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD. Wesentliche Inhalte und neuere Entwicklungen  
im Management der Erkrankung. Bayerisches Ärzteblatt 4/2015:152-160
97. Yohannes AM, Alexopoulos GS (2014) Depression and anxiety in patients with COPD. Eur Respir Rev 23:345-349
98. Yoshimura K Pt M, Urabe Y Pt P, Maeda N Pt P, Yuguchi S Pt P, Yoshida TM (2020) Dynamics of cardiorespiratory response during and after the six-minute walk test in patients with heart failure. Physiother Theory Pract 36:476-487
99. Zhou Z, Zhou A, Zhao Y, Chen P (2017) Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review. Respirology 22:251-262

## Anlage

### Eidesstattliche Erklärung

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe

Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus

anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe

der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich/entgeltlich geholfen:

1. **Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals** – Themenfindung und Betreuung der Arbeit
2. **Frau Martina Seibert** – organisatorische Mithilfe
3. **Herr Florenc Buxha**- gemeinsame Datenerfassung

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit

nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen.

Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten

Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in

einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungs-  
behörde  
vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und  
nichts  
verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Be-  
deutung  
einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen  
oder  
unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Hermersberg, 30.01.2021

Ort, Datum

## **Dank**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Bals für die Möglichkeit an der Forschung am Alpha-1-Antitrypsinmangel mitzuwirken und für die Bereitstellung des Themas, sowie für die fachliche Betreuung und Unterstützung bei der Ausarbeitung meiner Dissertation.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Martina Seibert für die Hilfe und Unterstützung beim Führen des Registers und der praktischen Ausführung der Verlaufsbefragung. Herrn Florenc Buxha danke ich für die Mitarbeit beim Einpflegen und der Erfassung der Daten, sowie für den anregenden wissenschaftlichen Austausch.

Ich danke meiner Partnerin sehr für ihre Unterstützung in meinen akademischen Bemühungen, ihre Geduld und ihren tiefen Glauben an mich.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern von ganzem Herzen dafür danken, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben, in allen Lebenslagen hinter mir stehen und mir stets ein gutes Vorbild sind.

## **Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.