

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Rheumatoide Arthritis Register der Universitätsmedizin Mainz

-

Etablierung einer Datenbank und erste epidemiologische Auswertung zur Evaluation
der rheumatoiden Arthritis an der Universitätsmedizin Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Rebecca Wagner, geborene Laux
Aus Bad Bergzabern

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Widmung

Für meine Familie und Aaron

Die beste *Arznei* für den Menschen ist der Mensch. Der höchste Grad dieser *Arznei* ist die *Liebe*. -
Paracelsus

Inhalt

1. Einleitung und Zielsetzung der Doktorarbeit	9
2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung	11
2.1 Definition der rheumatoiden Arthritis	11
2.2 Geschichte der rheumatoiden Arthritis	12
2.3 Epidemiologie	13
2.4 Ätiopathogenese	14
2.4.1 Genetik und Epigenetik	14
2.4.2 Risikofaktoren.....	16
2.4.3 Zelluläre Beteiligung.....	17
2.4.4 Zytokine	19
2.4.5 Rheumafaktor und ACPA.....	21
2.4.6 Anderes	22
2.5 Klassifikation.....	23
2.6 Klinisches Erscheinungsbild	25
2.7 Häufige Komorbiditäten und Krankheitskomplikationen	26
2.8 Diagnostik.....	27
2.9 Therapie.....	28
2.9.1 Wichtige Therapieprinzipien	28
2.9.2 Medikamentöse Behandlung	29
2.9.3 Nicht-Medikamentöse Behandlung	37
2.10 Zielsetzung und Fragestellung einer Registerarbeit.....	37
3. Material und Methoden	38
3.1 Patientenkollektiv und Studienperiode.....	38
3.1.1 Einschlusskriterien.....	38
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	39
3.2 Datenbank	39
3.2.1 Patientenliste	39
3.2.2 Erfassungsparameter.....	40
3.2.2.1 Patientenstammdaten.....	40
3.2.2.2 Diagnose, Zeitpunkt der Erstdiagnose und Art der Diagnose-Sicherung	41
3.2.2.3 Nebendiagnosen.....	42
3.2.2.4 Laborbefunde	43
3.2.2.5 Spezifische rheumatologische Therapie und andere therapeutische Maßnahmen: Therapie im Verlauf.....	43
3.2.2.6 Begleitmedikation	44
3.2.2.7 Aktivitätsscore DAS-28	45

3.3 Auswertung der Daten	45
4. Ergebnisse	46
4.1 Gesamtkollektiv	46
4.2 Geschlechter- und Altersverteilung	46
4.3 Alter bei Erstdiagnose	48
4.4 Dauer zwischen Erstmanifestation der Erkrankung bis Diagnosestellung	49
4.5 Latenz zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn	50
4.6 DAS-28	51
4.7 Spezifische rheumatologische Therapie	55
4.8 Begleit-Medikation	68
4.9 Labor	70
4.10 Komorbiditäten	74
5. Diskussion	75
5.1 Die Registerarbeit als methodischer Ansatz	76
5.1.1 Vor- und Nachteile von Registerstudien im Allgemeinen	76
5.1.2 Nachteile der retrospektiven Datenerhebung	77
5.1.3 Verminderte Repräsentativität des neu etablierten RA-Registers	79
5.1.4 Wichtige Problemfelder im Bereich der Dateneingabe	79
5.3 Behandlungsrealität/Literaturvergleich	84
5.3.1 Patientenkollektiv	84
5.3.2 Serologie, Geschlechts- und Altersverteilung	86
5.3.3 Dauer zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und Erstdiagnose	89
5.3.4 Dauer Erstdiagnose bis Ersttherapie	90
5.3.5 DAS-28	91
5.3.6 Spezifische rheumatologische Therapie und andere therapeutische Maßnahmen	95
5.3.7 Begleit-Medikation	101
5.3.8 Labor	102
5.3.9 Komorbiditäten	103
5.4 Ausblick	104
6. Zusammenfassung	105
7. Anhang	106
7.1 Medikamenteneinsatz in der Ersttherapie, intensivsten Therapie und überwiegenden Therapie	106
7.2 Verlauf der Therapie, Krankheitsaktivität und laborchemischen Entzündungsaktivität in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose	108
7.3 Verlauf der Therapie, Krankheitsaktivität und laborchemischen Entzündungsaktivität zwischen 2005 und 2015	111
7.4 DAS-28 Erhebung	114

7.5 ACR-Klassifikations-Kriterien	114
7.6 Abbildungsverzeichnis	115
7.7 Tabellenverzeichnis	116
7.8 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	117
7.9 Literaturverzeichnis	119
9. Lebenslauf	129
10. Danksagung	131

1. Einleitung und Zielsetzung der Doktorarbeit

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von 0,5-1% in Industrienationen eine der häufigsten Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises [2-4]. Sie befällt vornehmlich die kleinen Gelenke und führt aufgrund ihres chronisch-destruierenden Verlaufs sowie der systemischen Mitbeteiligung, einerseits im Rahmen von extraartikulären Manifestationen, andererseits als Folge von verminderter Mobilität, Medikamentennebenwirkungen und der dauerhaft erhöhten entzündlichen Aktivität mit Erhöhung des kardiovaskulären Risikos langfristig zu schweren körperlichen Beeinträchtigungen mit reduzierter Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit sowie gegenüber der Allgemeinbevölkerung vermehrter Morbidität und Mortalität. Die Genese der RA ist noch nicht abschließend geklärt, ebenso existiert keine Heilung für die RA. Dank der ausgedehnten Forschung in diesem Bereich wurden in den letzten Jahren große Fortschritte in der Therapie in Form von konventionellen verlaufsmodifizierenden Medikamenten (englisch *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) und Biologika erzielt, welche die inflammatorische Aktivität und die Gelenkdestruktion hemmen und so den Progress der Erkrankung aufhalten können. Daneben hat sich gezeigt, dass ein besonders früher Behandlungsbeginn innerhalb der ersten 3 Monate nach Symptombeginn, dem *window of opportunity*, die Wahrscheinlichkeit, eine langanhaltende Remission zu erzielen, deutlich verbessert. Um innerhalb dieser Zeit eine markante Teil-Remission oder Remission zu erzielen, ist ein zielgerichteter Behandlungsansatz gemäß des *treat to target* Prinzips vonnöten, in dem in kurzen Intervallen das therapeutische Ansprechen mittels Krankheitsaktivitätsindices, wie dem DAS-28 (*disease activity score 28*) gemessen und die Therapie bei Bedarf intensiviert wird. Aufgrund von Versorgungslücken in Deutschland können derzeit diese Anforderungen häufig nicht erfüllt werden, die Vorstellung beim Rheumatologen und damit auch Erstdiagnose und Therapieeinleitung erfolgt meist zu spät, ebenso kann ein ausreichendes Therapiemonitoring inklusive regelmäßiger Wiedervorstellungen und engmaschiger Erhebung von Krankheitsaktivitätsindices oft nicht gewährleistet werden. Zusätzlich haben die neueren Medikamente häufig nur sehr enge Zulassungen, sodass zahlreiche Patienten *off-label* behandelt werden müssen.

Die Datenlage hierzu ist in Deutschland gering. Das RABBIT-Register (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie), ist eine sehr gut geführte Register-Studie, welche sich allerdings nur auf Patienten, bei denen mindestens eine DMARD-Therapie versagt hat, beschränkt und damit nicht als repräsentativ gelten kann. Daneben gibt es die regelmäßige deutsche Kerndaten-Erhebung der Regionalen Kooperativen Rheumazentren, welche keine Längsschnittdaten zu den einzelnen Patienten zulässt sowie zwei Früharthritis-Register, CAPEA (*Course And Prognosis of Early Arthritis*) und ADAPTERA/Rheuma-VOR (Netzwerk für die „Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation“, hervorgegangen aus der risikoADAPtierten

1. Einleitung und Zielsetzung der Doktorarbeit

Rheuma-THERAPIE-Studie). Ein Register, welches hingegen sämtliche Patienten mit der Diagnose RA ohne weitere Zusatzkriterien einschließt und dadurch eine Langzeitbeobachtung eines deutlich repräsentativeren Kollektivs an Patienten bietet als oben genannte Register, gibt es bisher noch nicht. Dieses könnte einen wichtigen Beitrag zur weiteren Erforschung der RA leisten, beispielsweise durch langfristige Beobachtung der medikamentösen Therapie mit Neben- und Wechselwirkungen zur Zulassungserweiterung, Identifikation von Problemen im Therapiemonitoring, Formulierung und gegebenenfalls Implementierung konstruktiver Lösungsstrategien, Identifikation neuer laborchemischer Marker dank asservierter Blutproben, welche prospektiv und retrospektiv in Korrelation mit den übrigen Daten des Registers untersucht werden können. Zudem können hieraus Analysen der Inzidenzen sowie des langfristigen Krankheitsverlaufs der verschiedenen RA-Entitäten hervorgehen.

Daher wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit eine neue, erstmal aus retrospektiv erhobenen Daten, Datenbank zur RA der Universitätsmedizin Mainz etabliert. Es wurde eine umfangreiche Bestandsaufnahme aller Patienten, die sich im Zeitraum von 2005 bis 2015 mit einer Arthritis in der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellten, durchgeführt. Da in Zukunft das Register auf sämtliche chronische Arthritiden ausgeweitet werden soll, wurden nicht nur Patienten mit RA, sondern auch mit Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, M. Still und M. Felty in das Register aufgenommen, allerdings wurden nur für die RA-Patienten sämtliche Akten gesichtet und eine umfassende, epidemiologische, anonymisierte Datenerhebung durchgeführt, welche zunächst retrospektiv erfolgte und in dieser Doktorarbeit zur ersten deskriptiven Beschreibung des Kollektivs über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Erstdiagnose dienen soll. Daneben dient diese Doktorarbeit der Analyse von Problemen sowohl in der Datenerhebung als auch in der Dateneingabe in das Datenbank-Frontend des Registers, sodass diese in Zukunft optimiert werden können.

Dies ist von großer Bedeutung, da das neu etablierte RA-Register im klinischen Alltag weiter genutzt und prospektiv fortgeführt werden soll, sodass langfristig ein Register mit qualitativ hochwertigen Längsschnittdaten entsteht, welches einen wertvollen Beitrag zur Erforschung der RA selbst und Optimierung der Therapie sowie Versorgungsqualität leisten kann. Im weiteren Verlauf könnte das Register auch als Basis für klinische Studien genutzt werden. Hierzu sollte im Verlauf die Ausweitung des Registers auf die Patienten ambulant tätiger Rheumatologen erfolgen, um eine noch bessere Repräsentativität des Kollektivs für die Allgemeinbevölkerung zu gewährleisten.

Daneben soll ein systematischer Überblick über das komplexe Krankheitsbild der RA und den aktuellen Stand der Forschung gegeben werden, sodass im Weiteren die Ergebnisse der ersten Auswertung des neuen Registers in Zusammenschau mit den Erkenntnissen der aktuellen Literatur

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

bezüglich Epidemiologie, Diagnostik und Therapie sowie Überwachung des Therapieansprechens differenziert diskutiert werden können.

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

2.1 Definition der rheumatoiden Arthritis

Die RA gehört zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Dieser umfasst eine ätiologisch heterogene Gruppe verschiedener Krankheiten, denen gemeinsam ist, dass sie durch vermutlich autoimmun-vermittelte inflammatorische Prozesse zu chronischen Schädigungen des Stütz- und Bindegewebes des Bewegungsapparats führen. Daneben ist eine systemische Beteiligung des Bindegewebes innerer Organe, beispielsweise von Herz, Gefäßen, Lunge, Leber, Darm und dem zentralen Nervensystem sowie von Auge und Haut, häufig. Es kommt zu üblicherweise schubweisen Verläufen mit chronischer Schädigung, welche zu Schmerzen, Funktionseinschränkungen, Deformierungen und bleibenden gesundheitlichen Einschränkungen bis hin zu Behinderung und Tod führen können. Eine Heilung ist nicht möglich, durch den Einsatz verschiedener immunsuppressiver oder -modulierender Medikamente und Glukokortikoide kann unter Beeinflussung des Immunsystems lediglich die entzündliche Aktivität reduziert und der Krankheitsprozess verlangsamt werden [5-7].

Grob kann zwischen Kollagenosen, welche insbesondere das Bindegewebe betreffen (z.B. Lupus erythematodes, systemischer Sklerose, Sjögren-Syndrom und Dermatomyositis), Vaskulitiden, welche primär die Gefäße betreffen (z.B. Granulomatose mit Polyangiitis, Kawasaki-Syndrom, Riesenzellerteritis und Morbus Behçet) sowie Arthritiden, welche die Gelenke betreffen, unterschieden werden. Zu den Arthritiden gehören neben der RA die juvenile idiopathische Arthritis, die Spondylitis ankylosans, die Psoriasis-Arthritis, die enteropathische Arthritis sowie die reaktive Arthritis [5, 6, 8].

Die RA ist eine Erkrankung multifaktorieller Genese, deren Ätiologie weiterhin Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen ist und eine der häufigsten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises [2-4]. Sie manifestiert sich als chronisch-schubweise verlaufende, destruierende Polyarthrititis mit symmetrischem Befall der Synovia vor allem der kleinen Gelenke, welcher sich durch Morgensteifigkeit, schmerzhaften Schwellungen sowie im Verlauf Deformierungen und Funktionsverlust der Gelenke äußert, sowie häufigen extraartikulären, systemischen Manifestationen mit einer großen Bandbreite von Symptomen. Die Lebenserwartung von RA-Patienten ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um 3-10 Jahre verringert, nicht zuletzt aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, welches im Rahmen der chronischen inflammatorischen Aktivität der RA auftritt. Die Therapie stützt sich auf verschiedene immunsuppressive und -modulatorische Medikamente sowie Glukokortikoide, um die entzündliche Aktivität zu reduzieren und das

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Fortschreiten der Gelenkzerstörung zu verlangsamen. Daneben ist die symptomatische Therapie mit Schmerzmitteln, insbesondere NSAR, die Therapie häufiger Begleiterkrankungen, insbesondere Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen, sowie nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen, welche physikalische und physiotherapeutische, strahlenmedizinische und chirurgische Maßnahmen umfassen, von Bedeutung [3, 9].

2.2 Geschichte der rheumatoiden Arthritis

Man kann anhand zahlreicher Hinweise in Kunst, Literatur und archäologischen Funden davon ausgehen, dass die RA bereits seit der Antike existiert [10-19]. Eine erste wissenschaftlich anerkannte Erwähnung und somit Abgrenzung von anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises erfolgt allerdings erst 1676 durch T. Sydenham [18] und die Erstbeschreibung unter dem Namen „primär-asthenische Gicht“ 1800 durch A. Jacob-Landré Beauvais [20]. A. Garrod sen. grenzt 1854 mit dem Nachweis normwertiger Harnsäurekonzentrationen im Blut von RA-Patienten ätiopathologisch die Gicht von der RA ab [21], woraufhin sein Sohn A. Garrod jr. 1880 den noch heute gültigen Namen der rheumatoiden Arthritis prägt [17, 22]. Zur weiteren Charakterisierung des Krankheitsbildes trägt die Entdeckung des Rheumafaktors (RF) 1940 durch H. M. Rose und E. Waaler und circa 40 Jahre später der anti-cyclische-citrullinierte-Peptide-Antikörper (ACPA) bei [23-27].

Mit P. S. Hench beginnt 1929 die Erforschung möglicher Therapieansätze [28]. Die ersten verlaufsmodifizierenden Medikamente (DMARDs) werden mit Sulfasalazin und Azathioprin schon 1938 und 1957 entwickelt [29-31]. Diese geraten jedoch aufgrund der durchschlagenden immunsupprimierenden Wirkung des Kortisons, welches 1935 durch E. C. Kendall und T. Reichstein entdeckt wird, zunächst mehrere Jahrzehnte in Vergessenheit, bis die verheerenden langfristigen Nebenwirkungen des Kortisons offenkundig werden [31, 32]. Weitere DMARDs folgen bis sich 1999 mit der Einführung der ersten Biologika, Etanercept und Infliximab, ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der RA vollzieht: Erstmals erscheint das Erreichen einer langfristigen Remission als realistisches Ziel für den Großteil der Patienten möglich [33-35]. Daneben häufen sich die Hinweise, dass es ein therapeutisches Fenster von circa 3 Monaten nach Erstmanifestation der Erkrankung gibt, in der eine Therapieeinleitung und erstmaliges Erreichen einer Remission die Wahrscheinlichkeit, langfristig eine Remission zu erhalten, deutlich steigert [36-39].

Um diesem neuen Ziel gerecht zu werden, werden die Klassifikationskriterien für die RA, welche 1958 als *New York Classification Criteria* erstmals entwickelt und 1987 durch das *American College of Rheumatology* (ACR) überarbeitet wurden, 2010 in Zusammenarbeit des ACRs und der *European League Against Rheumatology* (EULAR) erneut überarbeitet. Sie sollen nun eine frühe Erkennung der RA und unverzügliche Therapieeinleitung und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit einer langanhaltenden Remission ermöglichen [40-42].

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

2.3 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 0,5-1% in den Industrienationen ist die RA eine der häufigsten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises [2-4]. Dabei steigt die Prävalenz im Alter auf circa 2%, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen. Es gibt Hinweise auf eine familiäre Häufung [2, 3, 43], ebenso deutet die deutlich erhöhte RA-Prävalenz unter Chippewa- und Pima-Indianern von 5,6-6,8% auf eine genetische Prädisposition der RA hin [44-47]. Die mittlere Ein-Jahres-Inzidenz variiert sehr stark von Land zu Land und von Jahr zu Jahr und liegt zwischen 16,5-39 pro 100 000 Einwohnern, wobei in Entwicklungsländern und südeuropäischen Ländern die Prävalenz niedriger als in Industrienationen liegt. Mögliche Erklärungen sind eine schlechtere Erfassung der Erkrankungsfälle aufgrund eines mangelhaften Gesundheitssystems, die geringere Lebenserwartung und eine andere Verteilung von Risiko- und Einflussfaktoren wie Klima, Ernährung und genetische Prädisposition [3, 4, 44, 45, 48].

RA-Patienten zeigen eine höhere Sterblichkeit als die Allgemeinbevölkerung. Dies wird nach circa 10 Jahren Krankheitsdauer signifikant nachweisbar und führt zu einer um 3-10 Jahre verkürzten Lebensdauer und einem um 50% erhöhtem Risiko, verfrüht zu sterben [49-51]. Hierbei existiert eine positive Korrelation zur Krankheitsaktivität, extraartikulären Manifestationen, RF-Positivität, Komorbiditäten, fortgeschrittenem Alter und männlichem Geschlecht [51-55]. Während die Gesamtmortalität in der Allgemeinbevölkerung in den letzten 40-50 Jahren abnahm, blieb sie bei RA-Patienten weitgehend konstant, ebenso verhält es sich mit der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen [51, 56-58]. Diese sind die häufigste Todesursache bei RA-Patienten, gefolgt von respiratorischen, hämatologischen und infektiösen Erkrankungen, Malignomen und Erkrankungen des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts [49, 50, 59, 60]. Da die Entzündungsaktivität als der wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor bei RA-Patienten gilt, erhofft man sich nicht nur von der aggressiveren Behandlung der kardiovaskulären Erkrankungen selbst, sondern insbesondere vom vermehrten Einsatz von DMARDs und Biologika, welche die Entzündungsaktivität effektiv senken, eine Reduktion sowohl der kardiovaskulären als auch der Gesamt-Mortalität bei RA-Patienten. Ergebnisse der *Global Burden of Disease Study 2010* weisen einen solchen Trend im Vergleich mit der Vorstudie 2004 bereits nach [4, 51, 61-64]. Die Nachfolgestudie zeigte allerdings einen erneuten Anstieg der globalen Krankheitsbelastung durch die RA zwischen 2012 und 2017 [65].

Die RA stellt ein sozialwirtschaftliches Problem dar, da ein erhöhtes Arbeitsunfähigkeitsrisiko besteht; nach 5 Jahren Krankheitsdauer sind ungefähr ein Drittel der zuvor arbeitsfähigen und arbeitenden RA-Patienten arbeitsunfähig. Auch dies korreliert mit einer erhöhten Krankheitsaktivität. Daher ist zu diskutieren, dass der Einsatz der zum Teil sehr teuren Therapien durchaus marktwirtschaftlich ist, da dadurch eine langfristige Arbeitsunfähigkeit vermieden werden kann [66].

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

2.4 Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese der RA ist aufgrund ihrer multifaktoriellen Genese nicht abschließend geklärt und Gegenstand intensiver Forschung [67]. Dabei gilt es, die RA nicht als eine einzelne Erkrankungsentität, sondern als verschiedene Entitäten, die sich hinsichtlich Ätiologie, Pathogenese und Verlauf unterscheiden, anzusehen. Derzeit kann man die seropositive und die seronegative RA anhand des Antikörperstatus (RF beziehungsweise ACPA positiv versus negativ) sicher voneinander abgrenzen [68]. Die seropositive RA zeigt üblicherweise einen schwereren Verlauf und ist deutlich besser als die seronegative RA erforscht. Obwohl sie sich insbesondere bei ihrem genetischen Risikoprofil stark unterscheiden, zeigen beide Erkrankungen ein ähnliches Verteilungsmuster bezüglich Arthritis-verwandter Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses, Diabetes mellitus Typ 1 und der juvenilen idiopathischen Arthritis [69].

Ein Zusammenspiel genetischer Risikofaktoren, die insbesondere das Immunsystem und *Human-Leukocyten-Antigen-System* (HLA-System) betreffen [43, 68, 70-83], sowie Lebensstil- und Umweltfaktoren wie beispielsweise Nikotinabusus, Adipositas und weibliches Geschlecht [84-90], welche möglicherweise über epigenetische Interaktionen synergistisch wirken, begünstigen und ermöglichen die Entstehung der RA [91, 92]. Diese manifestiert sich an den Gelenken wo es zu einer Dysregulation der Immunantwort und anhaltenden Gelenkentzündung kommt, welche zunächst von oligoklonal veränderten Lymphozyten getragen wird [93-96]. Im Verlauf kommt es nach circa 6 Monaten aufgrund des anhaltend pro-inflammatorischen Zytokin-Milieus zu einer tumorartigen Transformation der Synoviozyten, welche von da an als Pannusgewebe invasiv und destruirend ins umliegende Knorpelgewebe einwachsen und ohne exogenen Stimulus die inflammatorische Aktivität aufrechterhalten [97-102]. Dieser Mechanismus bietet einen Erklärungsansatz für die Beobachtung, dass eine frühe Therapieeinleitung mit einer Remissionsinduktion innerhalb von 3-6 Monaten, also vor der Entstehung von Pannusgewebe, die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission deutlich steigert [37, 103].

Als wichtige Schlüssel Zytokine gelten Tumor-Necrose-Faktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6), welche die Leukozyten- und Endothelfunktion, Angiogenese, Nozizeption und Zytokin-Expression sowie systemische Entzündungsreaktion fördern [100]. Bisher unklar ist noch die Rolle der Autoantikörper RF und ACPA, die nur bei der seropositiven RA vorhanden sind und mit einer erhöhten Krankheitsaktivität und einem erosiveren Verlauf korrelieren [104].

2.4.1 Genetik und Epigenetik

Bereits frühzeitig ließ sich anhand einer Heritabilität von 60-69% innerhalb von Zwillingsstudien eine genetische Komponente der RA feststellen, größere Studien ergaben hierbei deutlich Unterschiede zwischen der seropositiven und -negativen Verlaufsform: Bei ersterer zeigte sich mit circa 50% eine deutliche höhere Erblichkeit als mit circa 20% für die seronegative RA [105-109]. Unklar ist allerdings,

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

in wie weit Unterschiede des Geschlechts, Alters, Alters bei Krankheitsbeginn und der Krankheitsschwere das Erkrankungsrisiko der nicht betroffenen Familienangehörigen beeinflussen [43, 108, 110].

Es konnten mittlerweile für beide Formen der RA spezifische genetische Risikofaktoren eruiert werden, welchen gemein ist, dass sie Komponenten des Immunsystems betreffen und dessen Funktion maßgeblich beeinflussen.

Der für die seropositive RA bei weitem wichtigste genetische Risikofaktor ist hierbei der *shared epitope*, welcher für circa 30% der Erblichkeit verantwortlich ist. Er liegt auf dem Allel HLA-DRB1 und kodiert für den Serotyp HLA DR4 des HLA-Systems. Dieses beeinflusst maßgeblich die Antigen-Präsentation des *Major-Histocompatibility-Complex-II* (MHC-II) und damit die Aktivierung anderer Immunzellen und die Antikörperproduktion. Hierdurch prädestiniert er für die Entwicklung der Auto-Antikörper ACPA und RF, einer erhöhten Konzentration von TNF- α und einem schwereren, erosiven Krankheitsverlauf mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität [43, 68, 70-83]. Bis auf die *Peptidyl Arginin Deiminase Typ 4* (PADI4), welche über eine veränderte Citrullinierung von Proteinen im Synovialgewebe und hierdurch indirekte Einflussnahme auf das Immunsystem mit verstärkter Aktivierung von Immunzellen sowie Bildung von RF und ACPAs wirkt [73, 111], sind auch sämtliche weitere genetische Risikofaktoren der seropositiven RA in der Funktion des Immunsystems involviert. Die *Phosphat Tyrosin Phosphatase N22* (PTPN22) erleichtert durch die verstärkte Hemmung von Lymphozyten das Überleben autoreaktiver T-Zellen im Thymus mit Veränderungen der Funktion autoregulatorischer T-Zellen, wodurch die Bildung von RF und ACPA und neben der RA weitere Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 begünstigt werden, ohne jedoch bei der RA zu einem schwereren, erosiven Verlauf zu führen [68, 71, 72, 82, 112-118]. *TNF receptor activator factor/ Complementfactor 5* (TRAF1/C5) wiederum beeinflusst über Signalwege von TNF- α und C5 die Chemotaxis, Proliferation und Aktivierung von Immunzellen [68, 71, 119].

Der Transkriptionsfaktor *Signal transducer and activator of transcription 4* (STAT4) ist bisher der einzige genetische Risikofaktor, der sowohl für die seronegative als auch -positive RA von Bedeutung zu sein scheint. Zusätzlich zeigt er Assoziationen zu anderen Autoimmunerkrankungen. Er beeinflusst die T-Zell-Differenzierung, unter anderem zu TH-17-Helferzellen, welche eine wichtige Rolle in chronisch-entzündlichen Mechanismen spielen [68, 120-123].

Auch bei der seronegativen RA sind Gene, welche die HLA-Serotypen beeinflussen von Bedeutung, insbesondere der Serotyp HLA DR1 und der Haplotyp A1 B8 DR3 (8.1) des Serotyps HLA DR3 [43, 75]. Er beherbergt verschiedene Polymorphismen, die MHC-II sowie TNF- α betreffen [75, 124, 125]. Zusätzlich ist ein Gen für die seronegative RA relevant, welches für den durch *Toll-like*-Rezeptoren aktivierten Transkriptionsfaktor *Interferon regulatory factor 5* (IRF5), kodiert und über die Produktion

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

von Interferonen immunmodulatorisch wirkt und Apoptose- und Zellwachstumsprozesse beeinflusst [68, 122, 126-129]. Zuletzt ist noch der *C-type-lectin-like receptor* zu nennen, der auf antigenpräsentierenden Zellen zu finden ist, dessen Funktion aber noch unklar ist [130].

In großen genomweiten Assoziationsstudien werden weiterhin neue Risiko-Gene identifiziert, beispielsweise *cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4), Regionen, die den IL-2-Rezeptor betreffen, Neuropeptide-S-Rezeptor, HLA DR14 und DR8, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll [68, 82, 109, 116, 122].

Die Epigenetik rückte in den letzten Jahren stärker in den Fokus der Wissenschaft, da vermutet wird, dass diese es Umwelt- und Lebensstilfaktoren erlaubt, auf genetische Risikofaktoren Einfluss zu nehmen und somit zur Pathogenese der RA beiträgt, aber auch potenzielle Angriffspunkte für neue Therapien bietet [91, 92]. Bei RA-Patienten können epigenetische Veränderung insbesondere der Gene, die in Entzündungsprozessen, Leukozyten-Regulierung und Matrix-Veränderungen involviert sind, nachgewiesen werden, beispielsweise Hypomethylierungen des CTLA-4, welche zu einer Downregulation von regulatorischen T-Zellen führen [91, 131].

2.4.2 Risikofaktoren

Neben der Genetik wird die Entwicklung einer RA durch Umwelt- und Lebensstilfaktoren beeinflusst. Als etablierte Risikofaktoren gelten Alter, Rauchen, Übergewicht und weibliches Geschlecht [84-90].

Die Prävalenz der RA steigt mit dem Alter, der Erkrankungsgipfel liegt bei 50-70 Jahren [3]. Einen Erklärungsansatz hierfür bieten Beobachtungen einer vorzeitigen Alterung des Immunsystems bei RA-Patienten. Hierdurch kommt es zu einem schnelleren Abbau der Telomere, früherem Eintritt in die Seneszenz und frühem Funktionsverlust des Thymus, was wiederum zu Veränderungen der Immunantwort sowie zu einer klonalen Expansion und Verengung des T-Zell-Repertoires mit Begünstigung von Autoimmunerkrankungen führt [132, 133].

Nikotinabusus gilt als Risikofaktor der seropositiven RA, eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung wird vermutet, es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die alleinige Angabe jemals geraucht zu haben schon risikofördernd wirkt [134-136]. Rauchen führt zu erhöhten Konzentrationen von PADI2 und citrullinierten Proteinen in der Lunge, welche die Bildung von RF und ACPA begünstigen [115, 137-139] sowie zu proinflammatorischen epigenetischen Veränderungen, beispielsweise einer erhöhten Expression von Matrix-Metallo-Proteinasen (MMPs), welche Peptidbindungen enzymatisch spalten und an Knorpelabbau und Gelenkdestruktion beteiligt sind [140]. Für die seronegative RA scheint Nikotinabusus keine entscheidende Bedeutung zu haben, weswegen einige Studien mit gemischten Kollektiven aufgrund der resultierenden Verzerrung der Ergebnisse keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und der Entwicklung einer RA nachweisen konnten [84-90, 141-148].

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Aufgrund einer uneinheitlichen Durchführung und unterschiedlicher Cut-off-Setzung ist die Studienlage zum Übergewicht uneinheitlich [87]. Eine manifeste Adipositas wird allgemein als risikofördernd angesehen, leichtes Übergewicht hingegen zum Teil als protektiv oder einzig bei der seronegativen RA als risikofördernd beschrieben [85, 87, 149, 150]. Wissenschaftlich anerkannt ist, dass sowohl Rauchen als auch Übergewicht eine dauerhaft erhöhte Entzündungsaktivität begünstigen und dies pathogenetisch zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beiträgt [85, 151-153].

Die epidemiologischen Daten mit einem deutlichen Übergewicht des Frauenanteils im Patientenkollektiv legen das weibliche Geschlecht als Risikofaktor nahe. Da diese Diskrepanz mit dem Alter abnimmt, sind insbesondere die Geschlechtshormone von Interesse [84, 154], wobei Androgene, Östrogene und Gestagene protektiv zu wirken scheinen: RA-Patienten beider Geschlechter zeigen erniedrigte Androgen-Spiegel [154] und bei Frauen kann man in Zeiten niedriger Hormonspiegel, z.B. während der Menopause oder nach einer Schwangerschaft eine erhöhte Schubinzidenz nachweisen, während in Zeiten hoher Hormonspiegel, während der Schwangerschaft oder bei Kontrazeptiva-Einnahme die Schubinzidenz niedriger bzw. die Erkrankung in Remission ist [85, 154]. Prolaktin scheint hingegen risikofördernd zu wirken und postpartum zur erhöhten Schubinzidenz beizutragen [45].

Forschungen zu weiteren Risikofaktoren haben ergeben, dass Infektionen keinen Einfluss, Tee und Alkohol sich protektiv, hingegen Kaffee (allerdings nicht aufgrund des Koffeins) sich risikofördernd auswirken [45, 85, 155-159]. Das Mikrobiom ist von Interesse, besonders die Besiedelung mit *Porphyromonas gingivalis*, dem häufigsten Auslöser von Parodontitis [115, 160]. Dieser sezerniert Enzyme, die menschlichen PADs ähneln und Proteine citrullinieren [161, 162]. Dazu passt, dass eine Assoziation zwischen Parodontitis und seropositiver RA besteht und die Krankheitsaktivität sich bei Sanierung der Parodontitis vermindert [163]. Außerdem konnte eine Korrelation zwischen niedrigem Bildungs- und sozioökonomischem Status und dem Erkrankungsrisiko festgestellt werden [90, 157].

2.4.3 Zelluläre Beteiligung

Der Hauptfokus der RA liegt auf den Gelenken, dort hält sich ein Großteil der für die RA relevanten Zellen auf. Bei jedem entzündeten Gelenk sind komplexe Regelkreise involviert, die die Entzündung steuern und letztendlich nach Entfernen der Noxe wieder beenden. Bei der RA hingegen kommt es zu einer Dysregulation, welche eine dauerhafte Entzündungsreaktion mit Wandlung des Zytokin-Milieus sowie Akquisition tumorartiger Eigenschaften der involvierten Zellen bedingt. Hierdurch werden sie befähigt als Pannusgewebe invasiv und destruierend ins umliegende Knorpel- und Knochengewebe einzuwachsen, sowie zu migrieren und so die entzündliche Aktivität der RA auf weitere Gelenke auszubreiten. Diese Veränderungen, die Etablierung eines vor allem stromal getragenen, dauerhaft proinflammatorischen Zytokin-Milieus sowie die Transformation der Zellen, entwickeln sich erst im

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Krankheitsverlauf nach circa 6 Monaten und könnten eine Erklärung dafür bieten, dass eine Behandlung der RA in frühen Krankheitsstadien deutlich besser gelingt [100]. Die wichtige Rolle der Synoviozyten im Entzündungsprozess könnte ebenso eine Erklärung für die Gewebespezifität der RA sein [164].

In einem gesunden Gelenk bilden die Synoviozyten, eingeteilt in Typ-A- und Typ-B-Synoviozyten, die Synovia, eine aus ein bis zwei Zellschichten bestehende Membran, die den Gelenkspalt von der Synovialflüssigkeit trennt und durch Produktion von Hyaluronsäure, Lubricin und geringen Mengen matrix-degradierender Enzyme das normale Milieu aufrecht erhält [102]. Kommt es zum Eindringen einer Noxe, lösen sie eine Entzündungsreaktion aus, indem sie Chemo- und Zytokine und Wachstumsfaktoren ausschütten, welche Immunzellen rekrutieren, aktivieren und ihr Überleben vor Ort ermöglichen. Nach Entfernen der Noxe beenden sie durch Entzug dieser Faktoren und folgender Apoptose der Immunzellen die Immunreaktion wieder. In der RA ist dieses Gleichgewicht gestört [98, 102]. So zeigt das Zytokin-Profil in den ersten 6 Monaten eine prädominante Rolle der Immunzellen, welche in der folgenden Zeit von den stromalen Zellen übernommen wird, die dann unabhängig von äußeren Einflüssen die Entzündung aufrechterhalten [97-100].

Zusätzlich kommt es zu Veränderungen der stromalen Zellen an sich, die Synoviozyten gewinnen tumorartige Eigenschaften, entwickeln eine Apoptose-Resistenz, verlieren die Proliferationshemmung bei Zell-Zell-Kontakt, erlangen die Fähigkeit zu migrieren, stimulieren sich autokrin und produzieren dysreguliert Zytokine, Wachstumsfaktoren und matrixdegradierende Enzyme. Die Synovia wird dicker, bildet villöse Auswüchse, es sprossen Blutgefäße ein und letztlich bildet sich Pannusgewebe, welches invasiv-destruierend in Knorpel und Knochen einwächst und die Gelenkerstörung vorantreibt [97, 98, 101, 102]. Weitere relevante stromale Zellen sind Fibrozyten, es gibt Vermutungen, dass sich aus diesen die Synoviozyten rekrutieren oder deren Proliferation und Differenzierung maßgeblich steuern [93].

Neben den Synoviozyten sind vor allem Immunzellen, insbesondere Lymphozyten, die treibenden Kräfte der Entzündungsreaktion in der RA. Die T-Helfer-Zellen (TH-Zellen) bilden hierunter die größte Gruppe im RA-Gelenk [165, 166] und sind vor allem in proinflammatorische TH1-Zellen und TH17-Zellen differenziert [167]. Durch Interaktion mit antigen-präsentierenden Zellen (APC) werden sie aktiviert, wandern ins Gelenk und produzieren zahlreiche Zytokine [168] welche wiederum andere Immunzellen und stromale Zellen zur Bildung proteolytischer Enzyme und Zytokine rekrutieren und aktivieren, wodurch die Entzündungsaktivität aufrechterhalten und die Gelenkdestruktion vorangetrieben wird [92]. Im Gelenk ist das T-Zell-Spektrum oligoklonal verändert [133, 169]. Zu Beginn der Erkrankung gibt es nur wenige autoreaktive Klonlinien, dieses Spektrum erweitert sich jedoch mit der Zeit, ein weiterer Erklärungsansatz für das schlechtere Therapie-Ansprechen im Verlauf der Erkrankung [169]. Auch die T-Zellen erfahren Veränderungen ihres Stoffwechsels und

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Struktur, sie proliferieren verstärkt, verlieren ihre Regulationsmechanismen und können besser migrieren und verstärkt und verlängert aktiviert bleiben [93-96, 132, 167, 170].

Daneben sind entzündungshemmende T-Zell-Subtypen, vor allem TH2-Zellen und regulatorische T-Zellen (Tregs) in erhöhter Konzentration im Gelenk vorhanden [171, 172]. Durch Hemmung der Interaktion von T-Zellen mit APC und Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen hemmen sie die Entzündungsreaktion [173]. Ihre Funktion ist jedoch insuffizient, da sie einerseits aufgrund des proinflammatorischen Milieus selbst in ihrer Funktion eingeschränkt sind, während die proinflammatorischen Zellen aus demselben Grund resistenter gegenüber ihrer Signale sind und es andererseits Hinweise gibt, dass eine Selektion der TH1-Zellen zu regulationsresistenteren Klonen stattfindet [94, 132, 173].

B-Zellen sind weit über die Antikörperproduktion hinaus aufgrund ihrer Funktion als APC, als Zytokin-Produzenten und ihrer Fähigkeit, ektopymphatische Aggregate zu bilden, relevant, da sie hierdurch eine äußerst wichtige Rolle in der Aktivierung der T-Zellen übernehmen [94, 167, 174-178]. So zeigen B-Zell-Depletions-Therapien sehr gute Erfolge obwohl sie nur variable Veränderungen der Antikörpertiter bewirken, weil sie einen ausgeprägten Einfluss auf die Zytokin-Produktion der T-Zellen haben [167, 176, 177, 179, 180]. Autoreaktive B-Zellen können der Apoptose entgehen, ihre Konzentration ist dadurch signifikant erhöht und korreliert mit der Krankheitsaktivität der RA, gemessen am DAS-28 [167, 179].

Die Zellen des angeborenen Immunsystems, allen voran neutrophile Granulozyten neben Makrophagen, Monozyten und natürlichen Killer-Zellen, sind zwar in weit größerer Anzahl als die Lymphozyten vorhanden, agieren allerdings vor allem als Effektorzellen, die durch T-Helferzellen und stromale Zellen zur Ausschüttung großer Mengen von Zyto- und Chemokinen, Wachstumsfaktoren, matrix-degradierenden Enzymen und reaktiven Sauerstoffspezies stimuliert werden [100, 175, 181]. Zusätzlich können sie als APC agieren. Auch Osteoklasten werden durch das proinflammatorische Milieu zur Aktivierung und Proliferation stimuliert, tragen außer der Knochendestruktion aber nicht zur Entzündungsaktivität bei [182, 183].

2.4.4 Zytokine

Im entzündeten Gelenk werden zahlreiche, pro- und antiinflammatorische Chemokine, Zytokine und Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, welche den inflammatorischen Prozess entscheidend beeinflussen und somit wichtige Angriffspunkte für Therapieansätze darstellen. Aufgrund redundanter Systeme mit Übernahme derselben Funktion von zahlreichen unterschiedlichen Zytokinen führt nur die Hemmung bestimmter Schlüssel-Zytokine, welche zentral und unersetzlich für die Steuerung der Entzündung bei der RA sind, zur einer Reduktion der Entzündungsaktivität und eignen sich somit als Angriffspunkte für neue Therapieansätze. Zu diesen Schlüssel-Zytokinen

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

gehören TNF- α und IL-6, deren Hemmung etablierte Therapieansätze darstellen. Zusätzlich zeigt sich der Granulozyten-Makrophagen-Stimulierende Faktor (GM-CSF) vielversprechend [100].

TNF- α ermöglicht die Aktivierung, Adhäsion und Migration von Leukozyten, fördert die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten und ist wichtig bei der Lymphfollikelbildung und zellulären Interaktion in Keimzentren. Zusätzlich aktiviert es zahlreiche weitere Zellen wie Endothelzellen, stromale Zellen, Chondrozyten und Osteoblasten, es fördert Angiogenese, Nozizeption und Zyto- und Chemokin-Expression. Extraartikulär begünstigt es Fatigue und Depression durch eine veränderte Hypophysen-Hypothalamus-Achse, außerdem steigert es die kardiovaskuläre Mortalität durch eine veränderte Cholesteroll-Homöostase, eine verstärkte Insulin-Resistenz und eine Endotheldysfunktion [92, 100, 178, 184, 185].

Auch IL-6 beeinflusst Leukozyten- und Endothelfunktion, Angiogenese, Nozizeption und Zytokin-Expression. Zusätzlich stimuliert es Neutrophile zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und proteolytischer Enzymen. Daneben kann es die Akute-Phase-Reaktion in der Leber auslösen, eine systemische Entzündungsreaktion mit erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP), Hypoalbuminämie und Hyperkoagulabilität. Dies und sein starker Einfluss auf den Lipidstoffwechsel führt wie bei TNF- α zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [92, 180]. Aufgrund einer positiven Feedback-Schleife, dem IL-6-Amplifier-Pathway, stimuliert IL-6 seine eigene Ausschüttung, sodass das adaptive Immunsystem ohne spezifische Stimuli angeregt und eine Dysregulation des Immunsystems begünstigt wird [100].

In klinischen Studien zeigt die Blockade von GM-CSF, ein Monozyten-Wachstumsfaktor, der Fibro- und Leukozyten aktiviert und zur Bildung proinflammatorischer Zytokine und Prostaglandine stimuliert, einen ähnlichen Effekt wie die Inhibition von TNF- α . Infundiert man hingegen GM-CSF neutropenen RA-Patienten, kommt es zum entzündlichen Schub, daher vermutet man, dass es bei der Initiierung und Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion von Bedeutung ist [100, 186, 187].

Die weiteren proinflammatorischen Zytokine IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21, IL-23, IL-18, IL-32, IL-33, IL-36 und *transforming-growth-factor β* (TGF- β) wirken synergistisch mit den Schlüssel-Zytokinen, ihre Hemmung führt allerdings zu keinen durchschlagenden Behandlungserfolgen. IL-15 und IL-21 senken zusätzlich die Schwelle der T-Zell-Rezeptoren, fördern ihre Expansion und wirken antiapoptotisch. TGF- β ist wichtig zur Induktion von Toleranz bei T-Zellen [92, 93, 100, 132, 175, 188-190].

IL-2 ist ein wichtiges Zytokin zur Modulation der T-Zell- Differenzierung. Es beeinflusst Proliferation und Wachstum aller Lymphozyten und kann durch Überaktivierung die Apoptose erzwingen [191].

IL-4, IL-10, IL-13, IL-35 hemmen als anti-inflammatorische Zytokine eine übermäßige Entzündungsreaktion indem sie die Produktion entzündungsfördernder Zytokine hemmen, die

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Bildung für *Decoy*-Rezeptoren z.B. für IL-1 fördern, die Interaktion zwischen Lymphozyten und APC erschweren und Osteoklasten hemmen [92, 180].

IL-27 und Interferone haben sowohl pro- als auch antientzündliche Eigenschaften [92, 100]. An Chemokinen kann man exemplarisch CCL und CXCL nennen, sie fördern die Bildung von ektopen Keimzentren [178, 192]. *Receptor activator nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) aktiviert Osteoklasten, und nimmt Funktionen bei der B- und T-Zell-Differenzierung und Lymphknotenbildung wahr. Osteoprotegerin ist ein *Decoy*-Rezeptor für RANKL und hemmt damit die Knochendestruktion [175, 193].

2.4.5 Rheumafaktor und ACPA

RF und ACPA kommen nur bei der seropositiven RA vor und sind mit einem schwereren Verlauf und einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert, wobei nicht klar ist, ob sie Ursache oder Symptom dieses schwereren Krankheitsverlaufs sind [104]. Derzeit dienen sie im klinischen Alltag als diagnostische Marker um Patienten zu identifizieren, die potenziell von einer aggressiveren Therapie profitieren [194, 195]. Hierbei sind RF, die Autoantikörper der Klassen Immunglobulin (Ig) M, IgG und IgA darstellen, welche sich gegen das Fc-Fragment von IgG-Antikörper richten, mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 79% deutlich unspezifischer als ACPA, welche sich gegen citrullinierte Antigene wie citrulliniertes Fillagrin, Fibrin, Fibrinogen und Vimentin richten und eine Sensitivität von 65-70% sowie eine Spezifität von 96-98% zeigen [196, 197].

Während bei einer gesunden, protektiven Immunantwort nur kurz hochavide, antigen-spezifische Antikörper bestehen, deren Blutkonzentration nach Elimination des Stimulus stark abnimmt, zeichnen sich RF und ACPA dadurch aus, dass sie schon Jahre vor Krankheitsmanifestation im Blut nachzuweisen sind und ihre Konzentration und Diversität im Verlauf ansteigt, während ihre Avidität abnimmt, sodass sie zuletzt ein großes Spektrum an Zielantigenen und hohe Neigung zu Kreuzreaktionen zeigen. Diese geringe Avidität korreliert positiv sowohl mit der Krankheitsaktivität als auch mit Glykosilierungen der antigenbindenden Domäne. Da diese Glykosilierungen folglich auch auf den B-Zell-Rezeptoren vorhanden sind, vermutet man einen Selektionsvorteil der so veränderten B-Zellen [198, 199]. Nimmt man die völlige Unabhängigkeit der klinischen Effektivität der B-Zellen-Depletions-Therapie von der Antikörper-Konzentration hinzu, scheint sich eine untergeordnete pathogenetische Bedeutung der Autoantikörper zu ergeben, stattdessen scheinen die weiteren Funktionen der sezernierenden B-Zellen wie oben genauer beschrieben, ausschlaggebend zu sein [94].

Dennoch ergeben sich auch Hinweise auf eine pathogenetische Aktivität der Autoantikörper: So können sie *in vitro* durchaus Makrophagen, Osteoklasten und das Komplementsystem aktivieren [104, 194]. Auch die Abnahme des Gefälles der Entzündungsaktivität, der Zytokin-Aktivierung sowie

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

des kardiovaskulären Risikos von doppelt- zu einfach seropositiven sowie zu seronegativen RA-Patienten spricht sowohl für eine eigene inflammatorische Wirkung der Antikörper als auch für synergistische Effekte zwischen RF und ACPA [104, 200, 201].

2.4.6 Anderes

Zu weiteren für die RA relevanten pathogenetischen Mechanismen gehören die gesteigerte Proteasen-Aktivität, die für die Zerstörung von Knorpel und Knochen verantwortlich sind, die Bildung ektopen lymphatischen Gewebes, welche zur Aufrechterhaltung und Verstärkung einer Immunreaktion beiträgt, die Dysregulation von Mikro-RNAs, welche ein verändertes Zellverhalten bis hin zu tumorartigen Transformationen der Zellen ermöglicht, und eine veränderte Angio- und Vaskulogenese, welche einerseits eine ausgeprägtere Immunantwort im Gelenk ermöglicht und andererseits Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hat.

Die enzymatische Spaltung von Peptidbindungen ist für fast alle Vorgänge unseres Körpers unerlässlich. Im Gelenk übernehmen dies vor allem MMPs, die an Knochen- und Knorpelumbauvorgängen beteiligt sind. Normalerweise sind ihre Produktion und Aktivierung streng reguliert, bei der RA kommt es aber zu einem Überschuss, da ihre Produktion durch proinflammatorische Zytokine stimuliert, die Produktion ihrer Inhibitoren hingegen gehemmt wird und ihre Proenzyme durch ein Überangebot von Proteasen vermehrt aktiviert werden. Da ihre Konzentration mit der Krankheitsaktivität und Knochendestruktion korreliert, könnten sie zukünftig als Biomarker eingesetzt werden [102, 140, 202]. Da Prostaglandine die Sekretion von MMPs hemmen, haben nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) trotz ihrer antientzündlichen Wirkung keinen Einfluss auf die Gelenkdestruktion. DMARDs hingegen reduzieren die MMP-Konzentration im Gelenk und hemmen den destruktiven Verlauf der RA [102, 202].

Ektopes lymphatisches Gewebe bezeichnet lymphknoten-ähnliche Ansammlungen von Immunzellen außerhalb lymphatischer Organe. Sie bilden sich als Reaktion auf einen andauernden entzündlichen Prozess und können diesen immens verstärken, da sie eine verbesserte zelluläre Interaktion mit APC erlauben und eine höhere Rekrutierung von Lymphozyten durch spezielle Gefäße, den *high endothelial venules* (HEV), ermöglichen. Somit können sie eine wichtige Rolle im Zusammenbruch der Toleranz gegen körpereigene Antigene spielen [192, 203]. Durch B- oder T-Killer-Zell-Depletion kann man dieses Gewebe zerstören, APC aus der Synovia entfernen und die T-Zell-Aktivierung reduzieren bzw. beenden [132, 192, 204].

Mikro-RNA sind kleine, nicht-kodierende RNAs, die sich mit kodierender RNA paaren und deren Stabilität beeinflussen [92]. Sie dienen der Kontrolle der Gen-Expression bezüglich zellulärer Prozesse wie Zelldifferenzierung und -proliferation, Apoptose, Vorgängen des Immunsystems und Krebsentstehung. Bei RA-Patienten kann sowohl in relevanten Immunzellen als auch Stromazellen

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

eine Dysregulation der Mikro-RNA nachgewiesen werden, welche mit deren verändertem Verhalten (Invasivität, Degradierung der Extrazellulärmatrix, dysregulierte Zytokinproduktion) korreliert. Mikro-RNA ist sehr stabil und eignet sich dadurch als Biomarker und therapeutische Zielstruktur [205, 206].

Angiogenese bezeichnet die Neubildung von Kapillaren aus bereits bestehenden Blutgefäßen, Vaskulogenese hingegen dieselbe aus endothelialen Vorläufer- oder *percursor*-Zellen (EPC). Angiogenese führt zu minderwertigen Gefäßen, ist insbesondere bei Malignomen und entzündlichen Erkrankungen, auch bei der RA in der – normalerweise gefäßfreien – Synovia, vorzufinden und unterstützt dort die Rekrutierung von Immunzellen. Da für die Angiogenese auch EPC rekrutiert werden, liegt in der RA ein relativer Mangel dieser für die Vaskulogenese, welche vor allem der Revaskularisierung nach Gewebeschäden dient, vor. Hierdurch steigt das kardiovaskuläre Risiko [207, 208].

2.5 Klassifikation

1956 wurden erstmals Kriterien zur Diagnose der RA aufgestellt [209]. Da diese jedoch zu unspezifisch waren um eine RA ausreichend sicher von anderen Krankheitsbildern zu unterscheiden, wurden die Kriterien 1987 durch das ACR überarbeitet. Die neuen Kriterien waren geeignet, eine vollausgeprägte RA sicher zu diagnostizieren, frühe Erkrankungsstadien erfasste sie allerdings nicht. Zu den sieben Kriterien gehörten: (1) Mindestens 1-stündige Morgensteifigkeit in den betroffenen Gelenken, (2) Arthritis von drei oder mehr Gelenken (definiert durch Gewebeschwellung und Flüssigkeitseinlagerung in 14 definierten Gelenken: proximale Interphalangealgelenke (PIP), Metacarpophalangealgelenke (MCP), Handgelenke, Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenke und die Metatarsophalangealgelenke (MTP)), (3) dabei musste mindestens ein Gelenk der Hand betroffen sein, (4) ein symmetrisches Befallsbild (bspw. beidseitige Arthritis der MCP), (5) Rheumaknoten, (6) Nachweis von RF und (7) Nachweis von für RA typischen Veränderungen im Röntgenbild. Vier dieser sieben Kriterien mussten für die Diagnose RA erfüllt sein [41].

Da allerdings neuere Forschungen zeigten, dass vor allem die Erfassung sehr früher Erkrankungsstadien von Bedeutung sind, da hier die besten Behandlungserfolge erzielt werden, entwickelten EULAR und ACR 2010 gemeinsam neue Kriterien. Diese gelten vornehmlich zur Klassifikation, insbesondere für den Einschluss von RA-Patienten in Studien. Da es aber keine anerkannten Diagnosekriterien gibt, werden die Klassifikationskriterien üblicherweise auch zur Diagnosestellung genutzt.

Alle Patienten, die eine Synovitis in mindestens einem Gelenk haben, für die es keine andere Erklärung, bspw. im Rahmen anderer Erkrankungen wie Psoriasis-Arthritis oder Gicht, gibt, sollten auf die Erfüllung der neuen Kriterien geprüft werden. Diese funktionieren als Scoring-System mit 4 Bereichen (Gelenkbeteiligung, Antikörperserologie, Akut-Phase-Reaktion und Symptombdauer), in

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

denen jeweils verschiedene Punktzahlen erreicht werden können. Hieraus kann durch Summierung die Wahrscheinlichkeit, dass eine RA vorliegt, ermittelt werden: bei 0-6 Punkten ist eine RA unwahrscheinlich. Ab 6 Punkten gilt die RA als bewiesen, 10 Punkte sind die Maximalpunktzahl. In jedem Fall sollte der Patient im Verlauf aber erneut getestet werden und die Diagnose gegebenenfalls revidiert werden.

Bei Patienten, die schon RA-typische Gelenkerosionen haben, kann direkt eine RA diagnostiziert werden. Bei Patienten, die einen langjährigen Krankheitsverlauf zeigen, deren Erkrankung aber derzeit inaktiv ist, kann eine RA diagnostiziert werden, wenn anhand retrospektiver Daten die Kriterien erfüllt sind. Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen, da sie unter der Annahme einer frühen RA schon behandelt werden, können mit der Zeit diese Kriterien erfüllen [42].

Die Kriterien umfassen:

<p>A. Gelenkbeteiligung:</p> <p>Differenzierung zwischen großen und kleinen Gelenken.</p> <p>Große Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenk.</p> <p>Kleine Gelenke: MCP, PIP, 2.-5. MTP, das Interphalangealgelenk des Daumens und die Handgelenke.</p> <p>Beurteilung weiterer Gelenke (bspw. Temporomandibular- und Sternoklavikulargelenk) falls nötig, um die höchste Kategorie zu erfüllen.</p> <p>Niemals die distalen Interphalangealgelenke (DIP), das erste MTP oder das erste carpometacarpale Gelenk beurteilen, diese sind normalerweise von Arthrose und nicht von RA betroffen.</p> <p>Bei klinischer Unsicherheit bildgebende Verfahren wie Ultraschall oder Magnetresonanztomografie verwenden.</p>	1 großes Gelenk	0 Pkt.
	2-10 große Gelenke	1 Pkt.
	1-3 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2 Pkt.
	4-10 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3 Pkt.
	mehr als 10 Gelenke betroffen, davon mindestens 1 kleines Gelenk	5 Pkt.
	Die Beteiligung kleiner Gelenke ergibt mehr Punkte als die großer Gelenke. Der Patient wird immer in der Kategorie mit der höchsten Punktzahl, die zu ihm passt, eingeteilt.	
<p>B. Antikörperserologie:</p> <p>Keine Unterscheidung zwischen ACPA und RF oder ob einer oder beide positiv sind, sondern nur ob und wie stark einer der beiden positiv ist. Negativ bedeutet, dass der Nachweis unterhalb der Obergrenze für Normalwerte liegt, bei schwach-positiv überschreitet er diese um weniger als der Verdreifachung dieser Obergrenze, bei stark positiv wird die Verdreifachung der Obergrenze hingegen überschritten.</p>	RF und ACPA negativ	0 Pkt.
	RF oder ACPA schwach positiv	1 Pkt.
	RF oder ACPA stark positiv	2 Pkt.
<p>C. Akut-Phase-Reaktion</p> <p>Messung von CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit. Ist eins dabei über die Referenzwerte erhöht, gilt das Kriterium als erfüllt.</p>	CRP und BSG normal	0 Pkt.
	CRP oder BSG erhöht	1 Pkt.
<p>D. Dauer der Symptome</p> <p>Angabe des Patienten, dabei muss er sich auf die Gelenke beziehen, die auch im Moment der Untersuchung betroffen sind. Die Symptome umfassen Schmerzen, Schwellung und Druckempfindlichkeit.</p>	Dauer unter 6 Wochen	0 Pkt.
	Dauer über 6 Wochen	1 Pkt.

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien [42]

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

2.6 Klinisches Erscheinungsbild

Hauptmanifestationsort der RA sind die Gelenke, aufgrund der systemischen Beteiligung erleben zahlreiche Patienten allerdings auch extraartikuläre Auswirkungen, eine Lungenbeteiligung wird beispielsweise zu Lebzeiten bei 40%, post-mortem bei 75% der Patienten festgestellt. Hinzu kommen Medikamentennebenwirkungen und Komorbiditäten, die in einem eigenen Kapitel behandelt werden [2, 3, 210-212].

Die Gelenkbeteiligung äußert sich in langsam einsetzenden Gelenkschmerzen, -schwellung und -steifigkeit, die in den frühen Morgenstunden betont ist. Das Verteilungsmuster ist polyartikulär und symmetrisch, klassischerweise sind die kleinen Finger- und Fußgelenke, gefolgt von Hand- und Sprunggelenken betroffen. Schultern, Ellenbogen und Knie sind häufig involviert, letztendlich kann fast jedes Gelenk inklusive der Temporomandibulargelenke und Kehlkopfgelenke betroffen sein, dies äußert sich in Kau- und Atembeschwerden sowie Heiserkeit. Eine Beteiligung der DIPs sowie ausgeprägte axiale Manifestationen mit Ausnahme der zervikalen Wirbelsäule ist allerdings ungewöhnlich [210].

Zu Beginn verläuft die Erkrankung oft in Schüben, die wenige Stunden bis Wochen andauern, mit Phasen der vollständigen Remission. Mit Fortschreiten der RA bleiben dauerhafte Symptome bestehen und es kommt zu progredienten Funktionseinschränkungen aufgrund der Gelenkerstörung. Häufiger als schwere Fehlstellungen wie die Schwanenhals- oder Knopflochstellung, die ulnare Deviation oder einem Hallux valgus plagen die Patienten die Auswirkungen auf das umliegende Gewebe, welche sich in Bursitiden und Tenosynovitiden äußern. Hierbei kann es insbesondere im Bereich der Rotatorenmanschette zu Sehnenrupturen und am Handgelenk zum Karpaltunnelsyndrom kommen. Bei Beteiligung der Wirbelsäule droht die zervikale Myelopathie [60].

Zu den extraartikulären Manifestationen zählen in erster Linie Allgemeinsymptome wie Fatigue, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und leichtes Fieber. Zusätzlich kommt es durch Einschränkungen der Mobilität zur Abnahme der Muskelmasse und Knochendichte. Dies wird häufig durch den Einsatz von Glukokortikoiden weiter aggraviert. Daneben weisen bis zu 30% der Patienten Rheumaknoten auf, subkutane Knoten an den Streckseiten von Sehnen, druckbelasteten Zonen und in inneren Organen. Sie sind mit einer höheren Krankheitsaktivität, einem erosiven Verlauf und Seropositivität assoziiert, werden dank neuer Therapien mittlerweile seltener [210].

Weitere extraartikuläre Manifestationen sind die rheumatoide Vaskulitis, eine chronische Entzündungsanämie, eine Thrombozytose als Teil der Akute-Phase-Reaktion, eine periphere Polyneuropathie oder Mononeuritis, Serositiden sowie eine Lungenbeteiligung. Diese äußert sich in Pleuritiden, Pleuraergüssen und interstitiellen Lungenerkrankungen und wird bei 75% der RA-

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Patienten post-mortem festgestellt, ist üblicherweise aber asymptomatisch. Aufgrund der eingeschränkten Immunabwehr kommt es vermehrt zu Infekten. Eine Augenbeteiligung, oft in Form einer Keratokonjunktivitis sicca bei sekundärem Sjögren-Syndrom, ist häufig [210].

Zuletzt ist die RA ein eigenständiger Risikofaktor für Atherosklerose, bei 50% der RA-Patienten finden sich post-mortem Pathologien des kardiovaskulären Systems [210, 213].

2.7 Häufige Komorbiditäten und Krankheitskomplikationen

Rund 80% der RA-Patienten haben eine oder mehr Nebenerkrankungen, beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, maligne Neoplasien, Lungenerkrankungen, Infektionen, Osteoporose, gastrointestinale Ulzerationen und Depressionen. Dies schränkt ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität ein und kann negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der RA haben, da sie Therapieentscheidungen, Patienten-Compliance, das Funktionsniveau und die Lebensqualität der Patienten beeinflussen. Im Umkehrschluss kann wiederum die RA Komorbiditäten begünstigen oder aggravieren, einerseits durch direkte Folgen der RA und durch die chronisch erhöhte Entzündungsaktivität, andererseits durch Nebenwirkungen der RA-Therapie. Insgesamt ist die Lebensspanne von RA-Patienten reduziert [60, 213].

Atherosklerose mit all ihren Folgeerkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit ist das prominenteste Beispiel einer von der RA entscheidend mitbedingten Erkrankung. Die chronische Entzündungsaktivität, die Immobilität aufgrund der Gelenkschäden und Nebenwirkungen häufig eingesetzter Medikamente wie NSAR und Coxibe tragen dazu bei, dass sich schon wenige Jahre nach Krankheitsbeginn ein Anstieg der Inzidenz von Herzinfarkten bei RA-Patienten nachweisen lässt [60, 213, 214]. Neuere DMARDs führen dank der Reduktion der Entzündungsaktivität zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos [215].

Die Prävalenz bösartiger Neoplasien ist nur schwach erhöht, allerdings sind im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung Mamma- und Kolonkarzinome unterrepräsentiert. Ersteres liegt vermutlich an Veränderungen des Hormonhaushalts und dem protektiven Einfluss von TNF- α , letzteres an der vermehrten NSAR-Einnahme [60]. Häufiger dagegen sind Lymphome, da eine hohe Lymphozyten-Aktivierung lymphoproliferative Erkrankungen begünstigt, und Lungenkrebs, da Rauchen ein gemeinsamer Risikofaktor der seropositiven RA und des Bronchialkarzinoms ist [213, 215].

Bei circa einem Drittel der Patienten kann eine interstitielle Lungenerkrankung festgestellt werden, welche häufig asymptomatisch bleibt, aber Pneumonien als wichtige Todesursache bei RA-Patienten fördert. Insgesamt ist die Inzidenz von Infektionen bei RA-Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung mehr als verdoppelt und neben kardiovaskulären Erkrankungen die wichtigste Gruppe der lebensverkürzenden Komorbiditäten bei RA-Patienten. Die RA selbst sowie die

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden und DMARDs wirken immunsuppressiv, Raucherstatus und weitere Komorbiditäten erhöhen das Risiko weiterhin. Daher ist eine gewissenhafte Prävention von Infektionen von immenser Bedeutung [60, 213, 215].

Auch Osteoporose wird sowohl durch medikamentöse Nebenwirkungen als auch durch die immobilisierende Gelenkbeteiligung und resultierende geringere körperliche Aktivität bedingt. Osteopenie, Osteoporose und Frakturen sind bei RA-Patienten doppelt so häufig wie bei der Allgemeinbevölkerung und tragen zur Mortalität und fortschreitenden Behinderung bei. Eine Osteoporoseprophylaxe ist bei vielen Patienten angezeigt [60, 213, 214, 216].

Zu den zahlreichen weiteren medikamentösen Nebenwirkungen kann man das Risiko gastrointestinaler Ulzerationen durch NSAR- und Glukokortikoid-Einnahme, die Atrophie der Haut und Neigung zu Hämatomen sowie Linsentrübung durch Glukokortikoide und allgemein eine Leber- und Nierenschädigung durch Medikamenteneinnahme zählen [60].

Zuletzt besteht wie bei allen schweren chronischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für Depressionen, welche zu Arbeitsausfällen und dem Verlust der Lebensqualität führen [60, 214].

2.8 Diagnostik

Die Diagnose der RA wird hauptsächlich klinisch und anhand weniger Laborparametern, den Entzündungsmarkern CRP und BSG sowie RF- und/oder ACPA-Seropositivität, gestellt. Dabei orientiert man sich an den ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien von 1987 und 2010, welche wie bereits erwähnt zur Einteilung der Patienten in klinische Studien erstellt wurden, bisher aber das beste verfügbare diagnostische Tool sind [103]. Circa 10% der Patienten werden falsch als RA-Patienten eingestuft und bei einigen weiteren wird die Diagnose anfangs fälschlicherweise nicht gestellt, sondern erst im Verlauf.

Zu den klinischen Zeichen gehören Schwellung, Rötung, Druckschmerzhaftigkeit, Morgensteifigkeit mit Betonung kleiner Gelenke, Tenosynovitiden und Bursitiden, sowie bei längerem Bestehen der Erkrankung Gelenkdeformitäten. CRP und BSG als die wichtigsten Laborparameter einer akuten Entzündungsaktivität sind bei 90% der Patienten bei Erstdiagnose erhöht, zusätzlich kann eine Entzündungs-Anämie und eine Thrombozytose auffallen. RF und ACPA lassen sich in 70% der Fälle nachweisen [3].

Bei Erstdiagnose und einmal jährlich sollte eine Röntgenaufnahme der Hände und Vorfüße zur Verlaufskontrolle erstellt werden. Zu Krankheitsbeginn sollten noch keinerlei RA-spezifische pathologische Befunde, wie Weichteilschwellung, juxta-artikuläre Osteopenie und Gelenkspalt-Verkleinerung, auffallen. Sind mehr als 3 Knochen-Erosionen zu sehen, gilt die RA unabhängig von den Klassifikationskriterien als gesichert [103, 217].

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Weitere Bildgebung mittels Ultraschall oder Magnetresonanztomographie kann bei diagnostischer Unsicherheit mit hoher Sensitivität eine Synovitis oder Knochenerosionen nachweisen bzw. ausschließen und eventuell ergänzend zur Verlaufskontrollen eingesetzt werden. So deutet eine sonografisch dargestellte subklinische Synovitis auf einen potenziellen Schub der RA hin [103, 218].

Eine schnelle, sichere Diagnose ist von immenser Bedeutung, da zwischen Erstmanifestation und Therapiebeginn nicht mehr als 12 Wochen vergehen sollten. Innerhalb dieser Zeitspanne ist das Erreichen einer langfristigen Remission deutlich wahrscheinlicher [103]. Aufgrund von Versorgungslücken gelingt das Einhalten dieser Zeitspanne in Deutschland nur in wenigen Fällen [219].

2.9 Therapie

2.9.1 Wichtige Therapieprinzipien

Die Therapie stützt sich heute auf dem Konzept des *window of opportunity*, welches auf der Beobachtung beruht, dass die Wahrscheinlichkeit, langfristig in Remission zu bleiben und somit langfristig Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit zu erhalten, deutlich ansteigt, wenn man innerhalb von 12 Wochen nach Symptombeginn zum ersten Mal eine Remission erreicht. Somit sind die ersten Monate nach Symptombeginn außerordentlich wichtig für den weiteren Krankheitsverlauf. Damit werden die beiden Leitprinzipien der aktuellen RA-Therapie begründet: *Hit hard and early* und *treat to target*. Diese besagen, dass man so früh wie möglich mit einer effektiven Therapie beginnen sollte und dass man die Wirksamkeit dieser regelmäßig überprüfen und gegebenenfalls anpassen sollte, sodass nach 3 Monaten eine markante Teilremission und nach spätestens 6 Monaten die volle Remission erreicht sind [103, 220, 221].

Der Therapieerfolg wird anhand der Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit der Gelenke und der Gelenkdestruktion geprüft.

Die Krankheitsaktivität schätzt man üblicherweise mit dem DAS-28 ein. Zu den Parameter gehören die Anzahl druckschmerzhafter und die Anzahl geschwollener Gelenke von 28 definierten Zielgelenken, BSG oder CRP und die subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich seines Gesundheitszustands auf der visuellen Analogskala von 1-100 (1= keinerlei bis 100= höchstmögliche Krankheitsaktivität). Aus diesen 4 Parametern wird ein Score, der DAS-28, berechnet: Werte unter 2,6 deuten auf eine Remission hin, bei 2,6-3,2 liegt eine niedrige Krankheitsaktivität vor, bei 3,2-5,1 eine mittlere und ab über 5,1 eine hohe Krankheitsaktivität [103]. Weitere klinische Assessments sind der *Simplified* und der *Clinical Disease Activity Index* (SDAI und CDAI), welche sehr gut mit der Abwesenheit einer subklinischen Synovitis in MRT und Ultraschall korrelieren und eine weniger aufwendige Erhebung, beispielsweise ohne Laborwerte und komplexe Formeln erlauben [218]. Zu Beginn sollte man die Krankheitsaktivität in wenigstens dreimonatigen Abständen einschätzen. Die

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

regelmäßige Einschätzung der Krankheitsaktivität und daran angepasste Therapie führt zu einem signifikant besseren Behandlungserfolg [222].

Mittels Röntgen-Aufnahmen oder anderer Bildgebung sollte das Fortschreiten der Gelenkdestruktion einmal im Jahr überprüft werden, die Funktionsfähigkeit der Gelenke im Einzelnen und des Patienten im Ganzen alle 3-6 Monate [103, 220, 221].

Im weiteren Verlauf kann man die Untersuchungsintervalle abhängig von Krankheitsaktivität anpassen, wenigstens einmal jährlich sollte auch bei Vollremission eine Patientenvorstellung erfolgen [218].

Diese Herangehensweise führt sowohl zu besseren klinischen Ergebnissen bezüglich Entzündungsaktivität, dem Erreichen der Remission, der Verlangsamung der fortschreitenden Gelenkzerstörung und der Senkung der Komorbiditätsrate, als auch zu einer höheren Compliance der Patienten und einer niedrigeren Abbruchrate im Vergleich zur konservativen Herangehensweise. Zusätzlich ist sie kosteneffektiver als die klassischen Behandlungsalgorithmen, bei denen man erst spät im Krankheitsverlauf mit einer DMARD-Therapie startete und sich vor allem auf Symptomlinderung konzentrierte ohne schwerwiegende Krankheitsfolgen und Arbeitsunfähigkeit zu verhindern [218, 223, 224].

2.9.2 Medikamentöse Behandlung

2.9.2.1 Überblick

Die ACR/EULAR hat zur konkreten Behandlung von RA-Patienten zunächst einige allgemeine Empfehlungen aufgestellt. Diese umfassen, (A) dass die Therapie immer in Zusammenarbeit von rheumatologischen Ärzten und Patienten gemeinsam beschlossen wird, gemäß des *shared decision-*Modells; (B) dass die Behandlung sowohl von der Krankheitsaktivität als auch von Patientenspezifischen Faktoren wie dem Krankheitsverlauf und eventuellen Komorbiditäten bestimmt wird, (C) dass RA-Patienten aufgrund der hohen Komplexität ihrer Erkrankung und deren Therapiemaßnahmen von spezialisierten Rheumatologen in multidisziplinärer Zusammenarbeit betreut werden und (D) dass diese bei der Behandlung ihrer Patienten im Kopf behalten sollen, welche hohe Kosten die RA-Erkrankung verursacht. Dabei sind die durchaus sehr hohen Behandlungskosten deutlich günstiger als die indirekten Kosten durch Verdienstausfall und vorzeitige Berentung bei einer nicht (ausreichend) behandelten RA [218].

Unmittelbar nach Stellung der Erstdiagnose sollte mit einer Therapie mit einem DMARD begonnen werden, üblicherweise einem konventionellen DMARD, bei fehlenden Kontraindikationen wird Methotrexat (MTX) empfohlen. Da konventionelle DMARDs eine Wirklatenz von einigen Wochen haben, sollte zusätzlich ein Glukokortikoid als orale Stoßtherapie verordnet werden, welches die Entzündungsaktivität und Gelenkdestruktion sofort bremst. Da Glukokortikoide in der Langzeitgabe

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

äußerst nebenwirkungsreich sind, sollte ihr Einsatz zeitlich streng begrenzt sein. Kann man innerhalb von drei, höchstens sechs Monaten die Glukokortikoid-Gabe nicht beenden, muss die DMARD-Therapie als insuffizient angesehen werden und entsprechend umgestellt werden. Zusätzlich kann man Glukokortikoide intraartikulär in besonders aktive Gelenke applizieren, dies erhöht die Wahrscheinlichkeit eine Remission zu erreichen [103, 218, 220, 221].

Eine Therapieeskalation ist immer dann vonnöten, wenn kein ausreichendes Ansprechen nach 3 Monaten ersichtlich ist. Hierbei kann entweder das konventionelle DMARD durch ein anderes ersetzt oder eine Kombinationstherapie begonnen werden. Hinweisend auf einen drohenden schweren Verlauf sind Seropositivität bezüglich RF und ACPA, hohe Entzündungsaktivität gemessen an BSG und CRP, hohe Krankheitsaktivität im Frühstadium gemessen am DAS-28, frühzeitiger Defektnachweis in der Bildgebung, genetische Prädisposition, schlechtes Ansprechen auf die anfängliche Therapie und Raucherstatus [103, 218, 220, 221].

Die Kombinationstherapie kann mit zwei konventionellen DMARDs oder einem konventionellen DMARD und einem Biologikum durchgeführt werden. Bewährt für ersteres haben sich die Kombination von MTX mit Leflunomid, MTX mit Cyclosporin und MTX mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin. Seit es jedoch Biologika gibt, wird die Kombination eines Biologikums mit einem konventionellen DMARD bevorzugt, da diese einen deutlich schnelleren Wirkungseintritt als konventionelle DMARDs zeigen, destruktionshemmend wirken und das kardiovaskuläre Risiko und die allgemeine Mortalität besser als konventionelle DMARDs senken. Bis auf Tocilizumab sind sämtliche Biologika nur als Kombinationstherapie mit konventionellen DMARDs zugelassen, da sie in Kombination mit diesen besser wirken. TNF- α -Inhibitoren gelten als erste Wahl. Erreicht man mit dem ersten gewählten TNF- α -Inhibitor das Therapieziel nicht, kann man auf einen anderen TNF- α -Inhibitor umstellen oder zu einer anderen Substanzklasse wechseln. Abatacept und Tocilizumab gelten neben den TNF- α -Inhibitoren als erste Wahl, Anakinra und Rituximab als zweite Wahl [103, 218, 220, 221].

Wird eine stabile Remission über 6-12 Monate erreicht, sollte man einen Therapieabbau anstreben, um Medikamentennebenwirkungen zu reduzieren. Zunächst sollte – sofern vorhanden – das Glukokortikoid ausgeschlichen werden, dann die Biologika-Dosis reduziert werden, beispielsweise durch graduelle Streckung der Applikationsintervalle oder Halbierung der Dosis, und zuletzt bei anhaltender Remission das konventionelle DMARD vorsichtig reduziert werden. Ein vollständiges Absetzen der Medikamente gelingt äußerst selten [103, 218, 220, 221].

Weitere medikamentöse Maßnahmen sind eine symptomatische Therapie mit NSAR, verschiedene Schutzmaßnahmen vor Medikamentennebenwirkungen, beispielsweise mit Calcium- und Vitamin-D-Präparaten bei Glukokortikoid-Gabe um der Entwicklung einer Osteoporose vorzubeugen, oder

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Protonenpumpeninhibitoren bei Komedikation von NSAR und Glukokortikoiden zur Vorbeugung gastrointestinaler Ulzerationen, sowie Impfungen, insbesondere gegen Pneumokokken, Influenza, Hepatitis B, humanen Papillomaviren und Herpes zoster, vor dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Außerdem sollte man häufige Komorbiditäten im Blick behalten und adäquat therapieren, insbesondere das kardiovaskuläre Risiko durch Behandlung von Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipidämie [31, 218, 220, 221, 225-233].

Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie und Patientenschulungen sind sinnvoll, in Deutschland erhalten allerdings nur ein Viertel aller RA-Patienten solche Maßnahmen. Dank der besseren Therapiemöglichkeiten hat die Notwendigkeit einer rheumaorthopädischen Betreuung mit operativen Revisionen der Gelenke abgenommen, es bleibt allerdings weiterhin ein wichtiger Baustein der Therapie [103, 218].

Insgesamt hat sich die Langzeitprognose der RA durch die neuen Therapieoptionen verbessert, der durchschnittliche DAS-28 fiel von 1998 bis 2012 von 4,8 auf 3,3, die mittlere Dauer der Arbeitsunfähigkeit ging von 71 auf 28 Tage zurück, und der Anteil der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität reduzierte sich von 12% auf 4% [103, 218].

2.9.2.2 Konventionelle DMARDs

Zu den konventionellen DMARDs gehören MTX, Sulfasalazin, Leflunomid, Hydroxychloroquin und Chloroquin. Azathioprin, Gold, Cyclosporin A und Mycophenolat-Mofetil (MMF) werden seltener eingesetzt und gelten aufgrund schwerer Nebenwirkungen oder unzureichender Wirkung als Reservemedikation. Alle konventionellen DMARDs nehmen über unterschiedliche, zum Teil noch unbekannte Mechanismen Einfluss auf das Immunsystem und hemmen dadurch die Entzündungsaktivität sowie mit Ausnahme des Hydroxychloroquins das Fortschreiten der Gelenkdestruktion. Ihre Wirklatenz reicht von einigen Wochen bis mehrere Monate, daher ist eine Überbrückung dieser Zeit mit Glukokortikoiden vonnöten. Die allgemeinen Nebenwirkungen umfassen eine leichte Immunsuppression, welche zu einer höheren Infektanfälligkeit führt, gastrointestinale Beschwerden, Hauteffloreszenzen, Zytopenien und Leberwerterhöhungen, zusätzlich gelten alle Medikamente bis auf Sulfasalazin als fruchtschädigend [31, 218, 234, 235].

MTX ist ein Antimetabolit, der kompetitiv die Dihydrofolat-Reduktase hemmt. In hohen Dosen wirkt es zytotoxisch auf schnell teilende Zellen, da diese kein Thymidin mehr herstellen können und wird in der Krebstherapie eingesetzt. 1980 erkannte man, dass es in niedrigen Dosen durch Inhibition anderer folsäureabhängiger Enzyme zur Konzentrationserhöhung des antiphlogistischen Adenosins und einer Hemmung der Leukozytenakkumulation, der Angiogenese und der Lymphozyten- sowie Fibroblasten-Proliferation führt und gute Effekte auf die RA hat. Danach verdrängte es sehr schnell parenterales Gold als Leitsubstanz in der RA-Therapie [31]. Sofern keine Kontraindikationen

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

bestehen, sollte es auch heute noch Teil jeder Erstlinientherapie sein, da es sicher, effektiv und kostengünstig ist, oral und subkutan verabreicht und in der Dosis angepasst werden kann. Es lässt sich mit anderen DMARDs und Biologika kombinieren und senkt die Komorbiditäts- und Mortalitätsrate bei RA-Patienten. MTX wird einmal wöchentlich appliziert, zur Reduktion von Nebenwirkungen verabreicht man zusätzlich 24 Stunden später 5-10 mg Folsäure. Hierdurch ist es gut verträglich und die Abbruchrate sehr gering, nach 5 Jahren nehmen 50% der Patienten weiterhin MTX [103, 218, 235]. Zu den schweren Nebenwirkungen von MTX gehören Leberzirrhose, schwere Zytopenien und die MTX-Pneumonitis [31].

Leflunomid hemmt die de-novo-Pyrimidin-Synthese und in Folge dessen die Lymphozyten-Proliferation, zusätzlich senkt es die Konzentration von TGF- β und IL-2 und hemmt die Leukozyten-Adhäsion ans Endothel. Es wurde 1998 entwickelt und ist neben Sulfasalazin die wichtigste Alternative zu MTX, da es ähnlich effektiv wie dieses ist. Leflunomid wird täglich verabreicht, zu Behandlungsbeginn sollte man es aufdosieren, um die Wirklatenz auf wenige Wochen zu reduzieren [218, 234, 235].

Sulfasalazin wurde 1938 spezifisch für die RA entwickelt, geriet allerdings aufgrund der Entdeckung des Kortisons bis in die 70er Jahre in Vergessenheit. Es besteht aus zwei Bestandteilen, 5-Amino-Salicylat, welches im Darm verbleibt und Sulfapyridin, welches antibakteriell wirkt und über unbekannte Wirkmechanismen die T- und B-Zell-Populationen moduliert sowie die Konzentration von TNF- α und IL-1 senkt. Zu 30% wird es komplett resorbiert und hemmt dann ein Folsäure-abhängiges Enzym wodurch mehr antiinflammatorisches Adenosin entsteht, sowie den inflammatorischen Transkriptionsfaktor NF- κ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*). Sulfasalazin führt beim Mann reversibel zu Unfruchtbarkeit, ist aber in der Schwangerschaft als einziges DMARD bedenkenlos einzusetzen. Um Nebenwirkungen vorzubeugen wird es über mehrere Wochen hinweg eingeschlichen [31, 218].

Hydroxychloroquin und Chloroquin sind Antimalariamittel, die vermutlich durch ihre Fähigkeit als schwache Basen die säureabhängigen Funktionen der Lysosomen zu verändern, B- und T-Lymphozyten und die Antigen-Prozessierung der APC hemmen. Sie sind weniger effektiv als MTX und haben kaum Einfluss auf die Gelenkdestruktion, sind dafür aber sehr gut verträglich und geeignet für milde Verlaufsformen der RA und Kombinationstherapien. Da sie eine Retinopathie bedingen können, sollte man eine Tageshöchstdosis von 6,5 mg/kg Körpergewicht (KG) /Tag bzw. 4 mg/kgKG/Tag nicht überschreiten und regelmäßige augenärztliche Kontrollen durchführen. Die Wirklatenz beträgt bis zu einem halben Jahr [31, 218].

Die Wirkung des parenteralen Golds ist bis heute nicht verstanden, es wird aufgrund seiner hohen Toxizität heutzutage nicht mehr verwendet. Zu den Nebenwirkungen gehören Pruritus, Ablagerungen

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

in Linse und Kornea, Dysgeusie, Zytopenien, Knochenmarkplasien, die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms oder einer interstitiellen Lungenerkrankung sowie periphere Neuropathien [31, 218].

Als Reservemedikamente aufgrund ihrer geringeren Effektivität sind Azathioprin, Cyclosporin A und MMF zu nennen, welche sämtlich über verschiedene Wege die Lymphozytenfunktion hemmen [31] [103, 234].

2.9.2.3 Targeted DMARDs

Targeted DMARDs sind kleine, synthetische Moleküle wie konventionelle DMARDs, die ähnlich den Biologika gegen spezifische Zielstrukturen gerichtet sind, die für die RA von pathogenetischer Bedeutung sind [235]. Sie verringern die Krankheitsaktivität und -progression klinisch, laborchemisch und radiologisch und verbessern das Wohlbefinden der Patienten [236]. Derzeit auf dem Markt sind nur Vertreter der Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wie Tofacitinib und Baricitinib verfügbar, es wird an weiteren *targeted* DMARDs, beispielsweise Milz-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Fasfaminib, geforscht [235, 236].

JAKs sind rezeptorlose Tyrosin-Kinasen, die in den intrazellulären Signalwegen vieler Zytokine und an der Expression zahlreicher Gene involviert sind. Es wird empfohlen, JAK-Inhibitoren aufgrund positiver synergistischer Effekte als Kombinationstherapie mit MTX zu verabreichen, eine Kombination mit Glukokortikoiden hingegen zu vermeiden, da hierbei die Nebenwirkungen verstärkt werden. Diese sind den Nebenwirkungen etablierter DMARDs ähnlich, hinzu kommt eine erhöhte Inzidenz von Herpes zoster [235, 236].

2.9.2.4 Glukokortikoide

Glukokortikoide modulieren über Bindung an den zytoplasmatischen Glukokortikoid-Rezeptor die Gen-Expression zahlreicher Zytokine, Adhäsionsmoleküle und MMPs, zusätzlich werden die Cyclooxygenasen und dadurch die Prostaglandin-Produktion gehemmt und die Lymphozyten- und Makrophagen-Aktivierung und das Neutrophilen-Trafficking verändert [31].

Bei ihrer Entdeckung 1935 waren Glukokortikoide die großen Hoffnungsträger zur Heilung der RA, da sie die Entzündungsaktivität hocheffektiv senken und dabei Schmerzen und Schwellung innerhalb weniger Tage lindern. Ihre Wirkung auf die Gelenkdestruktion ist allerdings umstritten und sie haben schwerwiegende Nebenwirkungen in der Langzeitanwendung. Daher wird ihr Einsatz trotz der vielfältigen Applikationswege, neben oraler und intravenöser Gabe ist insbesondere die intraartikuläre Anwendung für RA-Patienten mit einzelnen hochaktiven Gelenken interessant, sehr restriktiv behandelt [218, 237].

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

Zu den Nebenwirkungen zählen eine verminderte Immunantwort und höhere Infektanfälligkeit, endokrine und metabolische Veränderungen (Glukose-Intoleranz, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Kaliumverlust und Alkalose, Gonaden-Dysfunktion, Wundheilungsstörungen, Gewichtszunahme, Muskelschwund), gastrointestinale Probleme (Pankreatitis, Magen-Darm-Ulcera und -blutungen besonders in Kombination mit NSAR), Osteoporose, Myopathien, Akne, Striae, Hirsutismus, Ekchymosen, Hautatrophie bis hin zur Pergamenthaut, Glaukom und Katarakt, Stimmungsveränderungen von Euphorie bis hin zur Depression, Schlaflosigkeit, Psychosen und die idiopathische intrakranielle Hypertension. Die Nebenwirkungen sind dosis- und zeitabhängig, doch auch bei niedrig-dosierter Gabe (weniger als 0,5 mg/kgKG/Tag Prednisolon-Äquivalent) treten regelmäßig metabolische Veränderungen, Osteoporose, Hautatrophie und Katarakt auf, sodass regelmäßige körperliche und augenärztliche Untersuchungen sowie eine Osteoporose-Prophylaxe mit Calcium und Colecalciferol notwendig sind [31, 218]. Insgesamt sollten Glukokortikoide nur so lange wie nötig gegeben werden und so früh wie möglich ausgeschlichen werden. Üblicherweise werden sie initial in Dosen von 10-30 mg/die Prednisolon-Äquivalent verabreicht, dann zügig in den Niedrig-Dosis-Bereich von 0,5mg/kgKG/die reduziert und innerhalb weniger Monate, sobald die Wirkung der DMARDs einsetzt, abgesetzt [31].

2.9.2.5 Biologika

Biologika sind körpereigenen Molekülen, häufig Antikörpern, nachempfunden und richten sich gegen spezifische Zielstrukturen, die an der Pathogenese der RA beteiligt sind. Neben monoklonalen Antikörpern, die bestimmte Zytokine oder Rezeptoren abfangen bzw. blocken oder eine Immunantwort gegen die Struktur an die sie binden, auslösen, können Biologika auch sogenannte *Decoy*-Rezeptoren sein, also Rezeptoren für eine Ziel-Substanz, die an den Fc-Teil eines IgG-Antikörpers gebunden sind und dadurch die Zielsubstanz abfangen und unschädlich machen. Da all diese Moleküle sehr komplex aufgebaut sind, kann man sie nur intravenös oder subkutan verabreichen. Die komplexe Struktur bedingt auch eine gemeinsame Nebenwirkung aller Biologika, nämlich Reaktionen an der Einstichstelle und allergische Reaktionen [218, 234-236, 238].

Bis auf Tocilizumab sind alle Biologika in Deutschland nur in Kombination mit einem konventionellen DMARD, üblicherweise MTX, zugelassen, da sie hiermit besser wirken. Eine Kombination verschiedener Biologika bringt hingegen keinen Benefit, sondern zusätzliche Nebenwirkungen. Auch in Monotherapie sind Biologika sehr effektiv, wirken schneller als konventionelle DMARDs, senken die Entzündungsaktivität und hemmen die Gelenkdestruktion. TNF- α -Inhibitoren und IL-6-Inhibitoren lindern zusätzlich systemische Symptome wie Fieber und Fatigue [238].

Zu den TNF- α -Inhibitoren gehören Adalimumab, Infliximab, Certolizumab, Golimumab und Etanercept. Da TNF- α dank seiner proinflammatorischen und immunmodulatorischen Wirkung eins der Schlüssel-Zytokine in der Pathogenese der RA ist, wird durch seine Inhibition schnell und effektiv

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

die Entzündungsaktivität gehemmt. Zu den Nebenwirkungen der TNF- α -Inhibitoren gehören eine erhöhte Inzidenz an Infektionen, allerdings eine verringerte Wahrscheinlichkeit eine tödliche Sepsis zu erleiden, ein erhöhtes Risiko für weißen und schwarzen Hautkrebs, die Reaktivierung latenter Infektionen wie Tuberkulose und über die Bildung von anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper die Entwicklung bzw. Exazerbation von Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes und multipler Sklerose. Daher sollten TNF- α -Inhibitoren bei Patienten mit Tuberkulose, multipler Sklerose, Tumorerkrankungen in den letzten 5 Jahren oder Herzinsuffizienz vermieden werden und diese Erkrankungen sowie Hepatitis B und C und HIV vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden [234-236].

Abatacept ist ein CTLA4-Fusionsprotein, es besteht also aus dem Fc-Teil eines humanen IgG und der zellulären Domäne von *cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4* (CTLA4), ein Kostimulations-Hemmer, sodass es CTLA-4 imitiert. Interagieren T-Zellen mit APC und gleichzeitig CTLA4, hemmt dies die T-Zelle, statt sie zu aktivieren. Abatacept ist ähnlich effektiv wie TNF- α -Inhibitoren, hat aber etwas weniger Nebenwirkungen, vor allem Kopfschmerzen, Schwindel und Infektionen [236, 238].

Zu den IL-6-Rezeptor-Hemmern gehören Tocilizumab, Sarilumab, Clazakizumab, Sirukumab. IL-6 ist ein weiteres Schlüssel-Zytokin der RA, durch die Hemmung seines Rezeptors wird die Aktivierung von T- und B-Zellen, Makrophagen, Osteoklasten und die Akute-Phase-Reaktion in der Leber gehemmt. Tocilizumab ist in Kombination mit MTX effektiver, aber als einziges Biologikum in Deutschland auch als Monotherapie zugelassen. Neben den Nebenwirkungen, die Kopfschmerzen, Hautausschläge, Fieber, schwere Infektionen und Erhöhung der Blutfettwerte umfassen, ist es wichtig die laborchemischen Veränderungen zu nennen, insbesondere den fehlenden Anstieg von CRP und weiteren Akute-Phase-Proteinen bei Infektionen die zur Fehl- bzw. Nichtbehandlung führen können [235, 236, 238]!

Rituximab ist ein CD-20-Antikörper, welcher zur Zerstörung von reifen und Vorläufer-B-Zellen, aber nicht von Plasmazellen führt. Es wird klassischerweise bei Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt, ist aber auch bei RA effektiv. Der Wirkmechanismus ist unbekannt, die Ansprechrate korreliert jedoch mit der B-Zell-Depletion. Rituximab wird oft bei Kontraindikationen gegen TNF- α -Inhibitoren, wie Lymphomen oder demyelinisierenden Erkrankungen eingesetzt. Zu den Nebenwirkungen gehören Infusionsreaktionen, schwere Infektionen sowie in einzelnen Fällen die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie [218, 235, 236, 238].

2.9.2.6 Begleitmedikation

Zur Begleitmedikation gehören Medikamente die kurzfristig symptomlindernd wirken wie NSAR und Coxibe, Medikamente, die häufige Nebenwirkungen der RA-Therapie abfangen sollen wie Calcium

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

und Vitamin D3 beim Einsatz von Glukokortikoiden sowie Medikamente, die häufige Komorbiditäten der RA adressieren, insbesondere Osteoporose und Atherosklerose mit all ihren Folgen.

NSAR und Coxibe senken über eine Hemmung der Cyclooxygenasen die Prostaglandin-Produktion und wirken dadurch analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Da sie keinerlei Effekt auf den Progress der Gelenkzerstörung haben und schwere Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Ulzera, Blutungen, Nierenschädigungen und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko verursachen können, sind sie nur zum kurzfristigen symptomatischen Einsatz geeignet. Dennoch sind sie von großer Bedeutung, da langanhaltende Schmerzen zu plastischen Veränderungen des Nervensystems mit der Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms führen können, welche es zu verhindern gilt [31, 218, 225].

Vitamin D3 oder Colecalciferol ist ein fettlösliches Steroid-Hormon, welches die Calcium-Phosphat-Homöostase, den Knochenstoffwechsel und Funktionen des angeborenen und erworbenen Immunsystems beeinflusst. Bei RA-Patienten liegt oft ein Colecalciferol-Mangel vor, sodass schon bei einer dreimonatigen niedrigdosierten Glukokortikoid-Gabe ein erhöhtes Frakturrisiko besteht, welches durch Colecalciferol- und Calcium-Substitution reduziert werden kann und soll [226, 227].

Zusätzlich sollten aufgrund der hohen Osteoporose-Inzidenz regelmäßige Knochen-Dichte-Messungen bei RA-Patienten und falls nötig eine Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Teriparatid erfolgen. Bisphosphonate werden in den Knochen eingelagert und hemmen dort die Resorption durch Osteoklasten, normalisieren den Knochenstoffwechsel und erhöhen die Knochendichte, haben allerdings zahlreiche Nebenwirkungen wie atypische Frakturen, Kiefergelenknekrosen und gastrointestinale Beschwerden. Alternativ kann Denosumab, ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL welcher somit die Aktivierung von Osteoklasten und die Knochenresorption verhindert, oder Teriparatid, ein Abkömmling des Parathormons, welches anabol auf den Knochen wirkt und so die Knochenneubildung induziert, eingesetzt werden [228, 229].

Die RA ist ein eigener Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, zusätzlich haben RA-Patienten häufiger als die Allgemeinbevölkerung weitere Risikofaktoren hierfür. Daher empfiehlt die EULAR neben einer optimalen Behandlung der RA alle 5 Jahre ein Screening der Patienten auf Risikofaktoren wie Hypertonie, Nikotinabusus, Übergewicht, Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz sowie Dyslipidämie durchzuführen. Dies sollte durch den Hausarzt geschehen, ebenso die Behandlung eventueller Funde, sowohl durch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Raucherentwöhnung, Patientenschulungen, gesunder Ernährung, Bewegung und Gewichtsabnahme als auch medikamentöse Maßnahmen wie eine blutdrucksenkende Therapie mit ACE-Hemmern, Calcium-Kanal-Blockern, Beta-Blockern und Diuretika, eine lipid-senkende Therapie mit Statinen oder eine Einstellung der Blutzuckerwerte mit oralen Antidiabetika und gegebenenfalls Insulin [239]. Da die klassischen Screening-Instrumente wie der *Framingham Risk Score* das kardiovaskuläre Risiko bei

2. Literaturdiskussion und Stand der Forschung

RA-Patienten nicht korrekt erfasst, werden viele RA-Patienten auf diesem Gebiet nicht ausreichend behandelt, so ergab eine Studie, dass nur 7% der RA-Patienten Statine bekamen obwohl diese bei 38% indiziert waren [230-232].

2.9.3 Nicht-Medikamentöse Behandlung

Zur nicht-medikamentösen Behandlung gehören physiotherapeutische und physikalische Maßnahmen, Patientenschulungen, Ergotherapie und orthopädische Mitbetreuung. Zusätzlich sollte die Notwendigkeit eines psychologischen Angebots evaluiert werden. Insgesamt erhalten zu wenig Patienten ein ausreichendes Angebot an nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen [240].

Kälteanwendungen im entzündlichen Schub und Wärmeanwendungen vor physiotherapeutischer Beübung stützen als physikalische Maßnahmen die Physiotherapie, welche dem Erhalt von Kraft und Beweglichkeit dient. Es wird mit passiver und aktiver Mobilisation und Kräftigungsübungen gearbeitet sowie allgemeinem Ausdauertraining, welches die Alltags-Belastbarkeit steigert und das kardiovaskuläre Risiko und die Fatigue-Symptomatik reduziert. Bei Schwierigkeiten bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens können Ergotherapeuten alternative Bewegungsabläufe erarbeiten, es kann über Orthopäden und Sanitätshäuser die Umgebung angepasst und mechanische Hilfsmittel und Orthesen zur Verfügung gestellt werden. In Patientenschulungen wird der Patient über seine Erkrankung, deren weiteren Verlauf und Behandlung informiert, sowie über gelenkschonende Bewegungsabläufe, der Wichtigkeit von körperlicher Aktivität und ausgewogener Ernährung, beispielsweise um häufigen Komorbiditäten wie Osteoporose vorzubeugen, sowie Coping-Strategien bezüglich der Erkrankung und ihren Komplikationen. Dies kann bei Bedarf über ein psychologisches Betreuungsangebot weiter vertieft werden [240-243].

Orthopädisch-chirurgische Interventionen sind dank der neuen Therapiemöglichkeiten seltener und dienen der Wiederherstellung der Gelenkfunktion, Schmerzlinderung und Korrektur von Deformitäten. Häufige Maßnahmen sind die Arthrodesen, insbesondere der kleinen Gelenke, der Gelenk-Ersatz, insbesondere der großen Gelenke, und ausgleichende Resektionen von Weichteilgewebe wie Sehnen und Kapseln. Synovektomien, welche das Fortschreiten der Gelenkerstörung um einige Jahre verzögern, werden durch den Einsatz von Biologika und Radiosynoviorthesen, also der intraartikulären Applikation von Radionukliden zur Denaturierung des Pannusgewebes, seltener nötig. Der Zeitpunkt dieser elektiven Eingriffe sollte so gewählt werden, dass bei niedrigem operativen Risiko von einer starken klinischen Besserung auszugehen ist und interdisziplinär in Absprache mit dem Patienten erfolgen [244, 245].

2.10 Zielsetzung und Fragestellung einer Registerarbeit

Eine Registerarbeit bezeichnet eine nicht-interventionelle Studie, die dauerhaft aktualisiert und zur Informationsgewinnung über einen bestimmten Sachverhalt genutzt wird. Dafür werden

3. Material und Methoden

Informationen zu Individuen gesammelt, die diesem Sachverhalt ausgesetzt sind oder ausgesetzt sein könnten, beispielsweise einer Erkrankung. Relevante Informationen können neben der Inzidenz dieser Erkrankung Risikofaktoren, Alter, Geschlecht, Lebenswandel, Therapien, allgemeiner Gesundheitszustand, Komorbiditäten, Krankheitsverlauf etc. sein. Dadurch ist es möglich, eine Erkrankung besser zu charakterisieren und sowohl bezüglich klinisch-praktischer Aspekte der Erkrankung wie Prävention, Therapie und Rehabilitation neue Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen zu erlangen als auch die gesammelten Informationen zu Forschungszwecken freizugeben, beispielsweise um die Inzidenzen einer bestimmten Erkrankung in unterschiedlichen Populationen zu vergleichen [215, 246, 247].

3. Material und Methoden

Das Register, auf dem diese Doktorarbeit basiert, erfasst retrospektiv alle RA-Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 in der Abteilung Rheumatologie der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellten. Die erhobenen Daten wurden in eine etablierte und dafür angepasste Datenbank eingepflegt, um ein RA-Register zu bilden, welches in Zukunft prospektiv fortgeführt werden soll. In dieser Dissertation werden die ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose rein deskriptiv ausgewertet.

3.1 Patientenkollektiv und Studienperiode

Das Patientenkollektiv umfasst sämtliche Patienten, die die Diagnose RA aufweisen und zwischen 2005-2015 mindestens einmal in der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung waren. Alle Patienten haben eine schriftliche Einwilligung zur Erhebung der klinischen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken unterzeichnet.

Zunächst wurde das Krankenhausinformationssystem nach entzündlichen Arthropathien gemäß ICD-10 (M05 bis M14) durchsucht. Daraufhin wurden alle Patienten mit verifizierter RA, Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans, reaktiver Arthritis, adultem M. Still-Syndrom und Felty-Syndrom durch Sichtung der Arztbriefe identifiziert und in die Datenbank eingepflegt. Dadurch wurde ein Kollektiv mit sämtlichen chronisch-entzündlichen Arthritiden geschaffen. Da für diese Dissertation jedoch nur die RA-Patienten von Relevanz waren, wurden nur für diese sämtliche Akten gesichtet.

3.1.1 Einschlusskriterien

In das Kollektiv für diese Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die eine gesicherte RA angelehnt an die ACR/EULAR-Klassifikationen von 1987 und 2010 haben und sich im Zeitraum von 2005 bis 2015 wenigstens einmal in der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellten. Dabei war es irrelevant, wann die Erstdiagnose erfolgte und ob sie an der Universitätsmedizin Mainz oder in einer anderen medizinischen Einrichtung gestellt wurde sowie ob die RA die primär führende Diagnose war oder nur konsiliarisch mitbehandelt wurde.

3. Material und Methoden

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die keine RA haben, bzw. bei denen nur der Verdacht auf eine RA vorliegt, welcher aufgrund mangelnder Evidenz oder nur einmaliger Vorstellung nicht bestätigt werden konnte, wurden nicht in das Studienkollektiv aufgenommen. Patienten mit *Overlap*-Syndromen, bei denen beispielsweise sowohl eine RA als auch ein systemischer Lupus erythematoses vorlag, wurden hingegen ins Studienkollektiv aufgenommen, selbst wenn der Lupus die führende Diagnose war, auf der der therapeutische Schwerpunkt lag. Zur Auswertung innerhalb dieser Dissertation wurde allerdings nur ein Unterkollektiv von 320 Patienten, deren Erstdiagnose-Datum bekannt war, herangezogen, da die ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose untersucht werden sollen. Dennoch erfolgte für sämtliche Patienten mit gesicherter RA eine umfassende Sichtung der Akten und Datenerfassung, sodass diese im Rahmen der geplanten Fortführung des Registers zukünftigen Forschungszwecken zur Verfügung stehen.

3.2 Datenbank

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde ein neues Register etabliert, welches sämtliche RA-Patienten, welche in den Jahren 2005-2015 in der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz mindestens einmal in Behandlung waren, umfasst. Derzeit erfolgt eine rein retrospektive Datenanalyse, welche in Zukunft prospektiv fortgeführt werden soll. Zunächst wurde anhand einer ausgedehnten Literaturrecherche verschiedene Erfassungsparameter von klinischem Interesse identifiziert, aus welchen ein semantisches Datenmodell entwickelt wurde. Dieses konnte daraufhin als Datenschema in einer relationalen Datenbank umgesetzt werden. Hierfür wird das Datenbankmanagementsystem PostgreSQL in der Version 8.2.3 auf einem Linux-Server verwendet. Die Datenerfassung selbst erfolgt mittels eines Datenbank-Frontend-Programms mit graphischer Oberfläche, welches die Daten bei Eingabe kategorisiert und validiert. Zur Datenerhebung werden sämtliche Akten eines jeden Patienten auf die zuvor festgelegten Parameter durchsucht und diese dann in das Datenbank-Frontend eingegeben. Zusätzlich sind Freitexteingaben für ergänzende Informationen möglich, welche allerdings nicht ausgewertet werden können.

Im Folgenden werden die Eingabefenster der Datenbank dargestellt und ihre Funktionen beschrieben.

3.2.1 Patientenliste

Die Patientenliste ist die Übersichtsansicht des Kollektivs, in diesem Falle aller Patienten mit einer gesicherten Polyarthritiden. Im Feld „ED Rheu“ wird die führende Diagnose genannt. Dies kann RA (RA), Psoriasis-Arthritis (PSARTHRTIS), Spondylarthritiden (SA), Morbus Still (STILL) oder M. Felty, reaktive Arthritis oder Arthritis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sein, aber auch Systemischer Lupus erythematoses (SLE) oder Vasculitis (VASCULITIS), wenn diese die führenden Diagnosen sind und die Polyarthritiden nur als Nebendiagnose gilt. Die einzelnen Felder lassen sich zur Dateneingabe

3. Material und Methoden

anklicken, es öffnen sich dann weitere Eingabefenster. Eine Farbkodierung erleichtert den Überblick über die Vollständigkeit und zeitliche Aktualität der Datenerfassung.

The screenshot shows the 'Patientenliste' window with a search filter set to 'v_rheuma_rheumatoidearthritis_confirmed'. The table below represents the data displayed in the interface.

Rh	RA	Patient	Geb.datum	T.datum	Endp	ND	M-Th	ED Rheu	Hist	DAI	HLA	Lab	AE	Rh-Th	Rh.V	US	FäBe	Akte
		UKMZM1 0001375	1962			6	4	RA		4		79		9			55	
		53709ce4-c0bc-4570-b904-fea19b	1948			7	17	RA		1		46		12			34	
		UKMZM1 0000944	1963			32	64	SLE		18		428		46	32		52	
		UKMZM1 0000504	1968					STILL				105						
		cd774b90-8229-402a-9bd9-43da0	1958			16	74	RA		1		42		24	2		33	
		0fe08a6b-7ed4-4784-99d5-ee124b	1980			2	7	RA				10		7	1		14	
		8af23876-fb27-41fe-bb2a-a814ce4	1952					PSARTHRI				7						
		3044698b-63d1-4f8a-997b-c124ba	1971			1	4	RA		1		3		5	1		4	
		1f703cdc-3d10-47d3-984d-36c57f	1986				5	RA				4			1			
		2e1a61ae-8842-400d-ac57-c183f8	1974			1	7	RA				6		5	1		4	
		bd8fd96d-d818-4abc-927d-02555f	1942			4	5	RA		1		1		2			2	
		0fa15a4e-5eae-4b85-9691-c0b3e0	1941			8	19	RA				41		6	1			
		7d1152b3-4126-48c9-98e9-e167c6	1959			7	8	RA		2		14		13	1		17	
		UKMZM1 0000651	1954					PSARTHRI				41			1			
		e59b6e5d-c6f8-404c-8a85-cdc2d5	1937			6	12	RA		3		36		16	2		36	
		080fbc0a-1036-4d56-8f70-a0063a	1955				5	RA		1		2		8	1		2	
		UKMZM1 0000686	1930					SA				29						

Anzahl Datensätze: 643

Abbildung 1: Screenshot Patientenliste - Datenbank-Startfeld in der Übersicht

3.2.2 Erfassungsparameter

Auf die einzelnen Erfassungsfenster soll im Folgenden nochmals genauer eingegangen werden.

3.2.2.1 Patientenstammdaten

Bei Aufnahme der Patienten in das Register werden diese pseudonymisiert und es werden automatisch aus dem Krankenhausinformationssystem die Stammdaten wie Geschlecht, Geburtstag und, falls vorhanden, Todestag übernommen. Der Todestag kann bei Versterben zu einem späteren Zeitpunkt händisch nachgetragen werden.

3. Material und Methoden

Abbildung 2: Screenshot Eingabefeld Patientenstammdaten

3.2.2.2 Diagnose, Zeitpunkt der Erstdiagnose und Art der Diagnose-Sicherung

Im Eingabefeld „Rheumatologische Erstdiagnose“ sind sowohl das Datum des Erstverdachts, soweit bekannt, als auch der Erstdiagnose anzugeben, zusätzlich die Form der Diagnosesicherung. Zur Auswahl stehen dabei Sicherung durch serologische oder durch histologische Befunde, sowie, dass bisher nur der Verdacht auf die Erkrankung besteht. Sind die Patienten seronegativ, erfolgte also eine rein klinische Diagnosestellung, wird dieses Feld freigelassen. Allerdings wird bei Patienten, bei denen die Serologie nicht angegeben wird, dieses Feld auch freigelassen, im Kollektiv der seronegativen Patienten fließen also auch Patienten mit unbekannter Serologie ein. Bei Patienten, bei denen eine histologische Diagnosesicherung, beispielsweise im Rahmen einer anderen, primären rheumatologischen Erkrankung wie einer Vaskulitis oder einem SLE vorlag, ist somit die Serologie bezüglich der als sekundäre rheumatologische Erkrankung definierten RA unbekannt. Weiterhin kann man Begleiterkrankungen, die auch dem rheumatologischen Formenkreis entstammen, angeben und Angaben zum Lebensstil machen. Die genauen serologischen Befunde bezüglich RF- und ACPA-Positivität müssen im Notizfeld eingegeben werden und finden daher keinen Eingang in die Auswertung.

Da im Falle der RA nicht so sehr der Erstverdacht wie die Erstmanifestation, also der Symptombeginn von Interesse ist, wird das Datums-Feld des Erstverdachts stattdessen zur Eingabe der Erstmanifestation genutzt. Dieses sollte im weiteren Verlauf innerhalb der Eingabemaske auch so kenntlich gemacht werden.

3. Material und Methoden

Abbildung 3: Screenshot Eingabefeld Erstdiagnose

3.2.2.3 Nebendiagnosen

In das Eingabefenster Nebendiagnosen werden sämtliche in den Akten festgehaltenen Nebendiagnosen gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision (ICD-10) eingetragen, zusätzlich kann das Datum der Erstdiagnose angegeben werden und ob es sich um eine Verdachtsdiagnose (V), eine gesicherte Diagnose (G) oder eine in der Vergangenheit liegende Diagnose (Z, für Zustand nach) handelt.

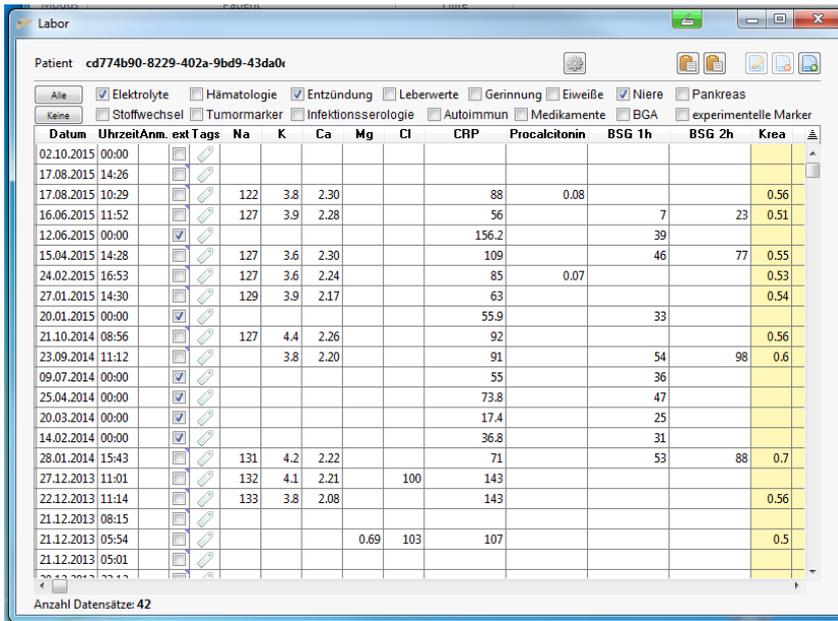
Beginn	Ende	Diagnose
		G Steroidosteoporose
		Z Respiratorische Insuffizienz
		Z Rheumatischer Perikarderguss
01.06.2015		Hypovitaminose D
01.01.2014		G Spinalkanalstenose
01.12.2013		Z Schultergelenkarthritis
30.12.2011		Z Kniegelenkarthritis
01.09.2007		Z Toxische Leberkrankheit mit Cholesta
30.06.2006		Z Akute Pneumonie
30.06.2006		Z Gesäßabszess
01.03.2006		Z Ulcus ad pylorum

Abbildung 4: Screenshot Eingabefeld Nebendiagnosen

3. Material und Methoden

3.2.2.4 Laborbefunde

Sämtliche Laborbefunde, die in der Universitätsmedizin erhoben wurden, werden aus dem Klinikinformationssystem in das Register importiert, zusätzlich werden per Hand alle außerhalb erhobene Laborbefunde bezüglich Leukozyten-Konzentration, CRP und BSG, die in den Akten vorliegen, mit Datum sowie einer Markierung, dass sie außerhalb der Universitätsmedizin Mainz erhoben wurden, eingetragen. Hierdurch soll eine Darstellung der zeitlichen Verläufe der Laborparameter möglich werden. Da zum Teil die Laborparameter nur unvollständig vorliegen, ist dies nur lückenhaft möglich.



The screenshot shows a software window titled 'Labor' for patient 'cd774b90-8229-402a-9bd9-43da0c'. It features a grid of checkboxes for various lab categories (e.g., Elektrolyte, Hämatologie, Entzündung) and a table of lab results. The table has columns for 'Datum', 'Uhrzeit', 'Ann. ext', 'Tags', and several lab parameters: Na, K, Ca, Mg, Cl, CRP, Procalcitonin, BSG 1h, BSG 2h, and Krea. The data is sorted chronologically from 2015 down to 2013.

Datum	Uhrzeit	Ann. ext	Tags	Na	K	Ca	Mg	Cl	CRP	Procalcitonin	BSG 1h	BSG 2h	Krea
02.10.2015	00:00												
17.08.2015	14:26												
17.08.2015	10:29			122	3.8	2.30			88	0.08			0.56
16.06.2015	11:52			127	3.9	2.28			56		7	23	0.51
12.06.2015	00:00								156.2		39		
15.04.2015	14:28			127	3.6	2.30			109		46	77	0.55
24.02.2015	16:53			127	3.6	2.24			85	0.07			0.53
27.01.2015	14:30			129	3.9	2.17			63				0.54
20.01.2015	00:00								55.9		33		
21.10.2014	08:56			127	4.4	2.26			92				0.56
23.09.2014	11:12				3.8	2.20			91		54	98	0.6
09.07.2014	00:00								55		36		
25.04.2014	00:00								73.8		47		
20.03.2014	00:00								17.4		25		
14.02.2014	00:00								36.8		31		
28.01.2014	15:43			131	4.2	2.22			71		53	88	0.7
27.12.2013	11:01			132	4.1	2.21		100	143				
22.12.2013	11:14			133	3.8	2.08			143				0.56
21.12.2013	08:15												
21.12.2013	05:54						0.69	103	107				0.5
21.12.2013	05:01												

Abbildung 5: Screenshot Eingabefeld Labor

3.2.2.5 Spezifische rheumatologische Therapie und andere therapeutische Maßnahmen: Therapie im Verlauf

Im Feld Therapieverlauf wird die RA-spezifische Therapie, also Glukokortikoide (dort als Steroide bezeichnet), Biologika und weitere DMARDs sowie Plasmapherese-, Immunadsorption- oder Hämodialyse-Therapie und Applikation von Immunglobulinen eingetragen. Es können Therapiebeginn und -ende, Dosis und Abbruchgrund dokumentiert werden, sofern aus der Akte ersichtlich. Diese werden – bis auf die Dosis – aus einem vordefinierten Drop-Down-Menü ausgewählt. Sind beispielsweise Angaben zum Therapieabbruch zu ungenau oder die korrekte Angabe nicht vorhanden, können diese im Freitextfeld ergänzt werden, fließen aber nicht in die Auswertung mit ein. Dadurch kann ein detaillierter Verlauf der Therapie dargestellt werden. Leider kann anhand der Auswahlmöglichkeiten nicht zwischen einzelnen TNF- α -Blocker differenziert werden. Die genauen Angaben werden im Freitextfeld festgehalten, die allerdings der Auswertung nicht zugänglich sind.

3. Material und Methoden

Therapie	von	bis	Abbruchgrund
Steroide	09.06.2014		
Steroide	03.06.2014	08.06.2014	Dosisreduktion
Steroide	29.05.2014	02.06.2014	Dosisreduktion
Steroide	25.05.2014	28.05.2014	Dosisreduktion
Steroide	22.05.2014	26.05.2014	Dosisreduktion
Steroide	24.01.2014	22.05.2014	zunehmende Aktivität
Steroide	27.09.2013	23.01.2014	Dosisreduktion
Steroide	19.08.2013	26.09.2013	Dosisreduktion
Steroide	15.08.2013	18.08.2013	Dosisreduktion
Steroide	10.08.2013	14.08.2013	Dosisreduktion
Steroide	06.08.2013	09.08.2013	Dosisreduktion
Abatacept	27.06.2012	06.08.2013	Laborveränderungen
TNA-alpha Blocker	07.04.2011	20.06.2012	
Steroide	02.10.2009	28.05.2013	
TNA-alpha Blocker	01.10.2009	01.03.2011	Laborveränderungen
Steroide	01.09.2009	01.10.2009	
TNA-alpha Blocker	04.03.2009	01.09.2009	
Steroide	04.03.2009	01.09.2009	
Steroide	07.11.2006		
Steroide	25.08.2006	06.11.2006	
TNA-alpha Blocker	31.03.2006		
Steroide	22.12.2005	24.08.2006	Dosisreduktion
Steroide	19.12.2005	21.12.2005	Dosisreduktion

Anzahl Datensätze: 34

Abbildung 6: Screenshot Eingabefeld Therapieverlauf

3.2.2.6 Begleitmedikation

Im Eingabefenster Medikamentöse Therapie können sämtliche weitere Medikamente festgehalten werden, mit Beginn und Ende der Einnahme sowie täglicher Dosierung, sofern angegeben. Auch Folsäure, was als Rescue-Therapie zur Begrenzung der Nebenwirkungen 24 h nach MTX gegeben wird, wird hier eingetragen. Da die nur einmal wöchentlich erfolgende Gabe nicht aufgezeichnet werden kann, wird die wöchentliche Dosis auf die Tagesdosis umgerechnet und so angegeben. Ähnlich wird mit Bisphosphonaten verfahren. Bei Bedarfsmedikation wird keine Tagesdosis angegeben, außer es geht aus den Akten hervor, dass an den meisten Tagen des Monats eine Bedarfsmedikation in gewisser Dosierung eingenommen wird.

Beginn	Ende	Dosierung	Medikament
17.08.2015		50 mg	Tramadol
26.09.2014		50 mg	Amitriptylin
01.10.2013		40 mg	Omeprazol
08.08.2013	01.10.2013	mg	Flupirtin
08.08.2013		1500 mg	Metamizol-Natrium
08.08.2013	23.09.2014	50 mg	Trimipramin
25.03.2013	30.03.2013	50 mg	Tilidin

Anzahl Datensätze: 74

Abbildung 7: Screenshot Eingabefeld Medikamentöse Therapie

3. Material und Methoden

3.2.2.7 Aktivitätsscore DAS-28

Der DAS-28 gilt derzeit als Gold-Standard in der Erhebung der Krankheitsaktivität der RA, wird in zahlreichen anderen RA-Registern eingesetzt und sollte gemäß den Empfehlungen der EULAR/ACR je nach Krankheitsaktivität circa alle 3 Monate erhoben und gegebenenfalls die Therapie angepasst werden [218]. Um auch im Register einen Überblick über den Verlauf der Krankheitsaktivität über die Zeit hinweg zu ermöglichen, wird der DAS-28 inklusive des Zeitpunkts seiner Erhebung miterfasst. Er wird anhand der klinischen Parameter der Gelenkbeteiligung in Form von einerseits Schwellung und andererseits Druckschmerzhaftigkeit von 28 vordefinierten Gelenke, der Krankheitseinschätzung des Patienten selbst anhand einer visuellen Analogskala sowie der BSG oder des CRPs gemäß den Vorgaben der Entwickler des Scores errechnet [248]. Die einzelnen Parameter werden zusätzlich im Freitextfeld eingetragen, fließen aber nicht in die Auswertung mit ein.

Da häufig klinische Angaben unvollständig sind oder ganz fehlen, kann der Score nur bei einigen Patienten regelmäßig erfasst werden.

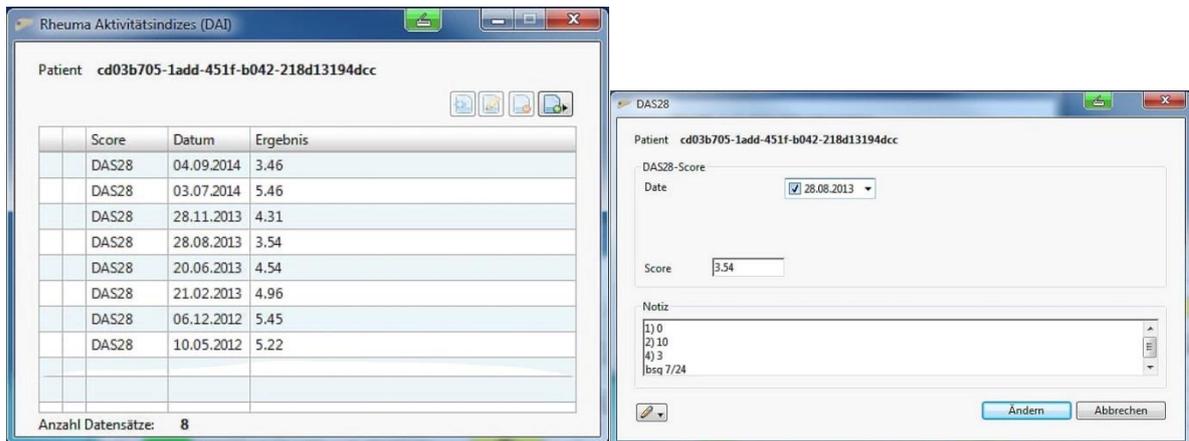


Abbildung 8: Eingabefenster Aktivitätsindices

3.3 Auswertung der Daten

Mittels Abfragen in der *Structured Query Language* (SQL) erfolgt schließlich die Datenbankauswertung. Dank der dauerhaften Speicherung der Abfrage-Pfade können diese bei Änderungen stets neu und aktualisiert abgerufen werden, sodass eine mehrphasige Überprüfung und Optimierung der Datenqualität möglich werden. Diese umfasst zunächst die stichprobenartige Kontrolle der gesamten Eingaben durch eine erfahrene Rheumatologin der Rheumatologischen Ambulanz der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, dann die Prüfung auf Vollständigkeit der Daten durch Abfragen obligat vorhandener Daten wie Geburtsdatum und Geschlecht sowie Plausibilisierungen, beispielsweise durch Korrektur fehlerhafter Datumsangaben. Erst dann wird die endgültige Datenabfrage durchgeführt, welche im Falle dieser Dissertation die ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose umfasst und jeweils eine Momentaufnahme in 6 Monatsintervallen zeigt. Somit muss eine komplexe manuelle Umstrukturierung der Daten erfolgen um eine Darstellung des Verlaufs der Krankheitsaktivität, laborchemischen Parametern und der

4. Ergebnisse

Therapie in 6-Monatsintervallen über die ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose hinweg zu ermöglichen. Mittels Excel von Microsoft Office 365 und SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Version 23 erfolgt letztendlich die statistische Auswertung der so aufbereiteten Daten. Diese Programme werden auch zur Generierung der grafischen Darstellungen verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit gesicherter RA umfasst 576 Fälle. In dieser Arbeit wird ein Unterkollektiv von 320 Patienten genutzt, deren Erstdiagnosedatum bekannt ist, da eine Abfrage und Auswertung der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose durchgeführt wurde. Dies erlaubt den optimalen Vergleich des Krankheitsverlaufs nach Erstdiagnose und Therapieeinleitung, hat allerdings den wichtigen Nachteil, dass bei Patienten mit einer Erstdiagnose in der tiefen Vergangenheit zahlreiche Dokumentationslücken vorliegen und die Therapieprinzipien zum Teil andere waren, was die Vergleichbarkeit herabsetzt. Dies betrifft 19,7% der Patienten der in die Auswertung einbezogenen Patienten, da deren Erstdiagnose vor 2000 liegt.

Auf das 320 Patienten umfassende Unterkollektiv mit bekanntem Erstdiagnosedatum beziehen sich alle weiteren Aussagen und Daten.

Darunter sind 212 (66,3%) Fälle seropositiv und 89 (27,8%) Fälle seronegativ, bei 19 (5,9%) Fällen ist die Serologie unbekannt, bei diesen wurde also „Histologie“ im Feld Diagnosesicherung angegeben, diese Patienten leiden also mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer primär führenden anderen rheumatologischen Erkrankung, auf diese soll daher wegen der begrenzten Aussagekraft im Text nicht weiter explizit eingegangen werden.

Die mittlere Erkrankungsdauer (Zeit von Erstdiagnose bis Ende der Studienperiode Ende 2015) der Patienten beträgt $9,3 \pm 9,1$ Jahre, im Median 7 Jahre, die längste Erkrankungsdauer sind 47 Jahre, die kürzeste 0 Jahre. Die Abfrage für diese Arbeit umfasst nur die ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose. Da bei den meisten Patienten allerdings erst ab Erstvorstellung (im Sinne eines Beobachtungszeitraums ab Erstvorstellung bis zum Ende der Studienperiode von $5,4 \pm 3,6$, im Median 5 Jahren) ausreichend Daten zur Verfügung stehen, fehlen bei den Patienten, deren Erstdiagnose weit in der Vergangenheit liegt, häufig weite Anteile der Daten.

4.2 Geschlechter- und Altersverteilung

Im untersuchten Kollektiv sind 82 Männer und 238 Frauen, dies entspricht einem Männeranteil von 25,6% versus einem Frauenanteil von 74,4% und einem Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen von 1:2,9. Im seropositiven Unterkollektiv überwiegt der Frauenanteil mit 47 Männern (22,2%) und 165 Frauen (77,8%) und einem Geschlechterverhältnis von 1:3,5 mehr als im Gesamtkollektiv. Im seronegativen Kollektiv ist diese Überrepräsentation hingegen geringer

4. Ergebnisse

ausgeprägt, hier finden sich 31 Männer (34,8%) versus 58 Frauen (65,2%) und somit ein Geschlechterverhältnis von 1:1,9.

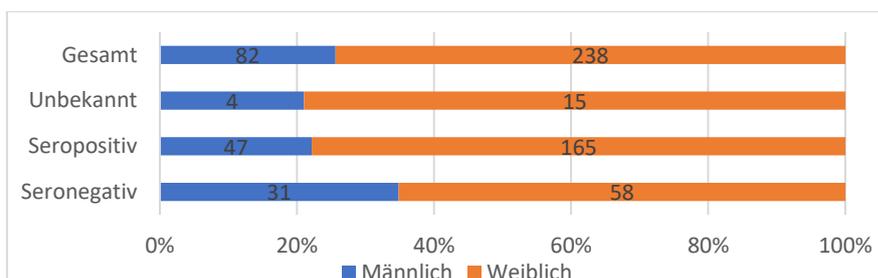


Abbildung 9: Geschlechterverteilung nach Serologie in %, Absolutwerte in den Balken

Im Kollektiv der seropositiven Patienten zeigt sich eine prozentuale Zunahme des Männeranteils mit dem Erkrankungsalter, so liegt bei einem Erkrankungsalter unter 50 Jahren der Männeranteil bei 18%, während er bei 60-70 Jahren bei 32% liegt. Diese Beobachtung ist im deutlich kleineren seronegativen Kollektiv noch ausgeprägter, mit einem Männeranteil von 19% bei einem Erkrankungsalter unter 50 Jahren, welcher sich auf 50% bei einem Erkrankungsalter zwischen 60 und 70 Jahren steigert. Entsprechend gleicht sich das Geschlechterverhältnis mit zunehmendem Erkrankungsalter an (vergleiche Tabelle 2), insgesamt sind die Fallzahlen allerdings sehr gering.

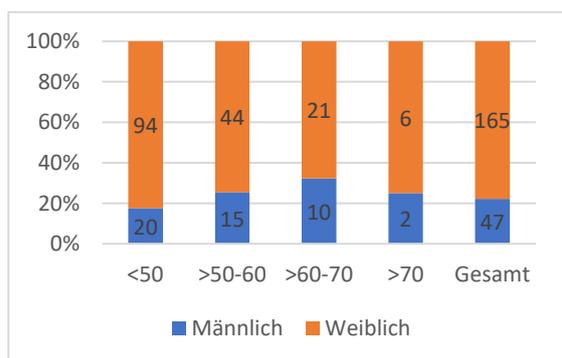


Abbildung 10: Geschlechterverteilung seropositiver Patienten nach Erkrankungsalter, Absolutwerte in den Balken

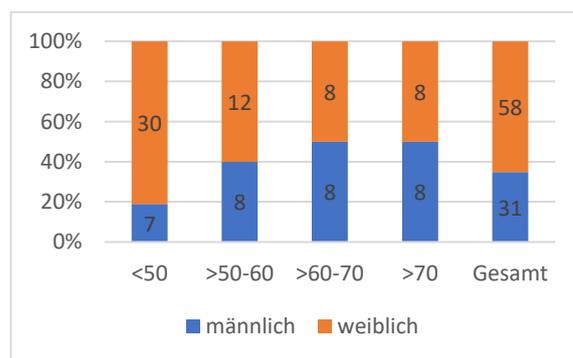


Abbildung 11: Geschlechterverteilung seronegativer Patienten nach Erkrankungsalter, Absolutwerte in den Balken

Alter	0-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	Gesamt
Seropositive Patienten														
Weiblich	82% (14)	83% (15)	83% (15)	93% (13)	84% (16)	75% (21)	74% (25)	76% (19)	73% (16)	56% (5)	75% (3)	100% (2)	50% (1)	78% (165)
Männlich	18% (3)	17% (3)	17% (3)	7% (1)	16% (3)	25% (7)	26% (9)	24% (6)	27% (6)	44% (4)	25% (1)	0% (0)	50% (1)	22% (47)
Verhältnis	1:4,6	1:5	1:5	1:13	1:5,3	1:3	1:2,7	1:3,1	1:2,6	1:1,2	1:3	1:0	1:1	1:3,5
Seronegative Patienten														
Weiblich	100% (7)	75% (3)	67% (2)	100% (3)	88% (7)	67% (8)	62% (8)	57% (4)	50% (6)	50% (2)	63% (5)	38% (3)	0% (0)	65% (58)
Männlich	0% (0)	25% (1)	33% (1)	0% (0)	13% (1)	33% (4)	38% (5)	43% (3)	50% (6)	50% (2)	38% (3)	63% (5)	0% (0)	35% (31)
Verhältnis	0:1	1:3	1:2	0:1	1:7	1:2	1:1,6	1:1,3	1:1	1:1	1:1,6	1:0,6	0:0	1:1,8

Tabelle 2: Geschlechterverteilung seropositiver und seronegativer Patienten nach Erkrankungsalter, Absolutwerte in den Klammern

4. Ergebnisse

Zum Ende der Studienperiode 2015 sind die Patienten im Kollektiv zwischen 21 und 93 Jahren alt. Das Durchschnittsalter liegt bei $58 \pm 14,1$ Jahren, der Median bei 60 Jahren. 28,1% sind unter 50, 23,8% zwischen 50 und 60, 28,1% zwischen 60 und 70 und 20% über 70 Jahre alt.

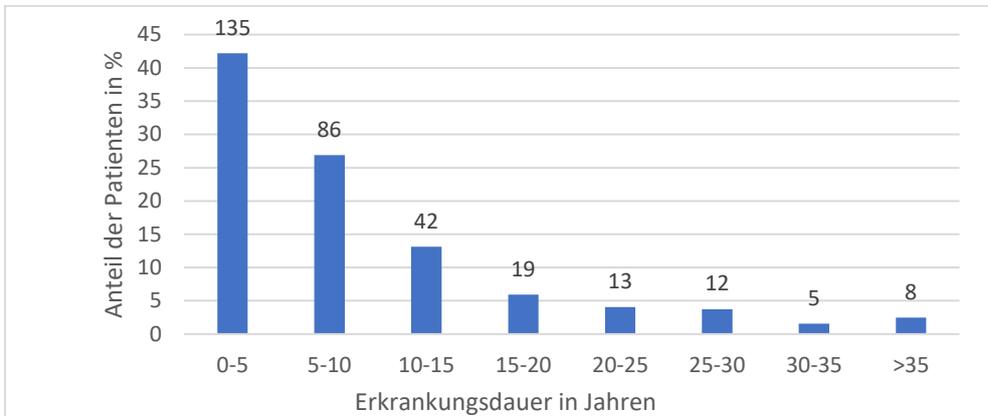


Abbildung 12: Erkrankungsdauer Ende 2015; Absolutwerte über den Balken

4.3 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose beträgt zwischen 1,8 und 83 Jahren. Im Durchschnitt sind die Patienten $48,53 \pm 15,4$ Jahre, im Median 50 Jahre alt. 48,8% der Patienten sind bei Erstdiagnose unter 50 Jahre alt, 26,9% sind zwischen 50 und 60 Jahre alt, 16,9% zwischen 60 und 70 Jahre und 7,5% sind bei Erstdiagnose über 70 Jahre alt.

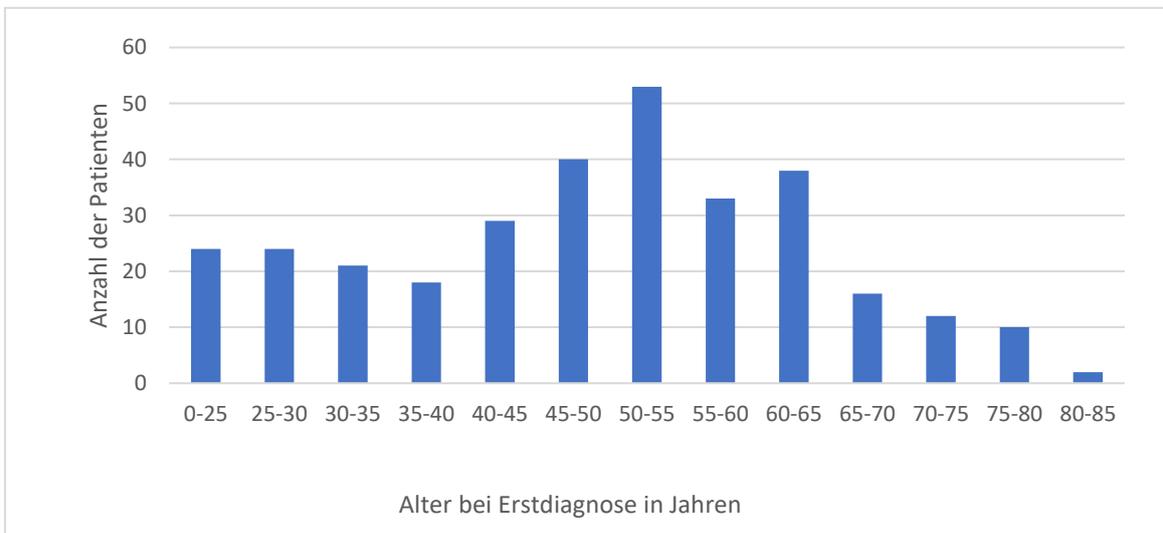


Abbildung 13: Altersverteilung bei Erstdiagnose

Das Erstdiagnosealter bei seronegativen Patienten liegt zwischen 1,8 und 79,3 Jahren, im Mittel beträgt es $51,9 \pm 17,6$ Jahre, im Median 53,3 Jahre. Bei seropositiven Patienten liegt das Alter bei Erstdiagnose zwischen 13,9 und 82,7 Jahren, durchschnittlich bei $46,7 \pm 14,4$ Jahre, im Median 48,1 Jahre. Bei Frauen liegt das Erstdiagnosealter im Schnitt bei $46,6 \pm 15,3$ Jahren, bei Männern bei $54,1 \pm 14,3$ Jahren.

4. Ergebnisse

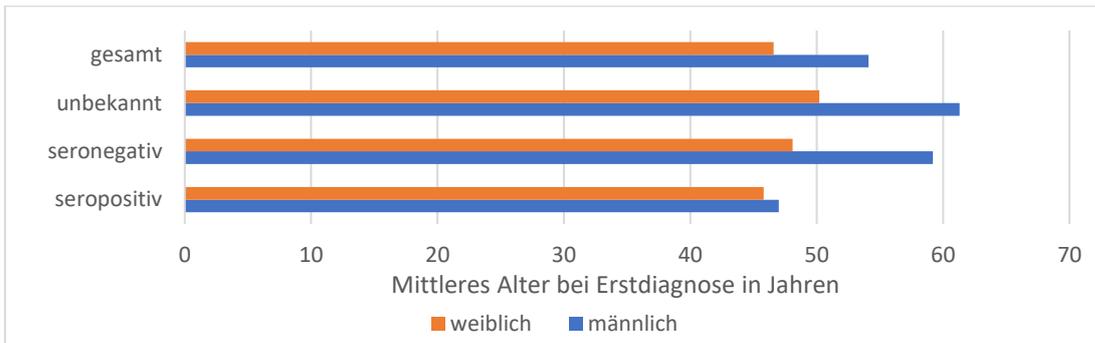


Abbildung 14: Erstdiagnose-Alter nach Geschlecht und Serologie in Jahren

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt zum Teil weit vor der Studienperiode 2005-2015, die erste dokumentierte Erstdiagnose datiert ins Jahr 1968. Deutlich mehr Erstdiagnosen sind in jüngerer Zeit dokumentiert als in der weiten Vergangenheit, nur 10% wurden vor 1990, 19,7% vor 2000 gestellt.

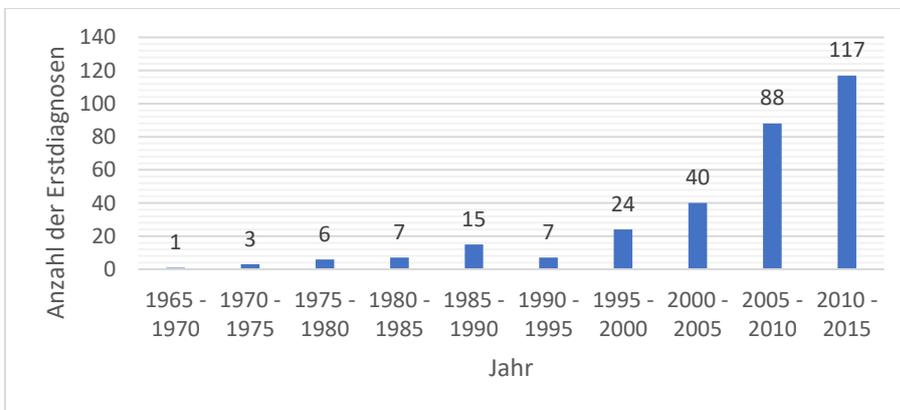


Abbildung 15: Anzahl der Erstdiagnosen pro 5-Jahresintervall 1965 bis 2015

Bei Aufteilung nach Geschlecht und Serologie fällt auf, dass Männer häufiger in der jüngeren Vergangenheit die Erstdiagnose erhielten, sonst ergeben sich keine deutlichen Unterschiede.

	1965-1990	1990-2000	2000-2010	2010-2015	Gesamt
männlich	4 (5%)	2 (2%)	33 (40%)	43 (52%)	82 (100%)
weiblich	28 (12%)	29 (12%)	95 (40%)	86 (36%)	238 (100%)
Seronegativ	11 (12%)	6 (7%)	31 (35%)	41 (46%)	89 (100%)
Seropositiv	21 (10%)	25 (12%)	92 (43%)	74 (35%)	212 (100%)
Gesamt	32 (10%)	31 (10%)	128 (40%)	129 (40%)	320 (100%)

Tabelle 3: Zeitpunkt der Erstdiagnose nach Geschlecht und Serologie, Prozentwerte in Klammern

4.4

Dauer zwischen Erstmanifestation der Erkrankung bis Diagnosestellung

Nur bei 66 Patienten (20,9%) ist neben der Erstdiagnose auch der Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung dokumentiert, dabei ist eine Dokumentation dieser umso unwahrscheinlicher je weiter die Erstdiagnose in der Vergangenheit liegt. Zusätzlich ist die Datumsangabe oft sehr ungenau, zum Beispiel „erstmalige Symptome im Frühjahr 2007“. Um dennoch zumindest eine Annäherung an das unbekannte, korrekte Datum der Erstmanifestation zu erreichen, wird bei Angabe des Jahres der 1.1. dieses, bei Angabe der Jahreszeit immer der 1. des jeweiligen Quartals und bei Angabe des Monats der 1. des Monats verwendet. Daher sind diese Daten als reine Schätzwerte anzusehen und

4. Ergebnisse

nur eingeschränkt verwertbar. Es lässt sich eine mittlere Dauer zwischen Erstmanifestation bis Erstdiagnose von 16 ± 18 Monaten und ein Median von 8 Monaten ermitteln. Die längste Latenz liegt bei 80 Monaten, die schnellste Diagnosestellung erfolgt innerhalb von 1 Monat. Nur jeweils 21% der Patienten erhalten die Erstdiagnose innerhalb von 3 beziehungsweise 6 Monaten, 40% sogar mehr als 12 Monate nach Symptombeginn.

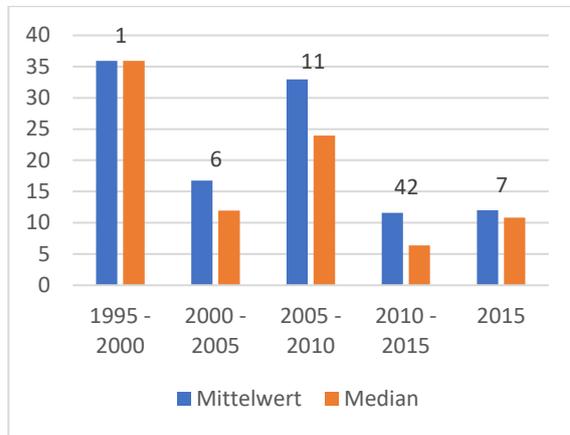


Abbildung 16: Latenz Erstmanifestation bis Erstdiagnose in Monaten in Abhängigkeit vom Jahr der Erstdiagnose, Anzahl der Patienten über den Balken

Latenz Erstmanifestation bis Erstdiagnose	Anzahl der Patienten
< 3 Monate	14 (21,2%)
3-6 Monate	14 (21,2%)
6-12 Monate	12 (18,2%)
>12 Monate	26 (39,4%)
Gesamt	66 (100%)

Tabelle 4: Patientenverteilung bezüglich der Latenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose, Absolutwerte. Prozentuale Verteilung in Klammern.

Bei seronegativen Patienten liegt die mittlere Dauer bis zur Erstdiagnosestellung bei $19,0\pm 23,2$ Monaten mit einem Median von 10,8 Monaten, bei seropositiven bei $15,4\pm 15,8$ Monaten und einem Median von 8,6 Monaten. Bei Frauen ist die Latenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose mit $13,8\pm 16,5$ Monaten etwas kürzer als bei den Männern mit $19,9\pm 19,8$ Monaten.

		Latenz zwischen Erstmanifestation bis Erstdiagnose in Monaten			
	N	Mittelwert	Maximum	Minimum	Median
Gesamt	67	16 ± 18 (487 \pm 543)	80 (2435)	1 (30)	8 (256)
Seropositiv	48	15 ± 16 (471 \pm 483)	66 (2006)	2 (60)	11 (330)
Seronegativ	17	19 ± 23 (579 \pm 708)	80 (2436)	1 (30)	9 (263)
Unbekannt	2	3 ± 2 (97 \pm 52)	4 (133)	2 (60)	3 (97)
Männlich	22	20 ± 20 (607 \pm 605)	66 (2006)	1 (30)	14 (439)
Weiblich	46	14 ± 17 (429 \pm 505)	80 (2436)	2 (60)	8 (232)

Tabelle 5: Mittlere Latenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose nach Serologie und Geschlecht in Monaten, in Klammern Werte in Tagen angegeben, sämtliche Werte nicht signifikant (Signifikanzwerte im T-Test sämtlich $> 0,21$ bei einem Cut-off von 0,05)

4.5 Latenz zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn

Da insbesondere bei Patienten, bei denen die Erstdiagnose weit zurückliegt, keinerlei Daten zum erstmaligen Therapiebeginn vorliegen und daher die erste dokumentierte Therapie als Ersttherapie gesetzt wurde, sind die Zeiträume zwischen Erstdiagnose und Ersttherapie nur höchst ungenau zu beurteilen beziehungsweise komplett falsch. Dies gilt wiederum besonders bei Patienten, die schon sehr lange an der RA erkrankt sind und deren Erstdiagnose somit weit in der Vergangenheit liegt.

4. Ergebnisse

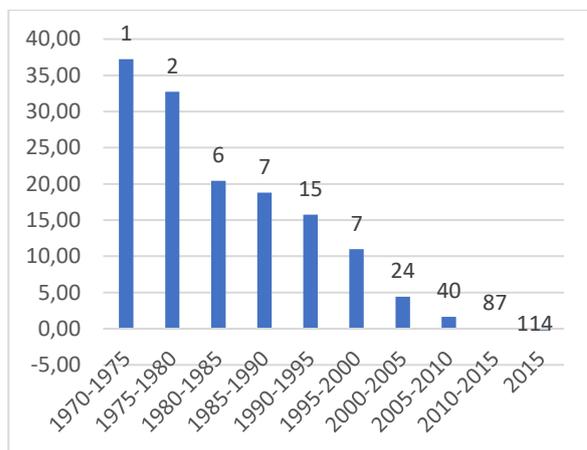


Abbildung 17: Mittlere Latenz Erstdiagnose bis Ersttherapie 1968-2015 in Jahren, Patientenanzahl über den Balken

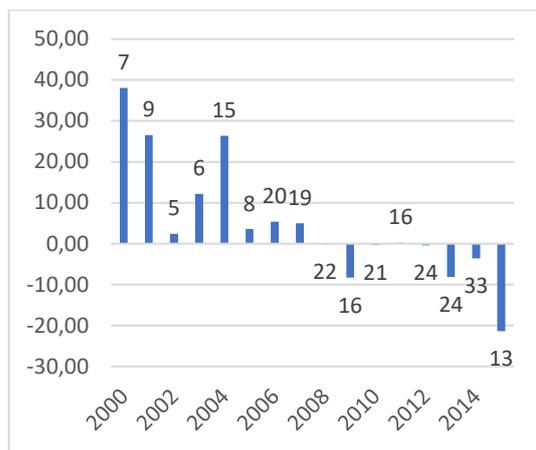


Abbildung 18: Mittlere Latenz Erstdiagnose bis Ersttherapie 2000-2015 in Monaten; Patientenanzahl über den Balken

4.6 DAS-28

Der DAS-28 wurde bei 221 (69%) der Patienten in diesem Kollektiv wenigstens einmal erhoben, darunter sind 57 (26%) seronegative, 154 (69%) seropositive Patienten und 11 (5%) Patienten mit unbekannter Serologie. 165 (75%) der 221 Patienten sind weiblich, 56 (25%) männlich. Zur besseren Übersichtlichkeit werden in einer Tabelle die Mittel-, Maximal- und Minimalwerte des ersten erhobenen, des mittleren und des letzten erhobenen DAS-28 für alle Patienten, seropositive, seronegative und Patienten mit unbekannter Serologie sowie für männliche und weibliche Patienten aufgeschlüsselt dargestellt. Der erste erhobene und dokumentierte DAS-28 wird im Mittel $2,4 \pm 55,9$ Monate nach Erstvorstellung und $66,2 \pm 102,7$ Monate nach Erstdiagnose (Median 15 Monate nach Erstdiagnose) erhoben, der letzte dokumentierte DAS-28 $35,3 \pm 52,1$ Monate nach Erstvorstellung und $94,9 \pm 105,5$ Monate nach Erstdiagnose (Median 55 Monate). Bei Patienten, bei denen in der gesamten Zeit nur ein einziger DAS-28 erhoben wurde, fließt dieser nur in die Berechnung des ersten DAS-28 ein. Der erste und letzte DAS-28 sind unabhängig vom Beobachtungszeitraum.

	Alle	seropositiv	seronegativ	unbekannte Serologie	männlich	weiblich
erster DAS-28						
Anzahl	221	163	48	10	56	165
Mittelwert	$3,92 \pm 1,6$	$3,96 \pm 1,6$	$3,77 \pm 1,4$	$3,97 \pm 1,9$	$3,40 \pm 1,8$	$4,09 \pm 1,4$
Maximum	7,62	7,62	6,29	7,03	7,54	7,62
Minimum	0,28	0,28	0,49	1,07	0,28	0,42
Mittlerer DAS-28 aller im Beobachtungszeitraum erhobenen DAS-28						
Anzahl	634	486	122	28	174	460
Mittelwert	$3,23 \pm 1,5$	$3,23 \pm 1,54$	$3,16 \pm 1,4$	$3,36 \pm 1,55$	$2,95 \pm 1,52$	$3,34 \pm 1,5$
Maximum	7,62	7,62	6,29	7,03	7,54	7,62
Minimum	0,06	0,07	0,06	0,06	0,06	0,07
letzter DAS-28						
Anzahl	120	128	36	9	42	131
Mittelwert	$3,27 \pm 1,4$	$3,36 \pm 1,5$	$2,88 \pm 1,3$	$3,47 \pm 1,5$	$2,91 \pm 1,4$	$3,38 \pm 1,4$
Maximum	7,72	7,72	6,11	5,28	5,99	7,72
Minimum	0,07	0,07	0,63	1,25	0,49	0,07
Differenz zwischen den Mittelwerten des ersten und letzten DAS-28						
	0,65	0,60	0,89	0,50	0,49	0,71

Tabelle 6: Mittelwerte des ersten, aller und des letzten DAS-28 und nach Serologie und Geschlecht, sämtliche Werte nicht signifikant (Signifikanzwerte im T-Test sämtlich $> 0,19$ bei einem Cut-off von 0,05)

4. Ergebnisse

Für den DAS-28 liegen, wie bereits erwähnt, definierte Bereiche vor, welche die Einschätzung der Krankheitsaktivität erlauben. Werte unter 2,6 entsprechen dabei einer Remission, Werte zwischen 2,6 und 3,2 dem Vorliegen einer niedrigen, Werte zwischen 3,2 und 5,1 einer mittleren und Werte über 5,1 einer hohen Krankheitsaktivität. In dieser Arbeit wurde daher der DAS-28 auf die Häufigkeit des Vorliegens von Werten innerhalb dieser einzelnen Bereiche ausgewertet.

Es lässt sich feststellen, dass bei der Erfassung des letzten DAS-28 ein größerer Anteil der Patienten gegenüber der ersten Erfassung des DAS-28 in Remission ist oder eine niedrige Krankheitsaktivität zeigt, während der Anteil der Patienten mit mittlerer und sehr hoher Krankheitsaktivität abnimmt. Da nur 173 letzte DAS-28 vorliegen im Gegensatz zu 221 erste DAS-28, sind die Unterschiede der Absolutwerte nicht so groß wie die der prozentualen Werte.

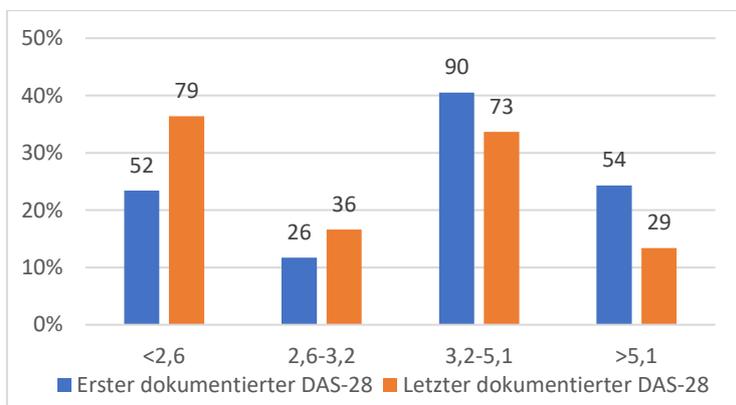


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung des ersten und letzten dokumentierter DAS-28, Absolutwerte über den Balken

Zusätzlich wurde der Mittelwert des jemals höchsten und niedrigsten erhobenen DAS-28 bei den Patienten errechnet. Diese lagen bei $4,6 \pm 1,5$ versus $2,3 \pm 1,1$ für das Gesamtkollektiv.

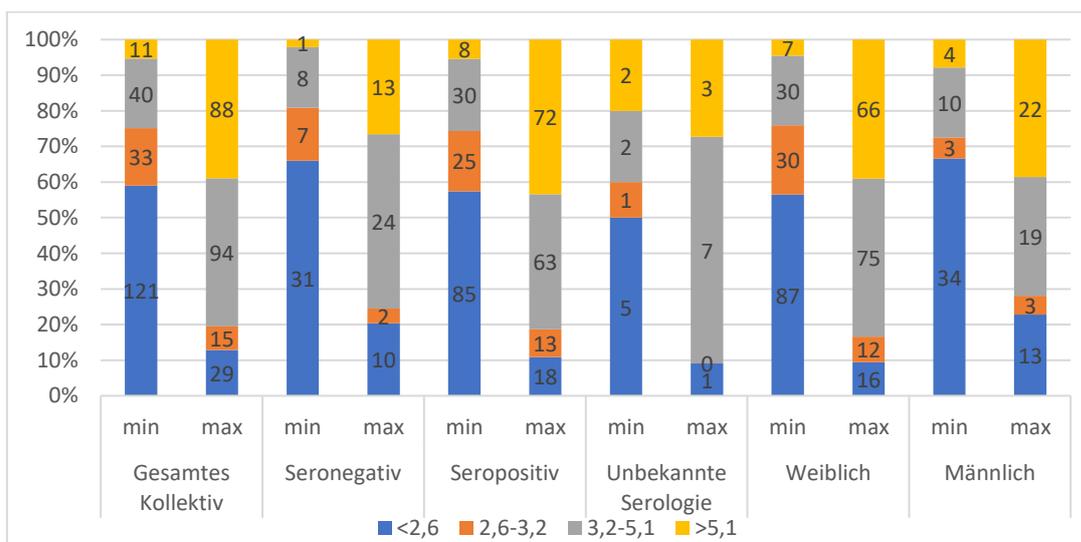


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung des höchsten und niedrigsten DAS-28 nach Serologie und Geschlecht, Absolutwerte auf den Balken

4. Ergebnisse

Daneben ist der zeitliche Verlauf des DAS-28 von Interesse. Hierzu wurde jeweils der Mittelwert der erhobenen DAS-28 im jeweiligen Intervall sowie erneut die Verteilung in die Bereiche Remission (unter 2,6), niedrige (2,6 bis 3,2), mittlere (3,2 bis 5,1) und hohe Krankheitsaktivität (über 5,1) erhoben. Da die größte Änderung des DAS-28 innerhalb des ersten Jahres zu beobachten ist, wurde dieses detaillierter dargestellt als die weiteren Jahre, in denen der DAS-28 weitgehend stabil blieb. Zusätzlich wurde zum Vergleich der erste und letzte DAS-28 vorangestellt.

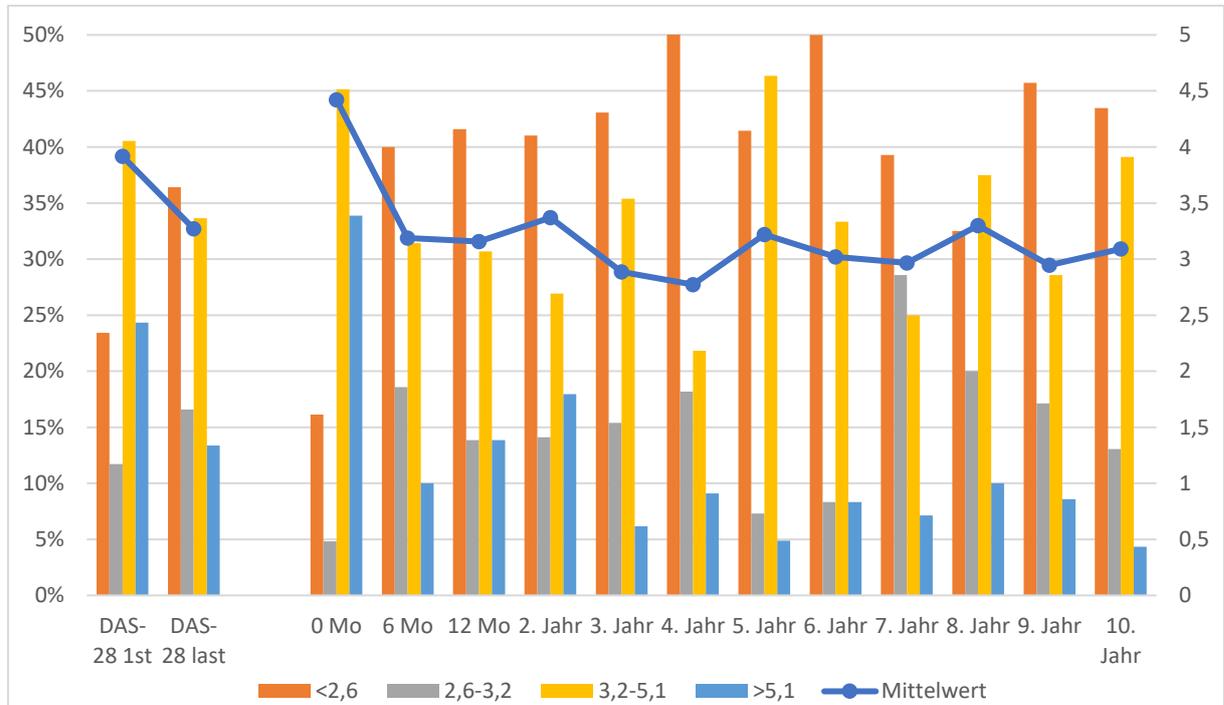


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf des DAS-28, die linke Achse zeigt die prozentuale Häufigkeit der verschiedenen DAS-28-Bereiche, die rechte Achse zeigt den Absolutwert des mittleren DAS-28 (blaue Linie)

	First	Last	0 Mo.	6 Mo.	12 Mo.	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	6. Jahr	7. Jahr	8. Jahr	9. Jahr	10. Jahr
Mittelwert	3,92	3,27	4,42	3,19	3,16	3,37	2,89	2,77	3,22	3,02	2,97	3,30	2,95	3,09
Häufigkeit														
<2,6	52 (23%)	79 (36%)	10 (16%)	28 (40%)	42 (42%)	32 (41%)	28 (43%)	28 (51%)	17 (41%)	18 (50%)	11 (39%)	13 (33%)	16 (46%)	10 (43%)
2,6-3,2	26 (12%)	36 (17%)	3 (5%)	13 (19%)	14 (14%)	11 (14%)	10 (15%)	10 (18%)	3 (7%)	3 (8%)	8 (29%)	8 (20%)	6 (17%)	3 (13%)
3,2-5,1	90 (41%)	73 (34%)	28 (45%)	22 (31%)	31 (31%)	21 (27%)	23 (35%)	12 (22%)	19 (46%)	12 (33%)	7 (25%)	15 (38%)	10 (29%)	9 (39%)
>5,1	54 (24%)	29 (13%)	21 (34%)	7 (10%)	14 (14%)	14 (18%)	4 (6%)	5 (9%)	2 (5%)	3 (8%)	2 (7%)	4 (10%)	3 (9%)	1 (4%)
Anzahl:	221	217	62	70	101	78	65	55	41	36	28	40	35	23

Tabelle 7: Zeitlicher Verlauf des DAS-28, Absolutwerte. Prozentuale Verteilung in Klammern. First= Erster Das-28, Last= Letzter Das-28

Daneben erhoben wir aus den vorliegenden Daten den zeitlichen Verlauf zwischen 2005 bis 2015. Da uns aufgrund des Modus der Datenabfrage jeweils nur die ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose vorliegen, sind diese Daten nicht als vollständig anzusehen, da von Patienten mit einer Erstdiagnose vor 1995 keinerlei Daten nach 2005 vorliegen und für Patienten mit einer Erstdiagnose vor 2005 nur ein Teil der Daten, beispielsweise bei einer Erstdiagnose 1999 nur 4 Jahre. Da außerdem ein Großteil

4. Ergebnisse

der Patienten erst nach 2010 die Erstdiagnose erhielt, stellen die somit entstandenen Daten weiterhin ein Kollektiv mit mehrheitlich kurzem Krankheitsverlauf dar, welches sich in den Jahren 2014 und 2015, in denen die meisten Erstdiagnosen erfolgten, auch anhand eines erneuten Anstiegs des mittleren DAS-28 deutlich zeigt. Insgesamt kommt es dennoch zu einer Reduktion des DAS-28 im Zeitraum von 2005 bis 2015, wobei weibliche und seronegative Patienten etwas höhere DAS-28 zeigen als die anderen Unterkollektive.

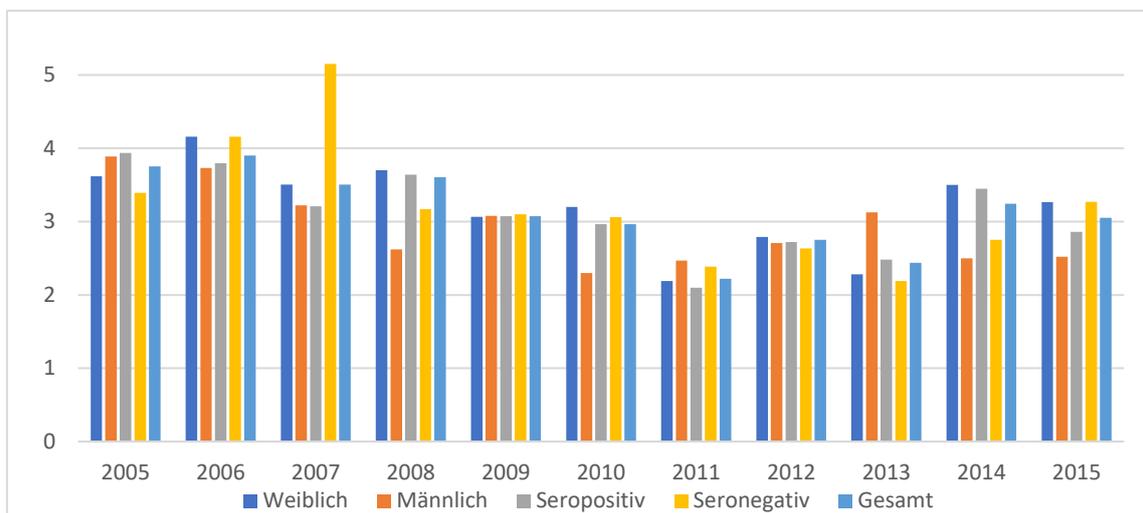


Abbildung 22: Median des DAS-28 nach Jahr, Geschlecht und Serologie

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Weiblich											
Anzahl	19	21	18	27	64	58	32	77	35	49	56
DAS-28 Median	3,62	4,16	3,505	3,7	3,065	3,2	2,19	2,79	2,28	3,5	3,265
DAS-28 Mittelwert	4,03	4,22	3,69	3,62	3,31	3,15	2,56	3,22	2,72	3,83	3,42
Männlich											
Anzahl	3	4	4	7	24	18	11	27	24	19	28
DAS-28 Median	3,89	3,73	3,22	2,62	3,08	2,3	2,47	2,71	3,125	2,5	2,52
DAS-28 Mittelwert	3,38	3,79	3,44	2,40	3,16	2,67	2,80	2,94	3,14	2,96	2,71
Seropositiv											
Anzahl	18	22	17	29	72	62	35	79	39	52	55
DAS-28 Median	3,94	3,80	3,21	3,64	3,08	2,97	2,10	2,72	2,48	3,45	2,86
DAS-28 Mittelwert	3,99	4,14	3,32	3,43	3,30	3,03	2,59	3,09	2,96	3,64	3,19
Seronegativ											
Anzahl	4	3	5	4	12	12	8	20	13	9	27
DAS-28 Median	3,39	4,16	5,15	3,17	3,10	3,06	2,39	2,64	2,19	2,75	3,27
DAS-28 Mittelwert	3,76	4,25	4,76	3,14	3,24	2,97	2,77	3,02	2,68	3,46	3,13
Gesamt											
Anzahl	22	25	22	34	88	76	43	104	59	68	84
DAS-28 Median	3,76	3,9	3,51	3,61	3,08	2,97	2,22	2,75	2,44	3,25	3,05
DAS-28 Mittelwert	3,94	4,15	3,65	3,37	3,27	3,04	2,62	3,14	2,89	3,59	3,18

Tabelle 8: DAS-28 nach Jahr, Geschlecht und Serologie

4. Ergebnisse

4.7 Spezifische rheumatologische Therapie

312 der Patienten (97%) erhielten jemals eine spezifische rheumatologische Therapie, davon 274 (86%) mit irgendeiner Form von DMARDs und 36 (11%) nur mit Glukokortikoiden. 8 Patienten (3%) erhielten niemals eine spezifische rheumatologische Therapie. Diese Daten wurden mittels der Abfrage der Ersttherapie erhoben, welche unabhängig vom Abfragezeitraum ist, der nur die ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose umfasst. Insbesondere bei Patienten mit Erstdiagnose in der tiefen Vergangenheit entspricht daher die erste dokumentierte Therapie oft nicht der realen Ersttherapie und die erste dokumentierte Therapie liegt oft deutlich außerhalb des Abfragezeitraums, wodurch in der auf den nächsten Seiten dargelegten Auswertung des Therapieverlaufs bei circa 25% der Patienten fälschlicherweise keine Therapie dokumentiert ist.

Die Häufigkeit der eingesetzten Medikamente ist in den untenstehenden Tabellen nach seronegativen und seropositiven Patienten sowie dem Gesamtkollektiv aufgeschlüsselt dargestellt. Hierbei erfolgt eine Unterscheidung nach Ersttherapie, der am längsten eingesetzten Therapie und der intensivsten Therapie. Zur Ermittlung der am längsten eingesetzten Therapie wurde zunächst für jeden Patienten ein Verlauf der Medikation in 6 Monatsintervallen über 10 Jahre hinweg erstellt. Wurde über 50% der Zeit keine Medikation verabreicht, wurde keine Therapie eingesetzt. Wurde hingegen länger als 50% der Zeit eine spezifische rheumatologische Therapie verwendet, wurde diejenige ausgewählt, die prozentual am häufigsten verwendet wurde. Eine Ausnahme bot Rituximab, da dieses nur alle 6 Monate gegeben wird und die Intervalle zum Teil patientenabhängig erheblich gestreckt werden, wurde dieses als das häufigste gesetzt, selbst wenn es nicht absolut am häufigsten verabreicht wurde. Die intensivste Therapie wurde für jeden einzelnen Patienten nach folgendem Schema eruiert: konventionelle DMARDs wurden alle als gleichwertig angesehen, ebenso alle Biologika, welche als intensivere Therapie als konventionelle DMARDs bewertet wurden. Zweifachtherapien wurden als intensiver als Monotherapien und Dreifachtherapien intensiver als Zweifachtherapien bewertet. Lag allerdings eine Monotherapie mit einem Biologikum und eine Zweifachtherapie mit zwei konventionellen DMARDs vor, wurde die Biologikum-Monotherapie als intensivere Therapie ausgewählt, ebenso wurde mit Biologikum-Zweifachtherapien versus Dreifachtherapien mit konventionellen DMARDs verfahren. Lag eine Behandlung mit Rituximab und mit einer Zweifachkombinationstherapie mit Biologikum zu einem anderen Zeitpunkt vor, wurde Rituximab als intensivste Therapie gesetzt.

4. Ergebnisse

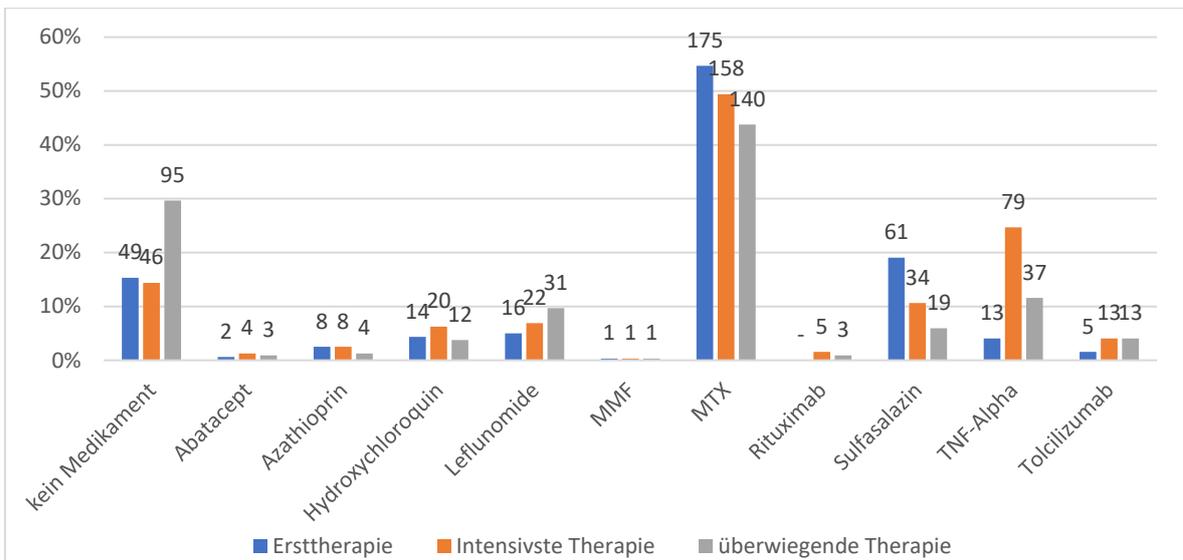


Abbildung 23: Eingesetzte Medikamente mit prozentualer Häufigkeit; Absolutwerte über den Balken

Ersttherapie						
	Gesamt	Weiblich	Männlich	Seronegativ	Seropositiv	Unbekannte Serologie
Eingesetzte Medikamente						
kein Medikament	15,3% (49)	17,2% (41)	9,8% (8)	16,9% (15)	15,1% (32)	10,5% (2)
Abatacept	0,6% (2)	0,4% (1)	1,2% (1)	1,1% (1)	0,5% (1)	-
Azathioprin	2,5% (8)	2,5% (6)	2,4% (2)	2,2% (2)	2,8% (6)	-
Hydroxychloroquin	4,4% (14)	4,6% (11)	3,7% (3)	3,4% (3)	4,2% (9)	10,5% (2)
Leflunomid	5% (16)	5,5% (13)	3,7% (3)	7,9% (7)	4,2% (9)	-
MMF	0,3% (1)	-	-	-	0,5% (1)	-
MTX	54,7% (175)	52,5% (125)	61% (50)	53,9% (48)	54,7% (116)	57,9% (11)
Rituximab	-	-	-	-	-	-
Sulfasalazin	19,1% (61)	18,9% (45)	19,5% (16)	18% (16)	18,4% (39)	-
TNF-Alpha	4,1% (13)	4,6% (11)	2,4% (2)	1,1% (1)	5,7% (12)	31,6% (6)
Tocilizumab	1,6% (5)	1,3% (3)	2,4% (2)	1,1% (1)	1,9% (4)	-
Therapieform						
Monotherapie csDMARD	73,8% (236)	71,8% (171)	79,3% (65)	74,2% (66)	73,1% (155)	78,9% (15)
Monotherapie Biologikum	3,4% (11)	2,9% (7)	4,9% (4)	3,4% (3)	3,8% (8)	-
Zweifachtherapie csDMARDs	4,7% (15)	4,6% (11)	4,9% (4)	-	3,8% (8)	10,5% (2)
Zweifachtherapie Biologikum	2,8% (9)	3,4% (8)	1,2% (1)	5,6% (5)	4,2% (9)	-
Dreifachtherapie csDMARDs/ Biologika	-	-	-	-	-	-
Gesamt:	320	238	82	89	212	19

Tabelle 9: Eingesetzte Medikamente sowie Therapieformen in der rheumaspezifischen Ersttherapie exklusive Glukokortikoide mit prozentualer Häufigkeit; Absolutwerte in Klammern; csDMARDs= konventionelle DMARDs

4. Ergebnisse

Intensivste Therapie						
	Gesamt	Weiblich	Männlich	Seronegativ	Seropositiv	Unbekannte Serologie
Eingesetzte Medikamente						
kein Medikament	14,4% (46)	16% (38)	9,8% (8)	16,9% (15)	13,2% (28)	15,8% (3)
Abatacept	1,3% (4)	1,3% (3)	1,2% (1)	2,2% (2)	0,9% (2)	-
Azathioprin	2,5% (8)	2,5% (6)	2,4% (2)	1,1% (1)	3,3% (7)	-
Hydroxychloroquin	6,3% (20)	5% (12)	9,8% (8)	2,2% (2)	8,5% (18)	-
Leflunomid	6,9% (22)	15,1% (36)	11% (9)	14,6% (13)	14,2% (30)	10,5% (2)
MMF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX	49,4% (158)	43,3% (103)	57,3% (47)	50,6% (45)	49,5% (105)	42,1% (8)
Rituximab	1,6% (5)	2,1% (5)	-	-	2,4% (5)	-
Sulfasalazin	10,6% (34)	10,5% (25)	11% (9)	14,6% (13)	7,1% (15)	31,6% (6)
TNF-Alpha	24,7% (79)	25,2% (60)	23,2% (19)	12,4% (11)	29,7% (63)	26,3% (5)
Tocilizumab	4,1% (13)	3,4% (8)	6,1% (5)	1,1% (1)	5,7% (12)	-
Therapieform						
Monotherapie csDMARD	45,9% (147)	44,5% (106)	50% (41)	59,6% (53)	41% (87)	36,8% (7)
Monotherapie Biologikum	11,9% (38)	12,6% (30)	9,8% (8)	7,9% (7)	12,7% (27)	21,1% (4)
Zweifachtherapie csDMARDs	8,8% (28)	8% (19)	11% (9)	7,9% (7)	8% (17)	21,1% (4)
Zweifachtherapie Biologikum	17,8% (57)	17,6% (42)	18,3% (15)	7,9% (7)	23,1% (49)	5,3% (1)
Dreifachtherapie csDMARDs	-	-	-	-	-	-
Dreifachtherapie Biologikum	1,3% (4)	1,3% (3)	1,2% (1)	-	1,9% (4)	-
Gesamt:	320	238	82	89	212	19

Tabelle 10: Eingesetzte Medikamente sowie Therapieformen in der intensivsten Therapiephase mit prozentualer Häufigkeit exklusive Glukokortikoide; Absolutwerte in Klammern; csDMARDs= konventionelle DMARDs

Überwiegende Therapie						
	Gesamt	Weiblich	Männlich	Seronegativ	Seropositiv	Unbekannte Serologie
Eingesetzte Medikamente						
kein Medikament	29,7% (95)	32,4% (77)	22% (18)	36% (32)	26,4% (56)	36,8% (7)
Abatacept	0,9% (3)	0,8% (2)	1,2% (1)	2,2% (2)	0,5% (1)	-
Azathioprin	1,3% (4)	1,7% (4)	-	1,1% (1)	1,4% (3)	-
Hydroxychloroquin	3,8% (12)	4,2% (10)	2,4% (2)	-	5,7% (12)	-
Leflunomid	9,7% (31)	10,5% (25)	7,3% (6)	11,2% (10)	8,5% (18)	15,8% (3)
MMF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX	43,8% (140)	39,5% (94)	56,1% (46)	38,2% (34)	47,2% (100)	31,6% (6)
Rituximab	0,9% (3)	1,3% (3)	-	-	1,4% (3)	-
Sulfasalazin	5,9% (19)	5,5% (13)	7,3% (6)	6,7% (6)	4,7% (10)	15,8% (3)

4. Ergebnisse

	(19)	(13)	(6)	(6)	(10)	(3)
TNF-Alpha	11,6% (37)	10,5% (25)	14,6% (12)	5,6% (5)	13,7% (29)	15,8% (3)
Tocilizumab	4,1% (13)	3,8% (9)	4,9% (4)	2,2% (2)	5,2% (11)	-
Therapieform:						
Monotherapie csDMARD	50% (160)	48,3% (115)	54,9% (45)	53,9% (48)	49,5% (105)	36,8% (7)
Monotherapie Biologikum	8,4% (27)	8,8% (21)	7,3% (6)	6,7% (6)	9% (19)	10,5% (2)
Zweifachtherapie csDMARDs	2,8% (9)	2,9% (7)	2,4% (2)	-	3,3% (7)	10,5% (2)
Zweifachtherapie Biologikum	9,1% (29)	7,6% (18)	13,4% (11)	3,4% (3)	11,8% (25)	5,3% (1)
Dreifachtherapie csDMARDs/Biologika	-	-	-	-	-	-
Gesamt:	320	238	82	89	212	19

Tabelle 11: Eingesetzte Medikamente sowie Therapieformen in der überwiegenden Therapie mit prozentualer Häufigkeit exklusive Glukokortikoide; Absolutwerte in Klammern; csDMARDs= konventionelle DMARDs

Als Ersttherapie werden zu 54,7% MTX, 19,1% Sulfasalazin, 4,4% Hydroxychloroquin, 5% Leflunomid, 4,1% TNF- α -Inhibitoren, 2,5% Azathioprin, 1,6% Tocilizumab, 0,6% Abatacept und 0,3% MMF eingesetzt, diese werden zu 7,5% als Kombinationstherapien eingesetzt. Für 15,3% der Patienten ist *außerhalb* und für 31,4% *innerhalb* der Beobachtungszeit von 10 Jahre ab Erstdiagnose niemals eine spezifische rheumatologische Therapie (exklusive Glukokortikoide) dokumentiert, im Durchschnitt haben circa ein Drittel der Patienten innerhalb der Beobachtungszeit pro 6-Monatsintervall keine spezifische rheumatologische Therapie. Inklusive Glukokortikoide ist innerhalb der Beobachtungszeit bei 18,3% niemals eine spezifische rheumatologische Therapie dokumentiert. Hier ist eine Differenzierung zwischen einer echten Therapielosigkeit der Patienten oder einer fehlerhaften Dokumentation aufgrund der lückenhaften Datenlage bei Patienten, deren Erstdiagnose vor dem Jahr 2000 gestellt wurde, schwierig.

Über den gesamten Verlauf betrachtet erhalten 25,7% der Patienten mit spezifischer rheumatologischer Therapie (14,7% aller Patienten) eine Therapie mit Biologika, davon 77% TNF- α -Blocker, 10% den IL-6-Rezeptor-Hemmer Tocilizumab, 9% das CTLA-4-Fusionsprotein Abatacept und 1% den CD20-Antikörper Rituximab. Diese werden zu circa 50% in Monotherapie und 50% in Kombination mit einem konventionellen DMARD verordnet. Am häufigsten werden Biologika mit MTX (68,64%) kombiniert, gefolgt von Leflunomid (22,78%), Azathioprin (5,92%), Hydroxychloroquin (2,37%) und Sulfasalazin (0,3%). Eine genaue Aufschlüsselung der eingesetzten Kombinationstherapien ist im Anhang unter Kapitel 7.1 zu finden.

Zusätzlich wurde die relative Einsatzhäufigkeit der Medikamente der Ersttherapie bei über und unter 45-Jährigen sowie bei Frauen und Männern untersucht. Frauen und Patienten, die jünger als 45 Jahre sind, erhalten etwas seltener MTX, dafür aber etwas häufiger Sulfasalazin und TNF- α -Inhibitoren als Männer und Patienten, die älter als 45 Jahre sind.

4. Ergebnisse

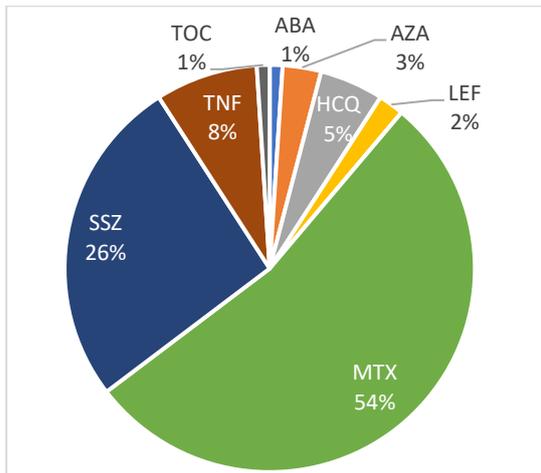


Abbildung 24: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei unter 45-Jährigen

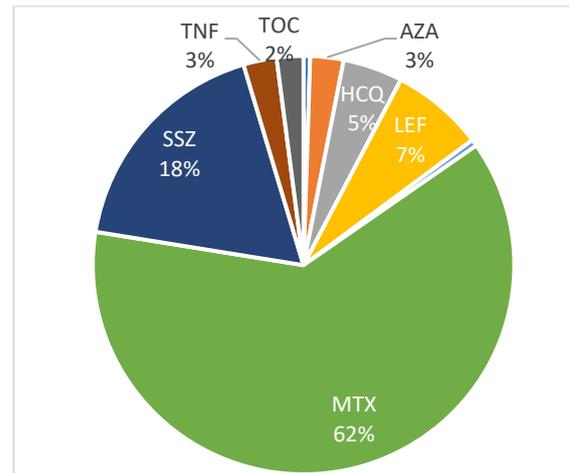


Abbildung 25: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei über 45-Jährigen

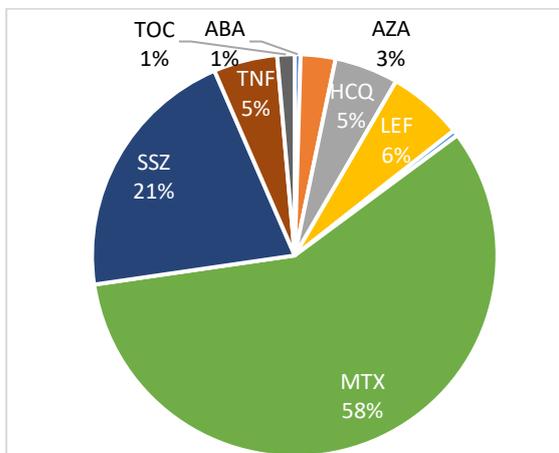


Abbildung 26: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei Frauen

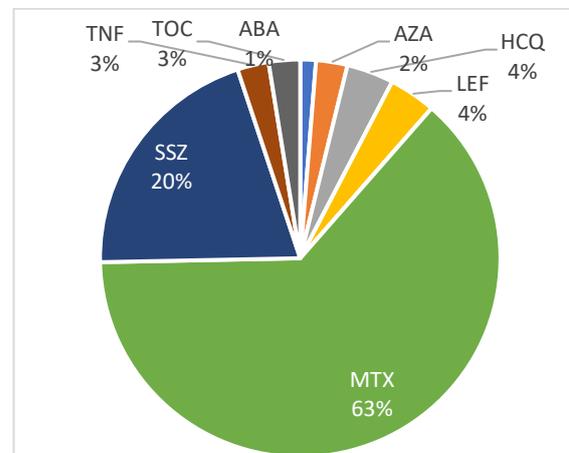


Abbildung 27: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei Männern

Bei 56% der Patienten sind Therapieumstellungen im Verlauf nötig, im Schnitt kommt es zu $1,1 \pm 1,3$ Therapieumstellungen pro Patient, mit einer Spannweite von 0 bis 6 Therapieänderungen. Es können keine Unterschiede bezüglich des Geschlechts oder der Serologie in der Häufigkeit der Therapieänderungen festgestellt werden.

Bei Erstdiagnose werden 53% der Patienten behandelt. Von diesen bekommen 80% (43% aller Patienten, immer in Klammer angefügt) konventionelle DMARDs, 2% (1%) Biologika und 60% (32%) Glukokortikoide, die Behandlung erfolgt zu 92% in Monotherapie und 8% in Kombinationstherapie. Nach 2 Jahren bekommen 77% (54%) konventionelle DMARDs, 22% (18%) Biologika und 70% (56%) Glukokortikoide, die Rate der Kombinationstherapien steigt auf 20%. Weitere 2 Jahre später nehmen 77% (58%) konventionelle DMARDs, 27% (20%) Biologika und 58% (44%) Glukokortikoide und 25% der Behandlungen sind Kombinationstherapien. Der Trend zu mehr Biologika setzt sich im Verlauf fort, die Anzahl der Kombinationstherapien bleibt hingegen stabil, sodass 10 Jahre nach Erstdiagnose noch 69% (49%) konventionelle DMARDs, 33% (23%) Biologika und 62% (44%) Glukokortikoide einnehmen, von denen 78% in Monotherapie und 22% in Kombinationstherapie verordnet werden.

4. Ergebnisse

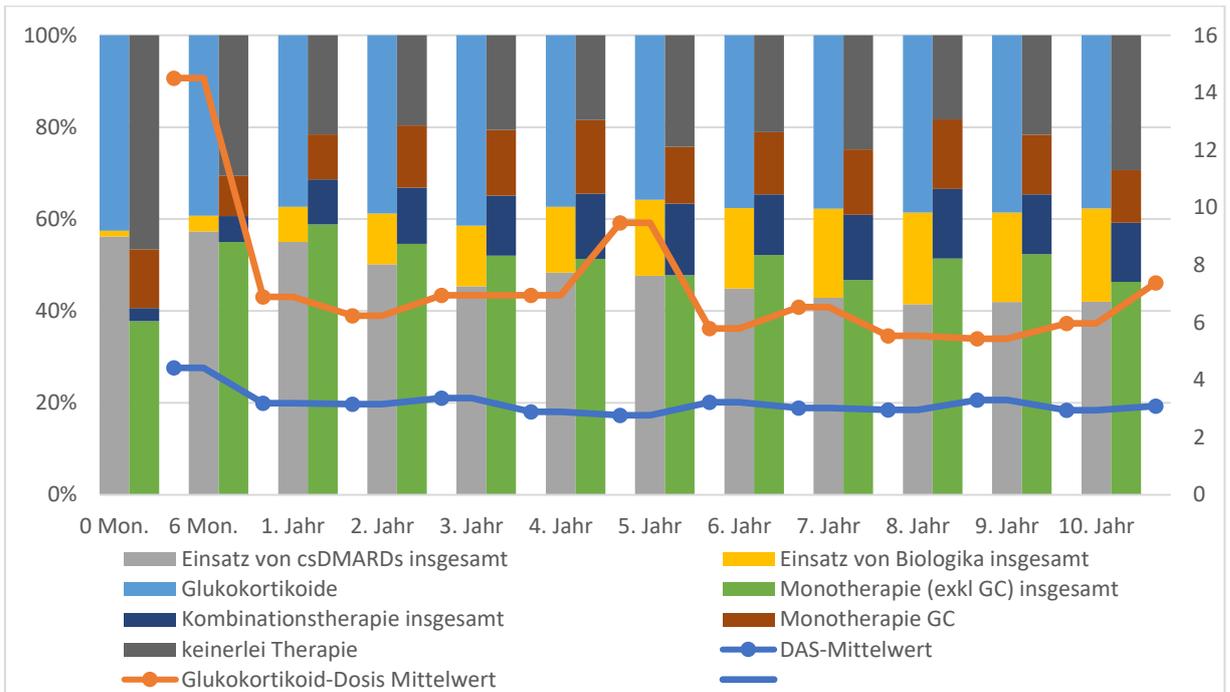


Abbildung 28: Therapieverlauf über die Zeit inklusive des mittleren DAS-28 und der mittleren Glukokortikoid-Dosis (beide rechte Achse) in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose. csDMARDs= konventionelle DMARDs, GC= Glukokortikoide

	0 Mon.	6 Mon.	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	6. Jahr	7. Jahr	8. Jahr	9. Jahr	10. Jahr
DAS Anzahl	63	72	101	79	65	58	41	36	32	40	35	23
DAS-Mittelwert	4,42	3,19	3,16	3,37	2,89	2,77	3,22	3,02	2,96	3,30	2,95	3,09
DAS Median	4,5	2,8	3,1	2,9	3,0	2,7	3,3	2,6	2,8	3,1	2,8	3,0
CRP Anzahl	132	138	2302	2460	2019	1748	1046	2393	939	842	773	676
CRP Median	10,0	4,7	4,2	3,7	4,3	4,2	3,7	3,5	3,7	3,0	3,6	3,8
BSG Anzahl	120	123	177	163	142	129	93	96	82	80	68	59
BSG Median	25,0	16,0	18,0	16,0	15,0	15,0	15,0	15,5	17,0	15,5	16,5	15,0
GC-Dosis Mittelwert	14,5	6,9	6,2	7,0	7,0	9,5	5,8	6,5	5,5	5,4	6,0	7,4
GC-Dosis Median	27,0	5,8	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Einsatz von csDMARDs insgesamt	43% (136)	63% (200)	53% (212)	69% (179)	65% (151)	61% (138)	62% (1201)	58% (105)	57% (88)	52% (80)	55% (68)	54% (53)
Einsatz von Biologika insgesamt	1% (3)	4% (12)	2% (30)	10% (40)	14% (44)	18% (41)	18% (42)	20% (41)	22% (40)	23% (39)	27% (32)	25% (26)
Einsatz von GC insgesamt	32% (103)	43% (137)	38% (144)	47% (138)	51% (138)	56% (107)	48% (91)	44% (88)	48% (77)	46% (75)	51% (63)	49% (48)
Monotherapie (exkl. GC) insgesamt	38% (121)	55% (176)	46% (180)	59% (149)	55% (129)	52% (114)	51% (99)	48% (97)	52% (79)	47% (75)	51% (67)	52% (51)
Kombinations-therapie insgesamt	3% (9)	6% (18)	4% (30)	10% (34)	12% (33)	13% (32)	14% (32)	16% (25)	13% (24)	14% (22)	15% (17)	13% (14)
Monotherapie GC	13% (41)	9% (28)	11% (30)	10% (37)	14% (36)	14% (36)	16% (26)	12% (25)	14% (24)	14% (22)	15% (17)	13% (13)
keinerlei Therapie	47% (149)	31% (98)	39% (66)	22% (54)	20% (51)	21% (41)	18% (50)	24% (39)	21% (42)	25% (27)	18% (28)	22% (32)
Patientenzahl	320	320	306	273	248	222	206	185	169	145	127	109

Tabelle 12: Verlauf der Therapie, des DAS-28, des CRPs und der BSG sowie des Glukokortikoideinsatzes in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose

Zur besseren Visualisierung der Therapieunterschiede zwischen seropositiven und -negativen sowie weiblichen und männlichen Patienten wird der prozentuale Medikamenteneinsatz zum Zeitpunkt der

4. Ergebnisse

Erstdiagnose sowie 5 und 10 Jahre nach Erstdiagnose zusammen mit dem mittleren DAS-28 dargestellt. Dieser dient nur zur Orientierung und hat nur eine geringe bis keine Aussagekraft, da bei seronegativen und männlichen Patienten insbesondere zu späteren Zeitpunkten nur noch vereinzelt Daten zum DAS-28 vorliegen. Eine ausführliche Darstellung ist im Anhang unter Kapitel 7.2 zu finden.

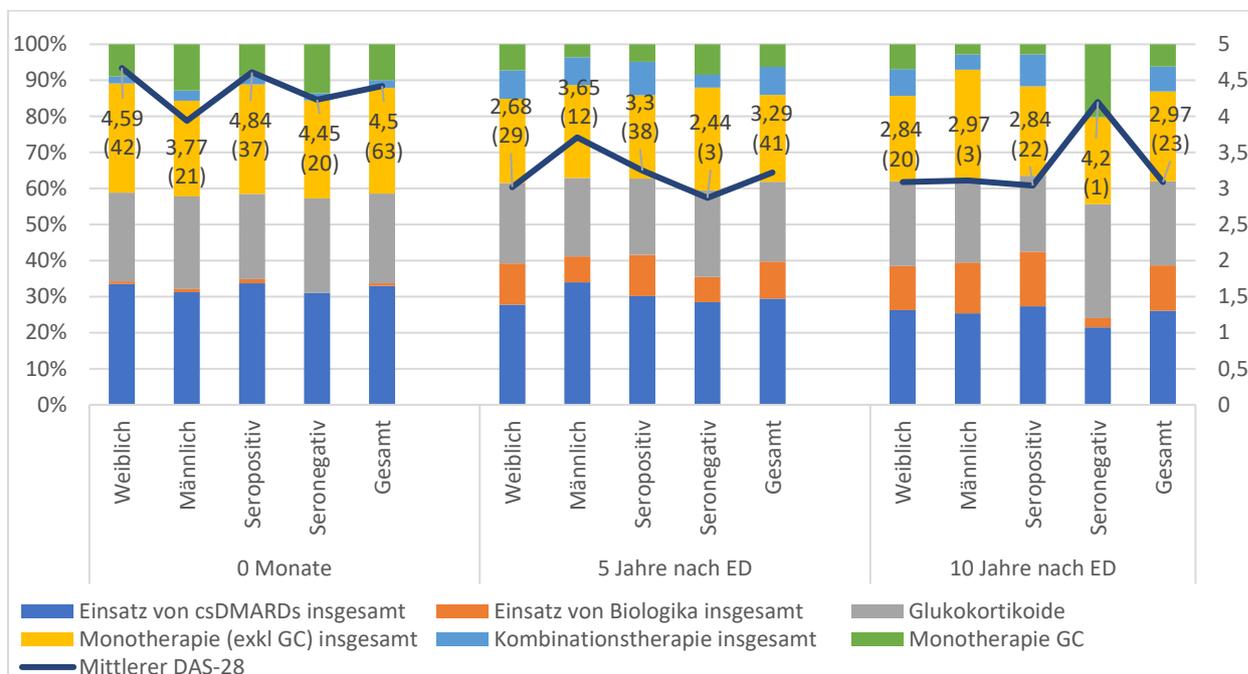


Abbildung 29: Relativer Medikamenten-Einsatz und mittlerer DAS-28 nach Geschlecht und Serologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, 5 und 10 Jahre nach Erstdiagnose. Absolutwerte des mittleren DAS-28 und Anzahl DAS-28 in den Balken

Zusätzlich wurde eine Umstrukturierung der Daten durchgeführt, zur Abschätzung des Medikamenteneinsatzes sowie der Krankheitsaktivität anhand von DAS-28, CRP und BSG nach Jahren geordnet für die Jahre 2005 bis 2015. Da die initiale Datenabfrage jeweils einen 10-Jahres-Zeitraum nach Erstdiagnose umfasst, sind die Daten erneut als sehr unvollständig anzusehen, da beispielsweise von Patienten, deren Erstdiagnose vor 1995 liegt (12,2% des Kollektivs), keinerlei Daten oder von Patienten mit einer Erstdiagnose im Jahr 1997 nur 2 Jahre Daten einfließen, dies betrifft circa 21,8% der Patienten, deren Erstdiagnose vor 2005 liegt. Da zusätzlich mit 40% der Patienten ein großer Anteil erst nach 2010 die Erstdiagnose erhielt, muss das aus dieser Umstrukturierung ermittelte Kollektiv als ein Kollektiv mit einem nur kurzen Krankheitsverlauf angesehen werden, so haben im Jahr 2014 68% der Patienten, welche aufgrund des Vorhandenseins von Daten berücksichtigt wurden, eine Krankheitsdauer von unter 5 Jahren, welches erneut in einer eingeschränkten Aussagekraft der Daten resultiert. In Zukunft sollte somit die Abfrage nach Jahren direkt aus dem Register heraus erfolgen, da dies eine bessere Qualität der Daten bedeuten würde.

4. Ergebnisse

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
DAS-28 Anzahl	22	25	22	34	88	76	43	104	59	68	84
DAS-28 Mittelwert	3,94	4,15	3,65	3,37	3,27	3,04	2,62	3,14	2,89	3,59	3,18
DAS-28 Median	3,76	3,90	3,51	3,61	3,08	2,97	2,22	2,75	2,44	3,25	3,05
CRP Anzahl	645	638	1060	1025	1021	1916	1637	1900	1613	4037	2255
CRP Median	6,1	5	5,55	3,75	3,4	4	4,1	3,7	3,8	4,2	4,5
BSG Anzahl	28	55	68	91	136	154	131	169	158	147	165
BSG Median	21,5	19,0	14,5	17,0	13,0	15,0	13,0	16,0	14,5	17,0	18,0
Dosis Mittelwert	6,05	6,37	5,94	5,94	6,67	7,00	6,10	9,08	6,36	7,73	8,41
Glukokortikoid Dosis Median	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Einsatz von csDMARDs insgesamt	55% (38)	60% (53)	65% (69)	59% (74)	59% (80)	63% (94)	67% (106)	69% (120)	68% (132)	59% (130)	65% (143)
Einsatz von Biologika insgesamt	5% (4)	5% (4)	6% (7)	13% (16)	19% (26)	24% (36)	24% (39)	24% (43)	22% (43)	23% (52)	23% (50)
Einsatz von Glukokortikoiden insgesamt	45% (31)	50% (44)	41% (44)	35% (44)	48% (65)	53% (80)	53% (85)	52% (91)	48% (94)	49% (109)	58% (129)
Monotherapie (exkl. GC) insgesamt	41% (29)	48% (42)	44% (47)	50% (63)	47% (64)	48% (71)	53% (85)	53% (93)	58% (113)	55% (123)	65% (143)
Kombinationstherapie insgesamt	9% (7)	9% (8)	13% (14)	11% (14)	15% (20)	19% (29)	19% (30)	20% (35)	16% (31)	13% (30)	11% (25)
Monotherapie GC	19% (13)	18% (16)	13% (14)	12% (15)	18% (25)	16% (25)	16% (25)	13% (23)	12% (24)	14% (32)	17% (37)
keinerlei Therapie	30% (21)	26% (23)	30% (32)	27% (34)	19% (26)	17% (25)	13% (20)	14% (25)	14% (28)	17% (38)	7% (16)
Patientenanzahl	70	89	107	125	135	150	160	176	196	223	221

Tabelle 13: Therapieverlauf des gesamten Kollektivs inklusive des Medians des DAS-28, des CRPs und BSGs sowie der Glukokortikoid-Dosis nach Jahren (Absolutwerte in Klammern); csDMARDs= konventionelle DMARDs

Insgesamt fällt auf, dass der Einsatz von Biologika über die Jahre hinweg von 5% 2005 auf 23% 2015 deutlich zunimmt, während sämtliche andere Therapieformen stagnieren, beziehungsweise der Einsatz von Glukokortikoiden in Monotherapie sogar leicht abnimmt bei allerdings steigendem Mittelwert der Glukokortikoid-Dosis. Da der Median der Glukokortikoid-Dosis allerdings stabil bei 5 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag bleibt, könnte dieser Anstieg auch auf einzelnen Ausreißern beruhen. Es kommt zu einem leichten Abfall des mittleren DAS-28 von 3,94 2005 auf 3,18 2015, dabei findet sich der niedrigste Wert 2011 mit 2,62. CRP und BSG stagnieren weitgehend auf etwas über den Normwerten liegenden Niveau.

4. Ergebnisse

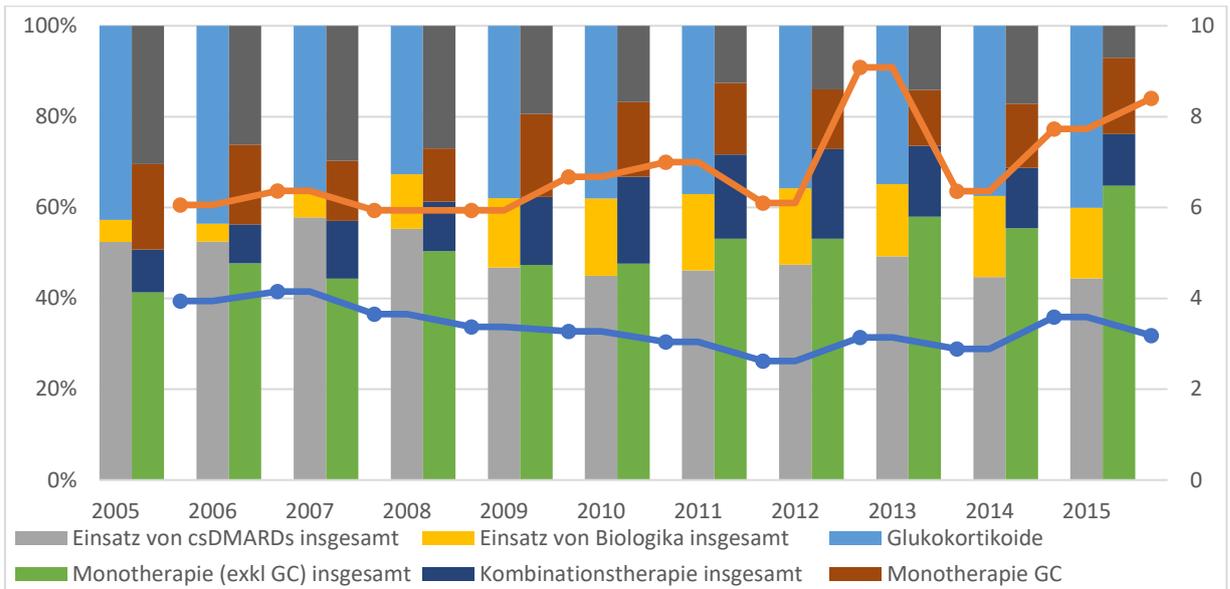


Abbildung 30: Therapieverlauf über die Zeit inklusive des Medians des DAS-28 und der mittleren Glukokortikoid-Dosis (beide rechte Achse) in den Jahren 2005-2015. csDMARDs= konventionelle DMARDs, GC= Glukokortikoide

Erneut erfolgte eine Visualisierung der Unterschiede im Medikamenten-Einsatz bei seropositiven, seronegativen, weiblichen und männlichen Patienten. Ein tabellarischer Überblick über den Verlauf der Therapie, der Krankheitsaktivität, der laborchemischen Entzündungsparameter sowie des Glukokortikoid-Einsatzes ist im Anhang unter Kapitel 7.3 zu finden.

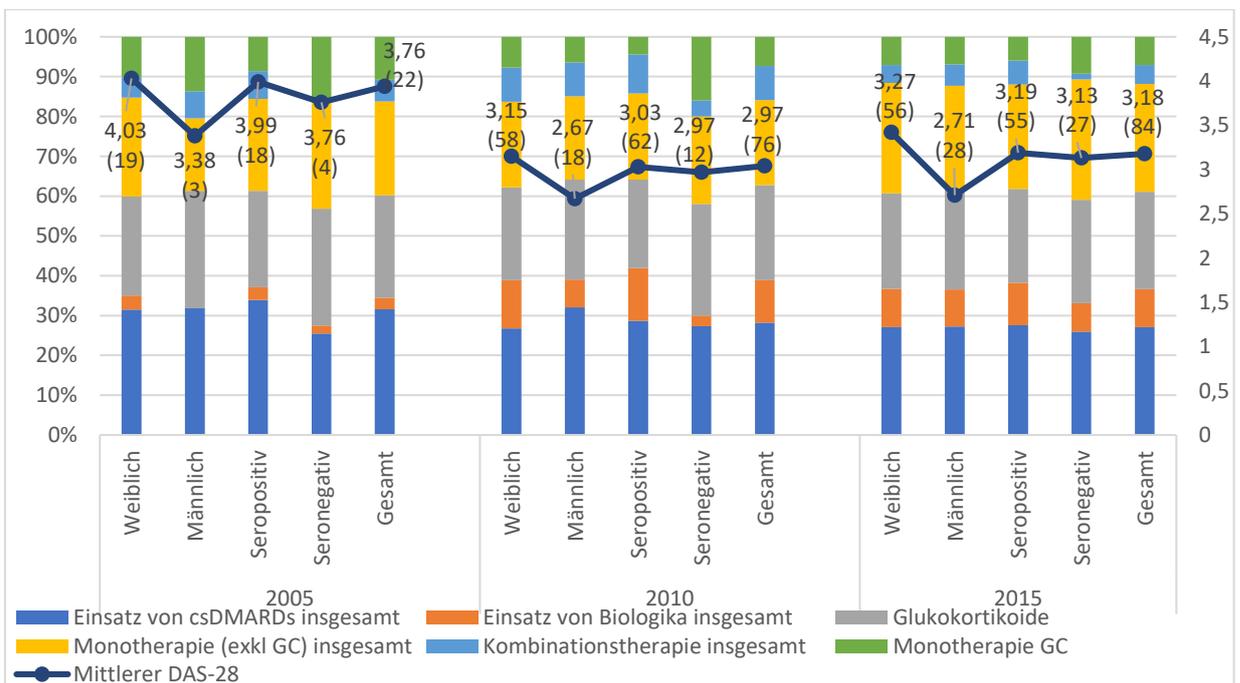


Abbildung 31: Relativer Medikamenten-Einsatz und medianer DAS-28 nach Serologie und Geschlecht in den Jahren 2005, 2010 und 2015, Absolutwerte des mittleren DAS-28 und Anzahl der eingeflossenen DAS-28 auf den Balken

4. Ergebnisse

Um einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und der Therapieplanung zu untersuchen wurden die Mittelwerte des ersten, mittleren und letzten erhobenen DAS-28-Wertes für die einzelnen Therapiekategorien erhoben. Da sich keine deutlichen Unterschiede zeigten, wurde exemplarisch nur die Ersttherapie in dem untenstehenden Diagramm dargestellt.

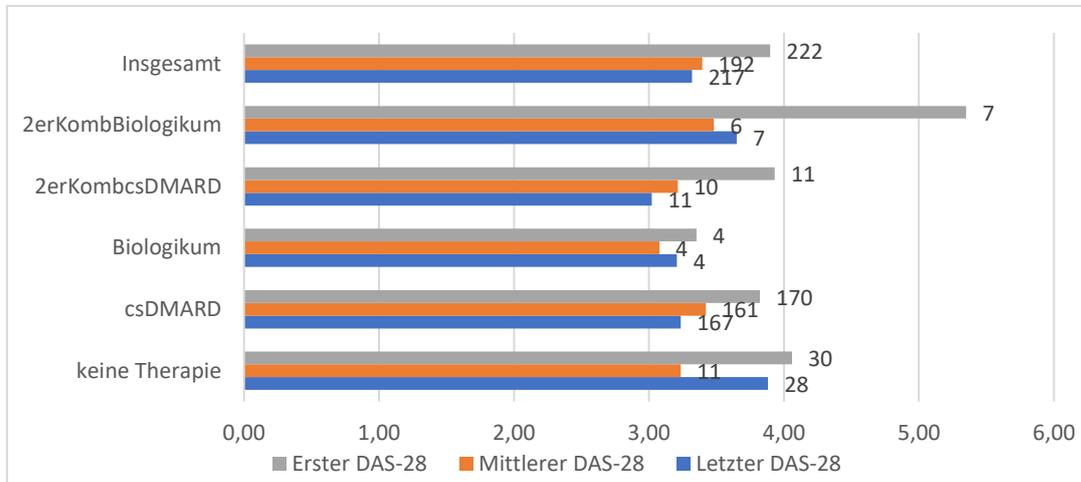


Abbildung 32: Mittelwerte des ersten, mittleren und letzten DAS-28 in Abhängigkeit von der Ersttherapie, Patientenzahl hinter den Balken

Daneben wurden dieselben Therapiekategorien mit dem DAS-28 zu Monat 0 und Monat 6 verglichen, da der erste DAS-28 wie zuvor gezeigt oft erst deutlich nach Erstdiagnose und somit nach Therapiebeginn erhoben wird und daher den Verlauf nicht so gut wiedergibt wie der DAS-28 zum Zeitpunkt 0. Auch hier waren die Unterschiede der einzelnen Therapiekategorien vernachlässigbar, sodass nur die Ersttherapie exemplarisch dargestellt wird.

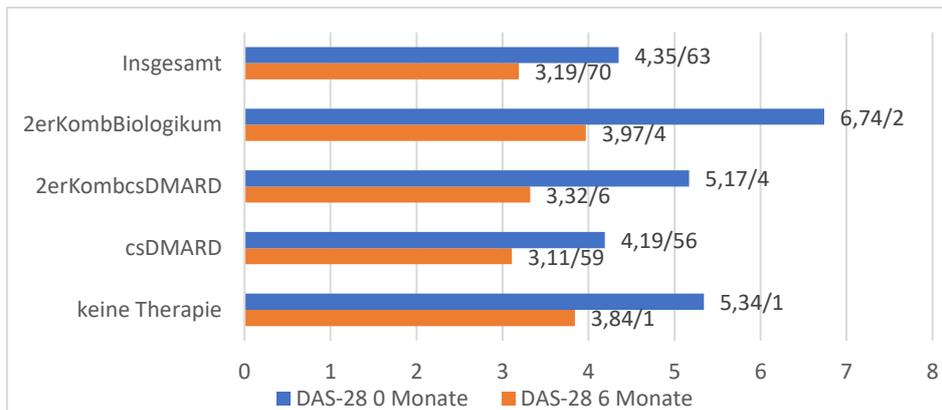


Abbildung 33: Mittelwerte des DAS-28 von Monat 0 und 6 in Abhängigkeit von der Ersttherapie, genauer Mittelwert und Anzahl der DAS-28 hinter den Balken

Ebenso wurde die Häufigkeit von Therapieänderungen mit dem DAS-28 verglichen, wo ein etwas höherer erster DAS-28 mit 4,4 bei den Patienten mit 3-5 Therapieänderungen auffällt, bei allerdings gutem Rückgang des DAS-28 im weiteren Verlauf, sodass der letzte DAS-28 mit 3,1 dem der Patienten mit 0 und 1-3 Therapieänderungen entspricht, welche einen DAS-28 von 3,1 bzw. 3,4 zeigen. Beim sehr kleinen Kollektiv mit über 6 Therapieänderungen zeigt sich hingegen kein

4. Ergebnisse

ausgeprägter Rückgang des DAS-28, sodass dessen letzter DAS-28 mit 3,7 der höchste aller Gruppen ist.

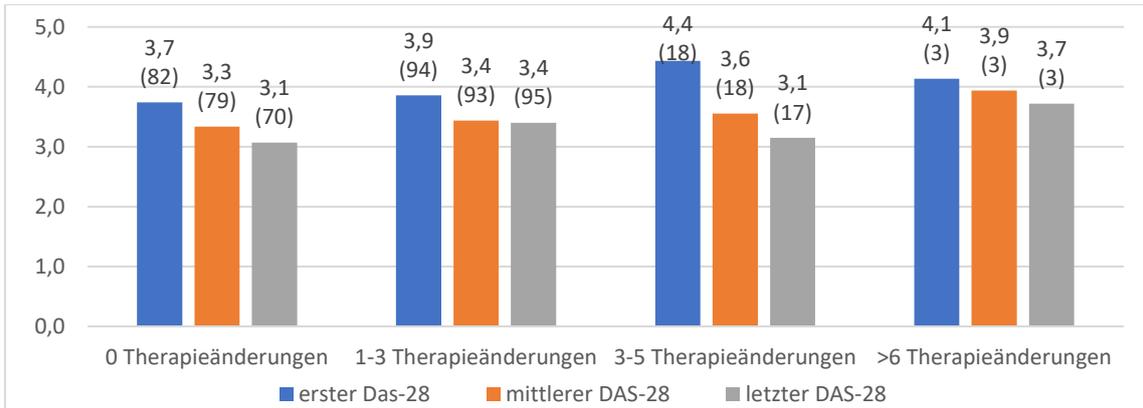


Abbildung 34: Mittelwerte des ersten, mittleren und letzten DAS-28 in Abhängigkeit zur Anzahl an Therapieänderungen, Absolutwerte über den Balken, in Klammern Anzahl der erhobenen DAS-28

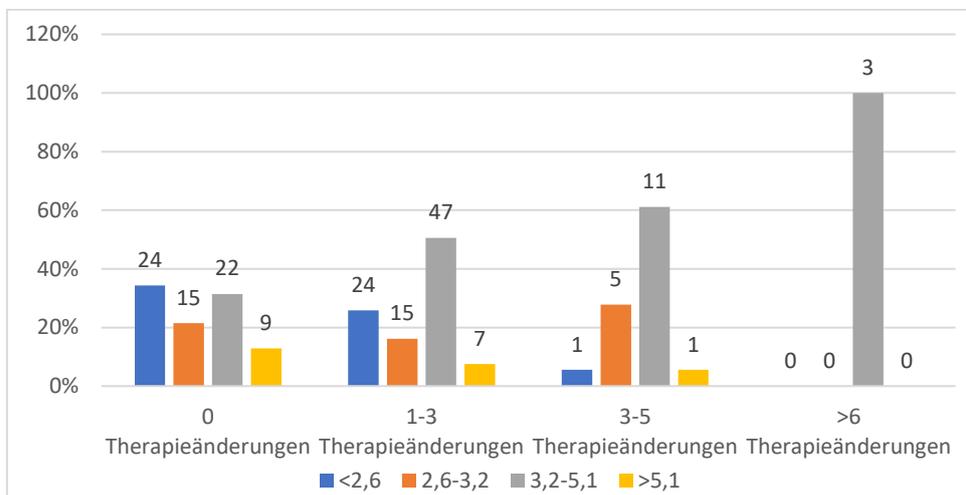


Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung des mittleren DAS-28 in Abhängigkeit von der Anzahl der Therapieänderungen, Absolutwerte über den Balken

Zusätzlich wurde der Einfluss der Erkrankungsdauer auf die überwiegende und die intensivste Therapie untersucht. Hierbei zeigt sich bei der überwiegenden Therapie, dass mit Anstieg der Erkrankungsdauer auch die Zahl der Patienten ohne eine Dauertherapie ansteigt, wobei davon auszugehen ist, dass dies vor allem an fehlenden Daten bei lang in der Vergangenheit zurückliegender Erstdiagnose sowie in geringerem Maße an in der Vergangenheit deutlich anderen und zurückhaltenderen Therapieempfehlungen sowie der fehlenden Verfügbarkeit von neueren Medikamenten wie beispielsweise Biologika liegt. Patienten mit einer Erkrankungsdauer zwischen 5 und 10 Jahren bekommen hingegen häufiger Biologika und Kombinationstherapien als Patienten mit einer kürzeren Erkrankungsdauer. Bei der intensivsten Therapie zeigen sich hingegen bei allen drei Gruppen kaum Unterschiede.

4. Ergebnisse

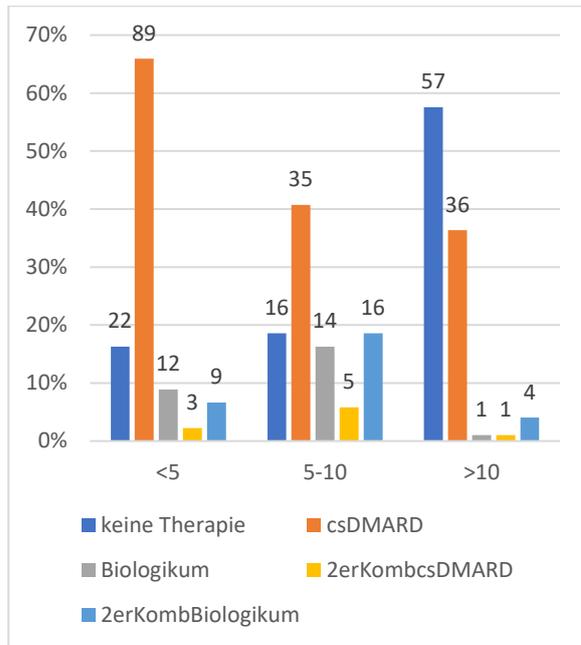


Abbildung 36: Überwiegende Therapie in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Absolutwerte über den Balken

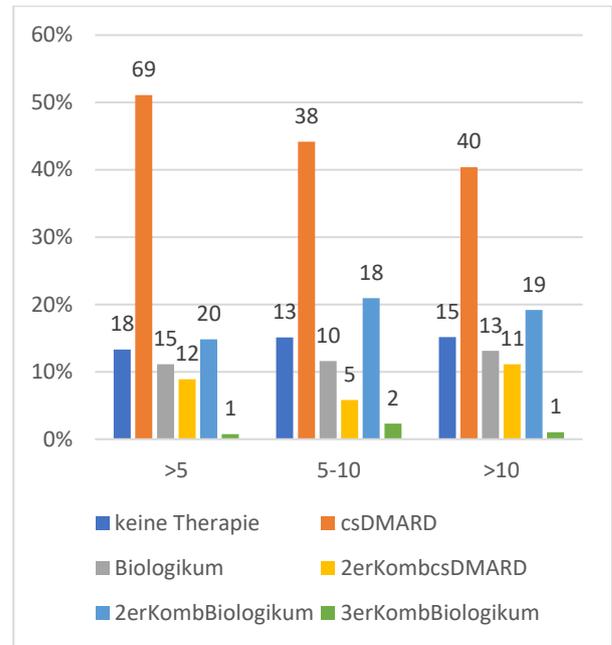


Abbildung 37: Intensivste Therapie in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Absolutwerte über den Balken

75% der Patienten erhalten irgendwann im Krankheitsverlauf mindestens einmal Glukokortikoide, die mittlere kumulierte Dauer der Glukokortikoid-Gabe beträgt $39,9 \pm 40,5$ Monate oder circa 3,3 Jahre und variiert zwischen 0 und 137 Monaten. Bei männlichen Patienten findet sich die längste durchschnittliche Glukokortikoid-Behandlungsdauer. Da die Maximalwerte außer bei den Patienten mit unbekannter Serologie alle höchstens 10 Jahre betragen, ist davon auszugehen, dass die durchschnittlich längere Behandlungsdauer bei Männern nicht auf einzelnen Ausreißern beruht.

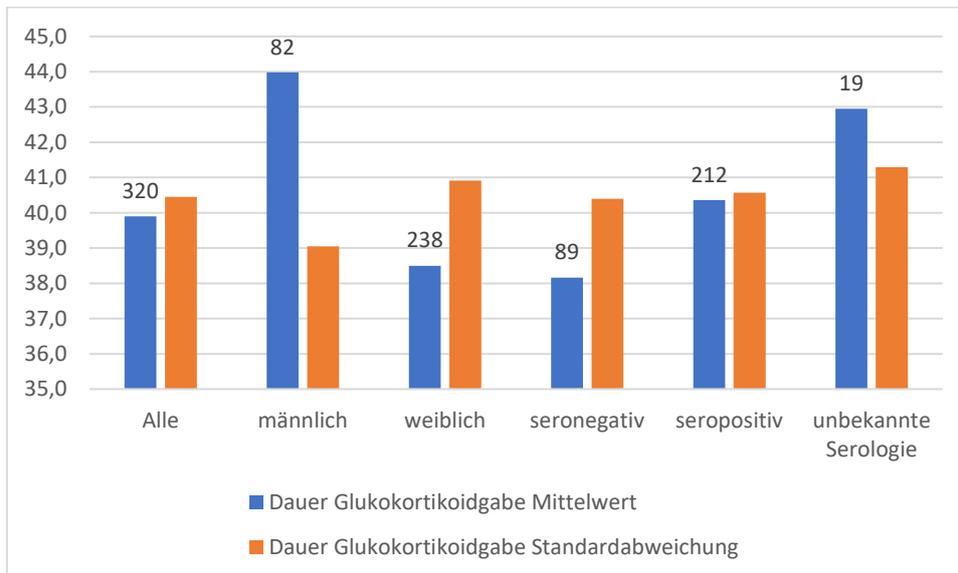


Abbildung 38: Dauer der Glukokortikoid-Gabe in Monaten in Abhängigkeit von Geschlecht und Serologie, Patientenanzahl über den Balken

4. Ergebnisse

Die mittlere Glukokortikoid-Dosis liegt bei $6,7 \pm 2,2$ mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag, dabei findet sich die höchste mittlere Glukokortikoid-Dosis im ersten halben Jahr nach Diagnosestellung mit $14,51$ mg/Tag und die niedrigste 102 Monate nach Erstdiagnose mit $4,89$ mg/Tag.

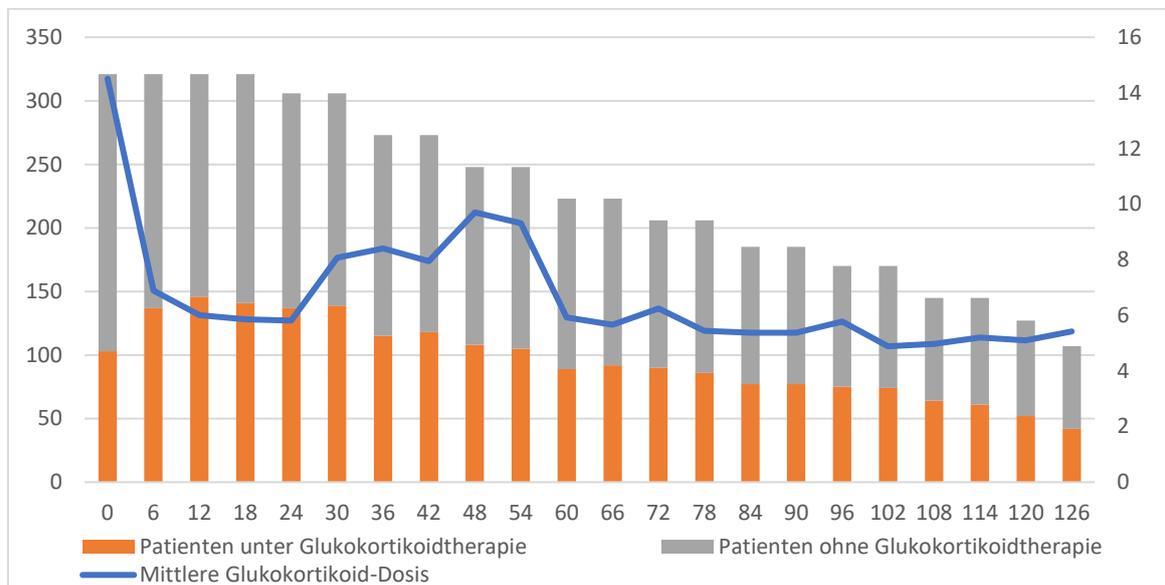


Abbildung 39: Glukokortikoid-Gabe über die Zeit, Absolutwerte der Patienten, die Glukokortikoide bekommen sowie derer die keine bekommen auf der linken Achse und die mittlere Glukokortikoid-Dosis in mg auf der rechten Achse

Patienten, die mindestens einmal Glukokortikoide erhalten, haben mit $3,44 \pm 1,2$ im Durchschnitt einen höheren mittleren DAS-28 als Patienten die niemals Glukokortikoide erhalten (mittlerer DAS-28 $3,13 \pm 1,3$). Ebenso haben Patienten, die länger als ein Jahr Glukokortikoide einnehmen, einen höheren mittleren DAS-28 als Patienten mit einer kürzeren Einnahmedauer. Das gleiche gilt für Patienten, die höhere Dosen an Glukokortikoiden benötigen, wobei dieser Effekt bei sehr hohen Dosen vermutlich aufgrund der stark entzündungshemmenden und somit symptom-maskierenden Wirkung der Glukokortikoide wieder rückläufig ist.

		Mittelwert DAS-28
Glukokortikoid-Einnahme	niemals	3,13 (27)
	min. einmal	3,44 (165)
Dauer der Glukokortikoid-Einnahme	0 Mo	3,13 (27)
	1 Jahr	2,97 (33)
	2 Jahre	3,36 (21)
	3 Jahre	3,63 (27)
	4 Jahre	3,94 (17)
	>5 Jahre	3,49 (67)
	Insgesamt	3,39 (192)
	mittlere Glukokortikoid-Dosis	keine Steroide
0,1-7,5 mg/Tag		3,33 (128)
7,5-15 mg/Tag		3,93 (30)
15-30 mg/Tag		3,49 (4)
30-50 mg/Tag		3,4 (2)
>50 mg/Tag		2,95 (1)
Insgesamt		3,23 (221)

Tabelle 14: Glukokortikoid-Gabe und DAS-28, Anzahl der Patienten in Klammern

4. Ergebnisse

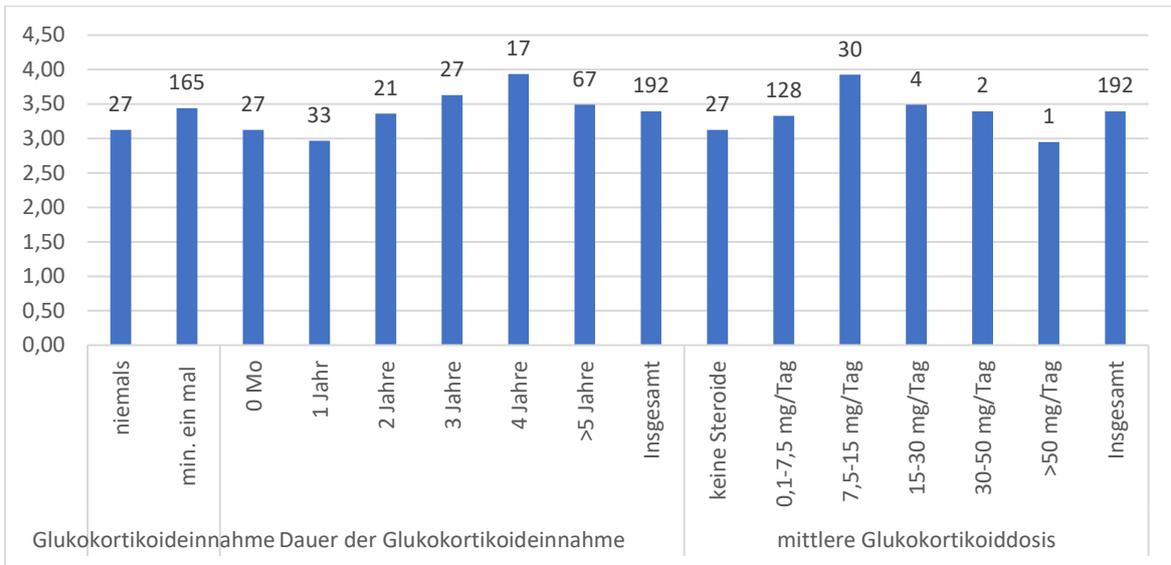


Abbildung 40: Mittelwert DAS-28 in Abhängigkeit von Steroid-Einnahme, -Einnahmedauer und -Dosis, Patientenanzahl über den Balken

Von den 240 Patienten, die wenigstens einmal Glukokortikoide einnehmen, bekommen 26 (11%) keinerlei Osteoporoseprophylaxe, 159 (66%) eine Osteoporoseprophylaxe mit Colecalciferol, 53 (22%) mit Colecalciferol und Bisphosphonaten und 2 (1%) nur mit Bisphosphonaten.

4.8 Begleit-Medikation

212 (66,3%) Patienten nehmen wenigstens einmal NSAR (Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac), 77 (24,1%) Coxibe (Etoricoxib und Celecoxib), 48 (15%) Opiode (Tilidin, Oxycodon, Morphin) sowie 129 (40,3%) sonstige Schmerzmittel (Paracetamol, Metamizol) ein. Über alle Gruppen hinweg betrachtet nehmen 259 (80,9%) Patienten jemals Schmerzmittel ein. Die durchschnittliche Anwendungsdauer der NSAR liegt bei 37 ± 48 Monaten (Median: 23,5 Monate), die der Coxibe bei 25 ± 27 Monaten (Median: 17 Monate), der Opiode bei 26 ± 29 Monate (Median: 17 Monate) und von Paracetamol und Metamizol bei 26 ± 30 Monaten (Median: 14 Monate). Diese Medikamente sind sehr häufig als Bedarfsmedikation angesetzt, das heißt, es ist nicht abzuschätzen wie häufig und in welcher Dosierung die Schmerzmittel während dieser Zeit tatsächlich eingenommen wurden.

Unter den Patienten, bei denen eine Schmerzmittel-Einnahme und DAS-28 dokumentiert sind, kann ein durchschnittlicher DAS-28 von $3,43 \pm 1,23$ erhoben werden, dabei zeigen Patienten, welche Opiode ($3,72 \pm 1,1$) oder Coxibe ($3,78 \pm 1,24$) einnehmen, einen höheren DAS-28 als Patienten die NSAR ($3,36 \pm 1,2$) oder andere Schmerzmittel ($3,49 \pm 1,18$) einnehmen. In der prozentualen Verteilung gibt es allerdings keine gravierenden Unterschiede. Die Patienten ohne Schmerzmittel erreichen häufiger die Remission nach DAS-28, allerdings gibt es hierzu nur sehr wenige Daten (insgesamt liegen nur von 24 Patienten, die keine Schmerzmittel nehmen, DAS-28 vor).

4. Ergebnisse

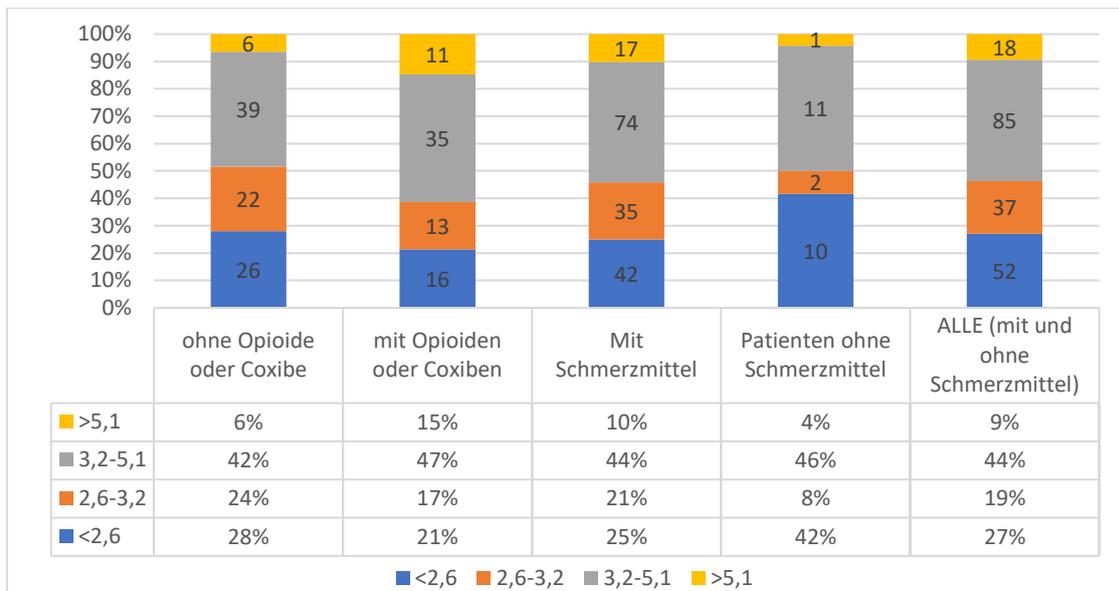


Abbildung 41: DAS-28 in Abhängigkeit von der Schmerzmitteleinnahme, Absolutwerte in den Balken

266 (83,1%) Patienten erhalten eine Osteoporose-Prophylaxe in Form von Colecalciferol (z.T. in Kombination mit Calcium), weitere 81 (25,3%) Patienten erhalten Bisphosphonate. Nur 3 (0,9%) Patienten nehmen Bisphosphonate in Monotherapie ein, die übrigen 78 (24,4%) Patienten nehmen Bisphosphonate in Kombination mit Colecalciferol ein. Die Anwendungsdauer liegt bei 49 ± 46 Monaten für Colecalciferol (Median: 38 Monate) und bei 90 ± 248 Monaten für Bisphosphonate (Median: 38 Monate).

214 (66%) Patienten, die eine Osteoporoseprophylaxe einnehmen, bekommen Glukokortikoide, 108 (33% des gesamten Kollektivs, 40% der Patienten, die eine Osteoporoseprophylaxe bekommen) haben die Diagnose Osteopenie oder Osteoporose.

Unter den Patienten ohne die Diagnose Osteoporose oder Osteopenie erhalten insgesamt 76% eine Osteoporoseprophylaxe, davon 70% mit Colecalciferol und 6% mit Colecalciferol und einem Bisphosphonat. 98% der Patienten mit den Diagnosen Osteoporose oder Osteopenie erhalten eine Osteoporoseprophylaxe, davon 36% nur Colecalciferol, 3% nur Bisphosphonate und 59% eine Kombination der beiden. 2 (0,6% des Gesamtkollektivs) Patienten bekommen keinerlei Osteoporoseprophylaxe obwohl sie die Diagnosen Osteoporose oder Osteopenie haben.

	Ohne Osteoporose/Osteopenie	Mit Osteoporose/Osteopenie	Gesamt
keine Osteoporoseprophylaxe	49 (23%)	2 (2%)	51 (16%)
Colecalciferol	148 (70%)	40 (36%)	188 (59%)
Bisphosphonat	0 (0%)	3 (3%)	3 (1%)
Colecalciferol & Bisphosphonat	13 (6%)	65 (59%)	78 (24%)
Gesamt	210 (100%)	110 (100%)	320 (100%)

Tabelle 15: Versorgung mit Osteoporoseprophylaxe bei Osteoporose/Osteopenie, Prozentuale Verteilung in Klammern

Einige Patienten erhielten auch Denosumab, da es hierfür keine Möglichkeit gab, es in das Register einzutragen, liegen leider keine genauen Zahlen zur Einnahmehäufigkeit von Denosumab vor.

4. Ergebnisse

Bei Männern und Frauen ist die Häufigkeit von Osteoporoseprophylaxe ähnlich, Frauen bekommen allerdings häufiger Bisphosphonate sowohl in Form einer Kombination von Bisphosphonaten und Colecalciferol (27% versus 17% der Männer) als auch als Monotherapie (1% versus 0%).

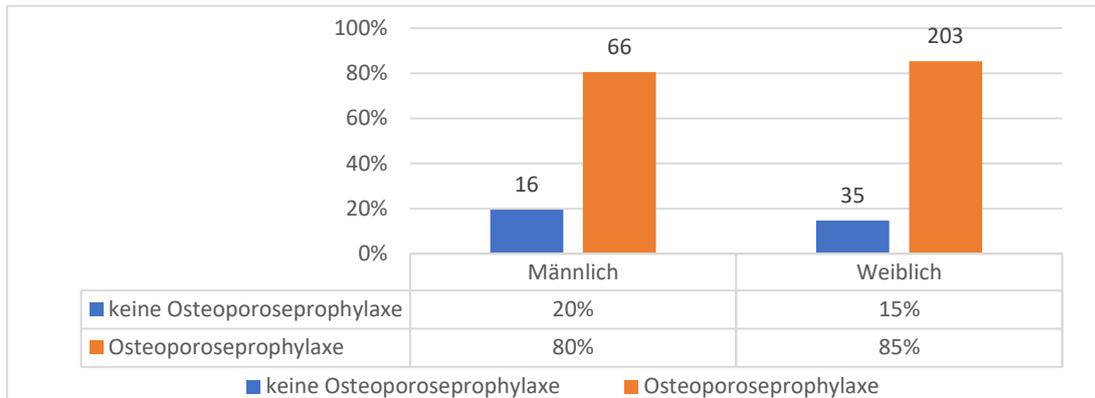


Abbildung 42: Osteoporoseprophylaxe und Geschlecht, Absolutwerte über den Balken

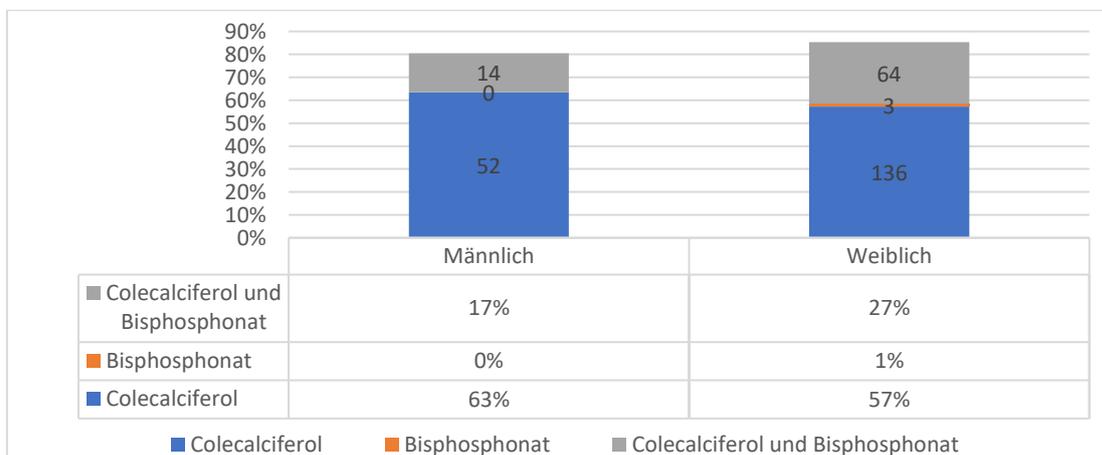


Abbildung 43: Verteilung der Osteoporoseprophylaxe nach Geschlecht, Absolutwerte in den Balken

4.9 Labor

Da die Erstdiagnose zum Teil sehr weit in der Vergangenheit liegt und somit kein Zugang zu Labordaten mehr besteht, liegen nur bei ca. 40% der Patienten Daten zu den Laborwerten ab Erstdiagnose vor. Hier wäre eine Auswertung ab Erstvorstellung sinnvoll gewesen, was allerdings den Rahmen dieser Doktorarbeit gesprengt hätte. Zusätzlich wurde für jeden Patienten das minimale, maximale und mediane CRP abgefragt, welches nicht an die Beobachtungszeit ab Erstdiagnose gekoppelt ist und daher bei deutlich mehr (315, also 98% der Patienten) vorliegt.

Insgesamt beschränkten wir uns auf die Erhebung der Entzündungsparameter BSG und CRP, sowie der Leukozyten und des Kreatinins, als wichtige Parameter der entzündlichen Aktivität sowie Parameter bezüglich möglicher Therapieeinschränkungen wie das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz bei MTX.

4. Ergebnisse

Bei Erstdiagnose liegen bei 132 (41%) Patienten CRP, bei 137 (43%) die Leukozyten-Anzahl, bei 120 (38%) die BSG in der ersten, bei 109 (34%) die BSG in der zweiten Stunde und bei 121 (38%) das Kreatinin vor. Im Durchschnitt liegt die BSG bei Erstdiagnose bei $28,76 \pm 21,96$ mm/h (die Werte beziehen sich immer auf die BSG in der ersten Stunden sofern nicht anders gekennzeichnet) mit einem Maximalwert von 95 mm/h und einem Minimalwert von 1 mm/h, das CRP bei $9,27 \pm 3,39$ mg/l mit einem höchsten Wert von 239,2 mg/l und einem niedrigsten von 0,2 mg/l, die Leukozyten bei $9,27 \pm 3,39 \cdot 1000/\mu\text{l}$ mit einem Maximum von $24 \cdot 1000/\mu\text{l}$ und einem Minimum von $2,46 \cdot 1000/\mu\text{l}$ und das Kreatinin bei $0,84 \pm 0,19$ mg/dl, der höchste gemessene Wert bei Erstdiagnose beträgt 1,86 mg/dl, der niedrigste 0,53 mg/dl.

Es gibt keine ausgeprägten Unterschiede dieser Werte in Bezug auf die Serologie, aber es fällt auf, dass bei Männern und einem höheren Alter bei Erstdiagnose höhere CRP-Werte vorliegen als in den übrigen Gruppen. Da allerdings die Standardabweichung in diesen Fällen auch deutlich höher ist als in den anderen Gruppen, ist eventuell von einzelnen Ausreißern auszugehen, die das Ergebnis verzerren.

	CRP in mg/l	BSG_1h in mm/h	BSG_2h in mm/h	Leukozyten in 1000/ μl	Kreatinin in mg/dl
Gesamt	$22,4 \pm 33,19$ (132)	$28,76 \pm 21,96$ (120)	$48,75 \pm 29,1$ (109)	$9,27 \pm 3,39$ (137)	$0,84 \pm 0,19$ (121)
Serologie					
Seronegativ	$28,48 \pm 44,83$ (42)	$30,12 \pm 21,07$ (41)	$45,71 \pm 25,51$ (38)	$9,09 \pm 2,88$ (44)	$0,88 \pm 0,2$ (37)
Seropositiv	$20,49 \pm 25,28$ (78)	$28,39 \pm 22,36$ (67)	$50,63 \pm 31,5$ (60)	$9,57 \pm 3,76$ (79)	$0,83 \pm 0,2$ (73)
Unbekannte Serologie	$13,55 \pm 30,02$ (12)	$26,17 \pm 24,25$ (12)	$49 \pm 28,77$ (11)	$8,18 \pm 2,49$ (14)	$0,8 \pm 0,14$ (11)
Geschlecht					
Männlich	$32,2 \pm 45,59$ (48)	$26,95 \pm 21,51$ (43)	$43,1 \pm 27,25$ (40)	$9,68 \pm 3,33$ (48)	$0,91 \pm 0,15$ (45)
Weiblich	$16,8 \pm 21,78$ (84)	$29,77 \pm 22,28$ (77)	$52,03 \pm 29,83$ (69)	$9,05 \pm 3,42$ (89)	$0,8 \pm 0,2$ (76)
Alter bei Erstdiagnose					
<50	$15,17 \pm 22,81$ (45)	$25,33 \pm 21,64$ (43)	$44,67 \pm 30,53$ (39)	$9,41 \pm 3,03$ (47)	$0,75 \pm 0,1$ (40)
>50-60	$17,01 \pm 20,13$ (38)	$29,53 \pm 22,61$ (32)	$47,52 \pm 29,73$ (27)	$9,23 \pm 3,49$ (41)	$0,82 \pm 0,11$ (35)
>60-70	$39,07 \pm 54,92$ (31)	$30,4 \pm 24,16$ (30)	$50,86 \pm 29,23$ (29)	$8,45 \pm 3,63$ (31)	$0,92 \pm 0,26$ (29)
>70	$23,16 \pm 15,01$ (18)	$33,67 \pm 16,84$ (15)	$58,14 \pm 23,35$ (14)	$10,42 \pm 3,56$ (18)	$0,93 \pm 0,27$ (17)

Tabelle 16: Laborwerte bei Erstdiagnose nach Serologie, Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose, Patientenanzahl in Klammern

Über die gesamte Beobachtungsspanne hinweg ist der Mittelwert des CRPs $10,25 \pm 33,41$ mg/l mit einem Maximum von 1162,0 mg/l, einem Minimum von 0,02 mg/l und einem Median von 4,1 mg/l, die mittlere Leukozytenzahl $8,41 \pm 2,86 \cdot 1000/\mu\text{l}$ mit einem Maximum von $28,7 \cdot 1000/\mu\text{l}$ und einem Minimum von $1,53 \cdot 1000/\mu\text{l}$, die mittlere BSG $20,33 \pm 16,17$ mm/h mit einem Höchstwert von 102 mm/h und einem niedrigsten Wert von 0 mm/h und das mittlere Kreatinin $0,86 \pm 0,34$ mg/dl mit einem Höchstwert von 7,33 mg/dl und einem Minimalwert von 0,5 mg/dl.

4. Ergebnisse

	CRP in mg/l	BSG_1h in mm/h	BSG_2h in mm/h	Leukozyten in 1000/ μ l	Kreatinin in mg/dl	DAS-28
Median	4,1	16,0	36,0	8,0	0,8	3,0
Mittelwert	10,2	20,3	39,4	8,4	0,9	3,2
Standardabweichung	33,0	16,2	24,1	2,9	0,3	1,5
Minimum	0,0	0,0	2,0	1,5	0,5	0,06
Maximum	1162,0	102,0	120,0	28,7	7,3	7,6
Anzahl Werte	1951,0	1354,0	1267,0	1966,0	1816,0	645

Tabelle 17: Median, Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie Anzahl der abgefragten Laborwerte im Beobachtungszeitraum

Mittelt man zunächst für jeden Patienten seine Werte und verrechnet man diese dann wiederum zu Mittelwerten für das Kollektiv ergeben sich die folgenden Zahlen:

Der Mittelwert des CRPs ist im Mittel $12,39 \pm 18,06$ mg/l mit einem Maximum von 151,03 mg/l und einem Minimum von 0,24 mg/l, der Mittelwert der mittleren Leukozytenzahl $8,56 \pm 2,51 \cdot 1000/\mu\text{l}$ mit einem Maximum von $24,45 \cdot 1000/\mu\text{l}$ und einem Minimum von $3,71 \cdot 1000/\mu\text{l}$, die mittlere BSG $21,43 \pm 14,05$ mm/h mit einem Höchstwert von 84 mm/h und einem niedrigsten Wert von 1 mm/h und das mittlere Kreatinin $0,84 \pm 0,26$ mg/dl mit einem Höchstwert von 3,99 mg/dl und einem Minimalwert von 0,5 mg/dl.

Auch bei den Mittelwerten der Laborwerte zeigt sich ein erhöhtes CRP bei Männern und Patienten deren Alter bei Erstdiagnose über 60 beträgt. Bei Letzteren zeigt sich zusätzlich eine erhöhte BSG gegenüber Patienten mit jüngerem Erkrankungsalter.

	CRP in mg/l	BSG_1h in mm/h	Leukozyten in 1000/ μ l	Kreatinin in mg/dl
Gesamt	$12,39 \pm 18,06$ (280)	$21,43 \pm 14,05$ (258)	$8,56 \pm 2,51$ (278)	$0,84 \pm 0,26$ (272)
Serologie				
Seronegativ	$13,44 \pm 21,91$ (74)	$21,31 \pm 12,54$ (69)	$8,22 \pm 1,99$ (74)	$0,85 \pm 0,16$ (73)
Seropositiv	$12,02 \pm 16,68$ (187)	$21,3 \pm 14,25$ (171)	$8,65 \pm 2,41$ (185)	$0,84 \pm 0,3$ (182)
Unbekannte Serologie	$11,95 \pm 14,98$ (19)	$23,06 \pm 17,97$ (18)	$9,06 \pm 4,53$ (19)	$0,82 \pm 0,13$ (17)
Geschlecht				
Männlich	$16,3 \pm 26,63$ (76)	$19,07 \pm 12,5$ (73)	$8,76 \pm 2,38$ (75)	$0,89 \pm 0,12$ (73)
Weiblich	$10,93 \pm 13,35$ (204)	$22,36 \pm 14,55$ (185)	$8,49 \pm 2,55$ (203)	$0,83 \pm 0,3$ (199)
Alter bei Erstdiagnose				
<50	$10,32 \pm 16,35$ (124)	$18,83 \pm 12,61$ (116)	$8,54 \pm 2,62$ (122)	$0,82 \pm 0,34$ (120)
>50-60	$9,13 \pm 9,09$ (79)	$21,2 \pm 15,47$ (72)	$8,15 \pm 2,08$ (79)	$0,82 \pm 0,14$ (77)
>60-70	$20,6 \pm 28,64$ (54)	$24,63 \pm 13,79$ (51)	$8,94 \pm 2,71$ (54)	$0,89 \pm 0,22$ (52)
>70	$15,47 \pm 11,54$ (23)	$29,54 \pm 13,78$ (19)	$9,2 \pm 2,62$ (23)	$0,89 \pm 0,19$ (23)

Tabelle 18: Mittelwerte der Laborwerte nach Serologie, Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose; Patientenanzahl in Klammern

Zur Übersicht wurde ein zeitlicher Verlauf der Laborwerte und der Mittelwerte des DAS-28 über 10 Jahre hinweg erstellt. Bis auf einen Abfall der Entzündungsaktivität anhand des CRPs und der BSG

4. Ergebnisse

und in geringerem Maße der Leukozyten-Anzahl im ersten Jahr nach Erstdiagnose, welche mit dem Verlauf des DAS-28 korrespondiert, zeigt sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen DAS-28 und den Laborwerten.

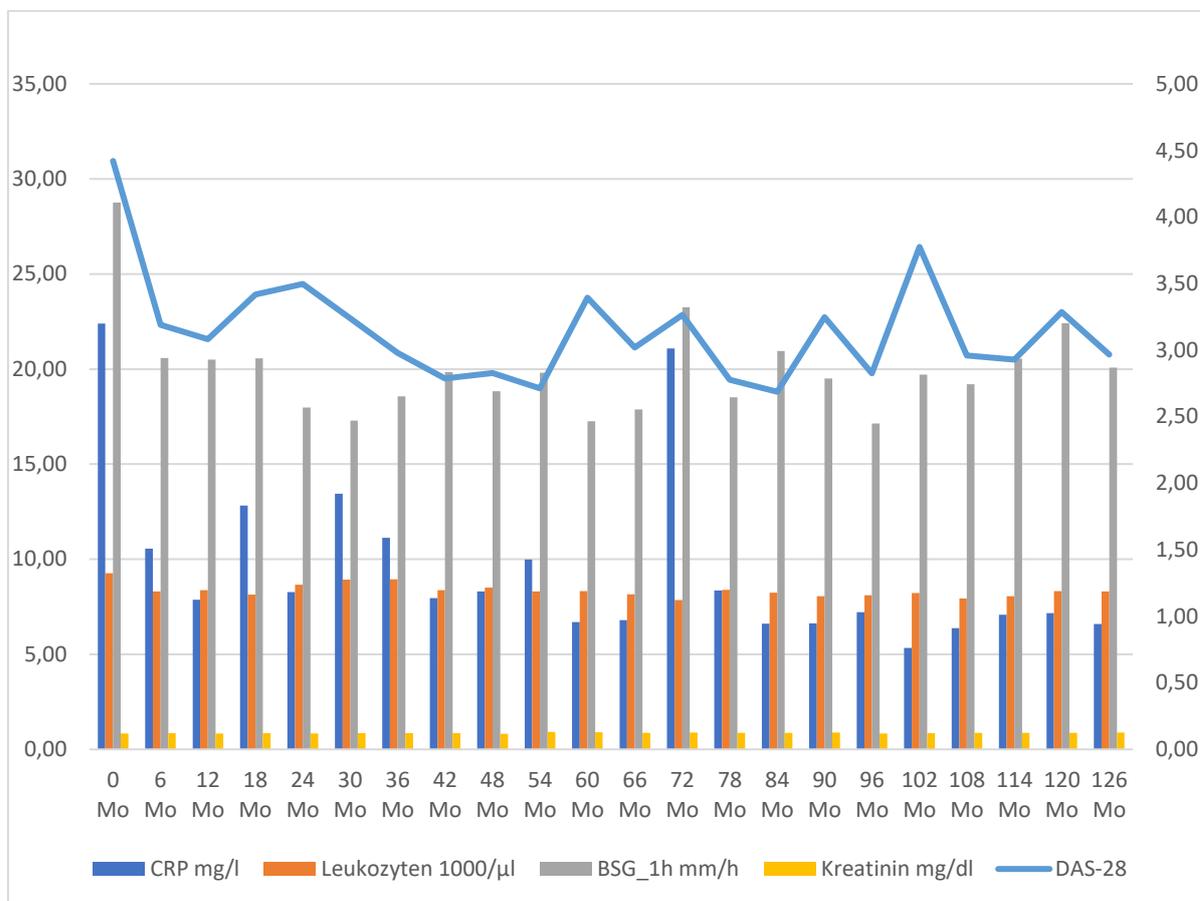


Abbildung 44: Zeitlicher Verlauf der Laborwerte als Absolutwerte auf der linken Achse und des mittleren DAS-28 als Absolutwert auf der rechten Achse

	0 Mo	6 Mo	12 Mo	18 Mo	24 Mo	30 Mo	36 Mo	42 Mo	48 Mo	54 Mo	60 Mo
CRP mg/l	22,4 (132)	10,56 (138)	7,87 (124)	12,83 (120)	8,27 (117)	13,45 (111)	11,13 (110)	7,95 (100)	8,3 (101)	9,99 (91)	6,7 (77)
Leukozyten 1000/µl	9,27 (137)	8,3 (140)	8,37 (125)	8,14 (126)	8,66 (119)	8,92 (111)	8,95 (107)	8,37 (102)	8,51 (101)	8,31 (93)	8,33 (78)
BSG_1h mm/h	28,76 (120)	20,58 (123)	20,5 (100)	20,57 (99)	17,98 (88)	17,29 (75)	18,56 (71)	19,85 (71)	18,83 (72)	19,81 (57)	17,26 (46)
BSG_2h mm/h	48,75 (109)	39,62 (112)	39,14 (92)	38,6 (94)	36,3 (82)	35,31 (72)	37,34 (65)	38,43 (69)	37,73 (66)	39,2 (54)	37 (43)
Kreatinin mg/dl	0,84 (121)	0,85 (125)	0,84 (109)	0,85 (113)	0,83 (111)	0,86 (104)	0,85 (104)	0,86 (95)	0,82 (92)	0,93 (83)	0,91 (76)
DAS-28	4,42 (62)	3,19 (70)	2,96 (57)	3,42 (44)	3,5 (41)	3,24 (38)	2,98 (34)	2,79 (31)	2,83 (31)	2,71 (27)	3,39 (22)

Tabelle 19: Zeitlicher Verlauf der Laborwerte und DAS-28 Monat 0-60; Patientenanzahl in Klammern

	66 Mo	72 Mo	78 Mo	84 Mo	90 Mo	96 Mo	102 Mo	108 Mo	114 Mo	120 Mo	126 Mo
CRP mg/l	6,79 (78)	21,09 (81)	8,35 (82)	6,6 (77)	6,63 (65)	7,21 (68)	5,34 (66)	6,38 (59)	7,09 (56)	7,17 (51)	6,59 (47)
Leukozyten 1000/µl	8,15 (77)	7,85 (82)	8,39 (81)	8,24 (77)	8,06 (63)	8,11 (68)	8,22 (65)	7,93 (60)	8,06 (57)	8,32 (51)	8,3 (46)
BSG_1h mm/h	17,87 (47)	23,24 (45)	18,51 (51)	20,95 (44)	19,5 (38)	17,13 (38)	19,71 (42)	19,2 (35)	20,55 (33)	22,42 (31)	20,07 (28)

4. Ergebnisse

BSG_2h mm/h	37,52 (44)	44,26 (42)	37,77 (48)	37,42 (38)	38,4 (35)	36,81 (37)	40,17 (42)	39,97 (34)	40,72 (32)	43,67 (30)	37,41 (27)
Kreatinin mg/dl	0,88 (73)	0,88 (75)	0,87 (78)	0,87 (69)	0,89 (61)	0,84 (65)	0,85 (65)	0,87 (56)	0,88 (52)	0,87 (46)	0,89 (43)
DAS-28	3,02 (19)	3,26 (18)	2,78 (18)	2,69 (15)	3,25 (14)	2,83 (20)	3,78 (20)	2,96 (21)	2,93 (14)	3,29 (9)	2,97 (14)

Tabelle 20: Zeitlicher Verlauf der Laborwerte und DAS-28 Monat 66-126; Patientenanzahl in Klammern

4.10 Komorbiditäten

Man kann im Register sämtliche Nebendiagnosen gemäß ICD-10 erfassen. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Auswertung der Nebendiagnosen, die insbesondere relevante Risiken für Therapien betreffen sowie relevant für die Morbidität und Mortalität der Patienten sind. Dazu zählen: Diabetes mellitus (39 Patienten/ 12,2%), Fettstoffwechselstörungen (11 Patienten/3%), Adipositas (28 Patienten/ 8,8%), Herz-Kreislaufkrankungen (insgesamt 133 Patienten/42%, darunter koronare Herzkrankheit: 17 Patienten/ 5,3%, arterielle Hypertonie: 110 Patienten/34,45%, Myokardinfarkt: 5 Patienten/1,6%, Schlaganfall: 1 Patient/ 0,3%, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz: 0 Patienten), interstitielle Lungenerkrankungen (1 Patient/ 0,3%), allgemeine Infektionen (25 Patienten/ 7,8%), Osteoporose oder Osteopenie (110 Patienten/34,4%) und pulmonale Hypertonie (3 Patienten/ 0,9%). Zusätzlich wurde Alkoholabusus (1 Patient/ 0,3%) und Nikotinabusus (3 Patienten/ 0,9%) abgefragt. All diese Daten sind unvollständig und somit nur sehr eingeschränkt nutzbar.

Werden unabhängig von den abgefragten Diagnosen sämtliche Nebendiagnosen betrachtet, haben die Patienten im Mittel $4,63 \pm 4,02$ Komorbiditäten, die minimale Anzahl an Komorbiditäten sind 0, die maximale Anzahl 29.

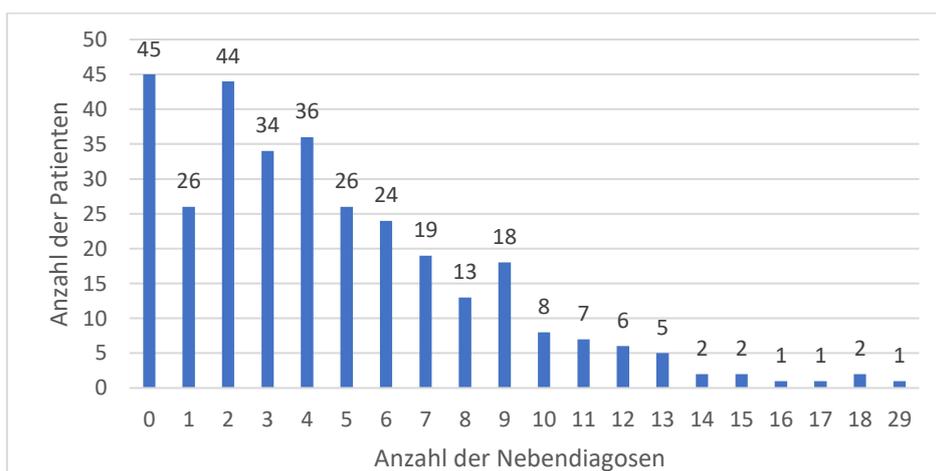


Abbildung 45: Anzahl der Nebendiagnosen pro Patient, Patientenanzahl zusätzlich über den Balken

	keine Nebendiagnosen	1-5 Nebendiagnosen	5-10 Nebendiagnosen	>10 Nebendiagnosen	Gesamt
Gesamt	14,06% (45)	43,75% (140)	33,75% (108)	8,44% (27)	100% (320)
Serologie					
Seronegativ	12,36% (11)	43,82% (39)	34,83% (31)	8,99% (8)	100% (89)
Seropositiv	14,15%	42,45%	34,43%	8,96%	100%

5. Diskussion

	(30)	(90)	(73)	(19)	(212)
Geschlecht					
Männlich	8,54% (7)	48,78% (40)	37,8% (31)	4,88% (4)	100% (82)
Weiblich	15,97% (38)	42,02% (100)	32,35% (77)	9,66% (23)	100% (238)
Erkrankungsalter					
<50	20,51% (32)	48,72% (76)	25% (39)	5,77% (9)	100% (156)
50-60	6,98% (6)	37,21% (32)	45,35% (39)	10,47% (9)	100% (86)
60-70	7,41% (4)	44,44% (24)	37,04% (20)	11,11% (6)	100% (54)
>70	12,5% (3)	33,33% (8)	41,67% (10)	12,5% (3)	100% (24)

Tabelle 21: Anzahl der Nebendiagnosen in Abhängigkeit von Serologie, Geschlecht, Erkrankungsalter. Absolutwerte in Klammern

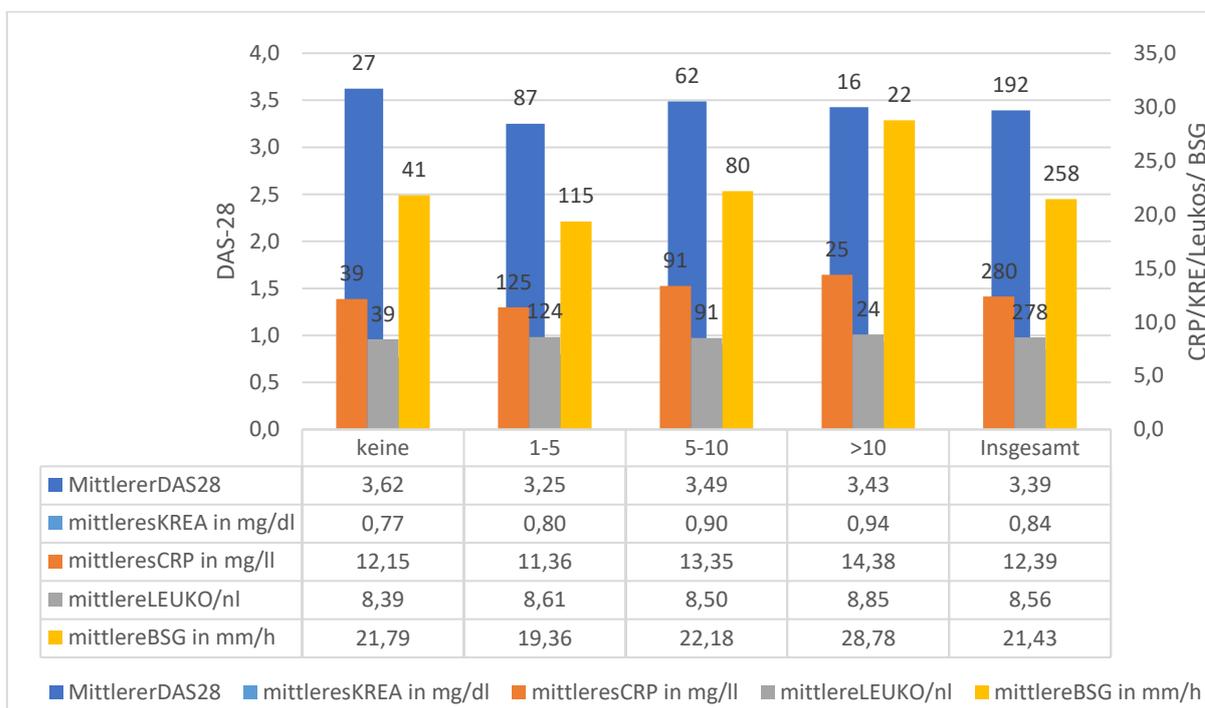


Abbildung 46: DAS-28 in Abhängigkeit von der Anzahl an Nebendiagnosen, Anzahl der Patienten über den Balken

5. Diskussion

Diese Dissertation dient der Etablierung eines RA-Registers der Patienten der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, wobei zahlreiche Erfassungsparameter einen detaillierten Einblick über den Krankheitsverlauf der RA bieten und im Rahmen einer prospektiven Fortführung und Erweiterung fundierte Aussagen erlauben und dem wissenschaftlichen Fortschritt dienen sollen.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte zunächst eine retrospektive Auswertung über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahre nach Erstdiagnosedatum hinweg von 320 RA-Patienten, die im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 wenigstens einmal in der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung waren und deren Erstdiagnosedatum bekannt war.

5. Diskussion

Die Ergebnisse dieser ersten Auswertung sollen genutzt werden, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten mit in der Literatur vorliegenden Daten aufzuzeigen und Fehlerquellen und Optimierungsmöglichkeiten des neuen Registers zu diskutieren. Daneben soll auf die Problematik der retrospektiven Datenerhebung sowie die Vorteile und Limitationen von Registerarbeiten im Allgemeinen und speziell im Rahmen des hier etablierten Registers eingegangen werden.

5.1 Die Registerarbeit als methodischer Ansatz

Diese Arbeit widmet sich in erster Linie der Etablierung eines Registers der RA-Patienten der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz sowie einer ersten retrospektiven Auswertung der gesammelten Daten. Diese sollen einen ersten Vergleich mit Daten anderer Register zulassen und insbesondere zur Identifikation von Problemfeldern der Datenerhebung, -eingabe und -erfassung dienen. Somit trägt diese erste Auswertung vornehmlich zur Optimierung der Datenverarbeitung bei, sodass in Zukunft im Rahmen einer kontinuierlichen prospektiven Fortführung des Registers umfassende, vollständige und qualitativ hochwertige Längsschnittdaten generiert werden.

Diese können für viele verschiedene Zwecke genutzt werden, beispielsweise zur Erforschung bezüglich der Inzidenzen der verschiedenen RA-Entitäten und ihres Krankheitsverlaufs, zur Identifikation neuer laborchemischer Marker der Krankheitsaktivität unter Verwendung langfristig aufbewahrter Blutproben, welche in Korrelation mit den im Register erfassten Daten untersucht werden können, zur Therapie und ihren Neben- und Wechselwirkungen mit Komorbiditäten und Komedikation und zur Versorgungsqualität.

Die im Rahmen dieser Auswertung identifizierten Probleme umfassen einerseits allgemeine Vor- und Nachteile eines Registers, welches trotz der anderen Methodik einer ähnlich sorgfältigen Planung und Führung wie einer klinischen Studie bedarf, die retrospektive Datenerhebung und der konsekutiv verminderten Datenqualität, die reduzierte Repräsentativität des derzeitigen Kollektives sowie verschiedene Probleme im Bereich der Dateneingabe, die im Folgenden genauer erörtert werden sollen.

5.1.1 Vor- und Nachteile von Registerstudien im Allgemeinen

Eine Registerstudie zeigt viele wichtige Nachteile gegenüber einer randomisierten klinischen Studie:

Die Datenqualität ist deutlich reduziert, da das Studienkollektiv inhomogen, Interventionen wie Therapieentscheidungen rational beschlossen und nicht randomisiert zugeteilt werden und ungeplant abgebrochen oder umgesetzt werden, die Patientenanbindung unregelmäßiger und die Untersuchungsbedingungen unstrukturiert, weniger standardisiert und kontrolliert sind und die Patienten häufig in relevantem Maße komorbide sind [246, 247, 249]. Hierdurch verlieren Registerstudien an innerer Validität, welche klinische Studien durch hochstandardisierte Studiendesigns, strikte Ein- und Ausschlusskriterien und feste Behandlungsregimes erreichen. Diese hohe innere Validität wird allerdings auf Kosten der äußeren Validität erreicht, klinische Studien spiegeln

5. Diskussion

nämlich aufgrund der stark kontrollierten Bedingungen die Begebenheiten der realen Welt nur noch begrenzt wider. So erfüllen nur 20-30% der RA-Patienten, welche von einer Biologika-Therapie profitieren könnten, die Ein- und Ausschlusskriterien für die Zulassungsstudien für Biologika-Therapien, beispielsweise aufgrund häufiger Komorbiditäten wie einer Herzinsuffizienz bei TNF- α -Blockern oder bei Unverträglichkeit von MTX [247, 250].

In Registerstudien hingegen werden statt einer selektionierten Studienpopulation sämtliche Patienten mit dem betreffenden Merkmal, in diesem Falle RA, erfasst. Da sie dadurch in signifikantem Maße die realen Begebenheiten des Patientenguts und ihrer -versorgung besser wiedergeben und somit eine höhere äußere Validität als klinische Studien zeigen, können sie in diesem Rahmen klinische Entscheidungsfindung stützen, beispielsweise wenn es um komplexere, multimorbide Patienten, die in klinischen Studien üblicherweise ausgeschlossen werden, und die Arzneimittelsicherheit geht. Daher eignen sich hochwertige Registerstudien als wichtige und notwendige Ergänzung zu klinischen Studien, sollten hierfür allerdings ebenso stringent geführt werden [250].

5.1.2 Nachteile der retrospektiven Datenerhebung

Die Erfassung der Patienten erfolgte rein retrospektiv über eine Sichtung der Patientenakten. Hierbei zeigte sich die Lückenhaftigkeit der Dokumentation als sehr kritisch, sodass eine vollständige Rekonstruktion des klinischen Verlaufs häufig nicht gegeben ist. Dies trifft insbesondere für Patienten zu, deren Erstdiagnose weit in der Vergangenheit liegt, da die Qualität und Quantität der Dokumentation mit zunehmendem Alter der Daten abnehmen. Neben wichtigen Eckdaten zum Krankheitsverlauf wie dem Erstmanifestations- und Erstdiagnosezeitpunkt (dies gilt für das gesamte erfasste RA-Kollektiv, für das hier untersuchte Kollektiv war der Erstdiagnosezeitpunkt hingegen obligat zur Datenabfrage) betrifft dies die Art der Diagnosesicherung, den Medikamentenverlauf und Krankheitsaktivitätsindices als auch Laborwerte, relevante Begleiterkrankungen und die Abfrage und Dokumentation von Risikofaktoren wie beispielsweise Nikotinabusus und Adipositas.

Ein wichtiger Grund für die fehlende Dokumentation und einer der relevantesten Nachteile der retrospektiven Datenerhebung ist, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Erfassungsparameter noch nicht festgelegt waren, sodass diese gar nicht abgefragt oder untersucht wurden.

Zusätzlich stellten sich die Patienten teilweise nur einmalig konsiliarisch oder beispielsweise bei geringer Krankheitsaktivität sehr sporadisch vor oder wurden zu Beginn ihrer Erkrankung von einem externen Rheumatologen behandelt, sodass für weite Teile des Krankheitsverlaufs nur eingeschränkt Daten vorliegen.

Daneben haben sich die Therapieprinzipien der RA deutlich gewandelt, mit Einführung des *treat to target* Prinzips und des *window of opportunity*, welche erst 2010 durch die ACR und EULAR in den

5. Diskussion

Leitlinien verankert wurden, wurde die stringente Überwachung des Therapieansprechens und nötigenfalls Therapieanpassung in die Behandlung der RA eingeführt [251]. Dies beinhaltet auch die Empfehlung einer vermehrten Anwendung von Krankheitsaktivitätsindices, wie beispielsweise des im Rahmen dieser Arbeit erhobenen DAS-28, der 1993 entwickelt wurde [248]. Allerdings wird dieser aufgrund seiner komplexen Bestimmung, welche insbesondere durch die nicht unmittelbare Verfügbarkeit der notwendigen Laborwerte sowie die obligat computer- oder taschenrechnergestützte Berechnung erschwert wird, weiterhin häufig nicht bestimmt. Dies trifft vermehrt bei Patienten ohne klinisch relevante Krankheitsaktivität zu, bei denen zur Zeitersparnis oft nur eine klinische Einschätzung schriftlich dokumentiert wird.

Dank der Umstellung von handschriftlichen Notizen auf EDV-basierte Medien sowie der zunehmenden gesetzlichen Dokumentationspflicht und der daraus resultierenden Standardisierung und Vereinfachung der Dokumentation nahm die Menge an elektronisch verfügbaren Arztbriefen mit strukturierten und somit leicht auswertbaren Informationen und weiteren elektronisch hinterlegten Daten wie beispielsweise Labordaten im Lauf der Zeit deutlich zu.

All diese Faktoren führen zu einem zunehmenden Informationsverlust je weiter die zu sammelnden Daten in der Vergangenheit liegen, sodass bei den Patienten mit einer Erstdiagnose vor über 15 Jahren kaum Informationen vorliegen und somit diese Fälle sowohl die Zahlen zur Erhebung der Krankheitsaktivitätsindices als auch zum Therapieverlauf verfälschen, da einerseits die relevanten Informationen fehlen, andererseits die Therapie nach völlig anderen Prinzipien, mit Schwerpunkt auf einer symptomatischen Behandlung und erst später Einleitung einer verlaufsmodifizierenden Therapie, erfolgte [224]. Dies betrifft circa 20% des hier untersuchten Patientenkollektivs, da bei 63 Patienten (19,7%) die Erstdiagnose vor 2000, bei 32 Patienten (10%) die Erstdiagnose sogar vor 1990 erfolgte.

Dennoch findet sich auch in den neueren Daten deutliches Verbesserungspotential bezüglich der Verlaufsdokumentation, insbesondere hinsichtlich der Krankheitsaktivitätsindices, welche weiterhin nur sporadisch oder unvollständig erhoben werden. Um eine lückenlose Datendokumentation und somit verbesserte Aussagekraft zu ermöglichen, sollte gewährleistet werden, dass sich die Patienten – auch in Phasen der Remission – in regelmäßigen Abständen vorstellen und beispielsweise ein standardisierter Anamnese- und Untersuchungsablauf erarbeitet wird, innerhalb dessen neben der Erhebung des Krankheitsaktivitätsindexes auch weitere wichtige Informationen wie Therapie-Nebenwirkungen, neue Komorbiditäten und die Lebensqualität abgefragt werden sollten. Zur möglichst zeiteffizienten Datenerhebung ist gegebenenfalls die Verwendung eines einfacher und schneller zu erhebenden Krankheitsaktivitätsindexes als des DAS-28 sowie der Einsatz von Patientenfragebögen, welche selbstständig ausgefüllt werden können, zu erwägen. Daneben bieten telemedizinische Möglichkeiten, beispielsweise Apps, viele interessante Wege zur engeren

5. Diskussion

Patientenanbindung und vereinfachten und stringenteren Datenerhebung, wobei insbesondere Fehlerpotential und Datenschutz wichtige Problemfelder sind, welche in Zukunft weiter beleuchtet werden müssen bevor eine sinnvolle Implementierung stattfinden kann.

5.1.3 Verminderte Repräsentativität des neu etablierten RA-Registers

Neben der Lückenhaftigkeit der Daten ist ein weiterer wichtiger Nachteil des hier etablierten Registers, dass das hier untersuchte Kollektiv nicht als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung anzusehen ist und man von Verzerrungseffekten durch eine Patientenselektion des untersuchten Kollektivs ausgehen muss: Einerseits erscheint es wahrscheinlich, dass vor allem Patienten mit einem komplexen und schweren Krankheitsverlauf an einer spezialisierten, universitätsmedizinischen rheumatologischen Ambulanz statt bei einem ambulanten Rheumatologen angebunden sind, andererseits stellen sich diejenigen Patienten, die besonders schwer betroffen sind, häufiger vor als nur leicht betroffene Patienten, sodass zu diesen Patienten mehr Daten generiert werden. Zusätzlich ist denkbar, dass bei solchen Patienten beispielsweise zur Rechtfertigung einer off-label-Therapie häufiger der DAS-28 bestimmt wird.

Somit ist eine Ausweitung des Registers auf ambulante tätige Rheumatologen wünschenswert, um die Aussagekräftigkeit des Registers zu erhöhen. Auch hier könnten telemedizinische Möglichkeiten die Datenerhebung insbesondere für die ambulant tätigen Rheumatologen deutlich erleichtern und eine Teilnahme attraktiver gestalten. Als Beispiel für Vorreiter in der Entwicklung telemedizinischer Möglichkeiten sei hier das ADAPTERA/Rheuma-VOR-Projekt mit der Rheuma-VOR-Screening-App genannt [252].

5.1.4 Wichtige Problemfelder im Bereich der Dateneingabe

Neben der Identifikation der bereits diskutierten Probleme im Bereich der Dokumentation und Patientenselektion war eine wichtige Aufgabe dieser Dissertation die korrekte Datenerfassung und -verarbeitung zu prüfen. Somit dienen die retrospektiv erhobenen Daten nicht nur als Grundstock für eine erste Auswertung, sondern auch um die Datenbankfunktionen zu prüfen und zu optimieren. Dies ist insbesondere deswegen wichtig, da das verwendete Programm zunächst zur Erfassung anderer Krankheitsbilder entwickelt wurde [253] und nun in Hinblick auf chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen mit der RA als erste Erkrankungsentität dieser Gruppe schrittweise erweitert und optimiert wird.

Neben der Art der Diagnosesicherung fand sich in den Bereichen der Krankheitsaktivitätsindices, der Eingabe der spezifischen rheumatologischen Therapie, der begleitenden medikamentösen Therapie und der Dokumentation der Komorbiditäten Verbesserungspotential, welches im Folgenden aufgezeigt werden soll.

5. Diskussion

5.1.4.1 Erstmanifestation, Diagnosesicherung und serologische Parameter

Die Eingabemaske des Registers erlaubt nur die Angabe des Zeitpunkts des Erstverdachts und der Erstdiagnose der betreffenden rheumatologischen Erkrankung. Da für die RA aber der Zeitpunkt der ersten Symptome, also die Erstmanifestation, von besonderem Interesse sind, wurde das Feld „Erstverdacht“ für die Angabe der Erstmanifestation zweckentfremdet. Im weiteren Verlauf sollte die Eingabemaske entsprechend angepasst werden, um Missverständnissen vorzubeugen.

Im Register ist es möglich, die Art der Diagnosesicherung anzugeben, die Auswahlmöglichkeiten beschränken sich allerdings auf „Histologie“ und „Serologie“, was der Tatsache geschuldet ist, dass die bisher erfassten Erkrankungen, insbesondere Vaskulitiden, vor allem anhand dieser Kriterien diagnostiziert werden. Die RA wird hingegen vor allem klinisch diagnostiziert, von Interesse ist hingegen ob eine seropositive oder seronegative RA vorliegt. Derzeit erfolgt die Erfassung, indem das Diagnosesicherungsfeld entweder frei bleibt (die Patienten werden als seronegativ ausgewertet) oder „Serologie“ ausgewählt ist. Dies ist in verschiedener Hinsicht problematisch: Einerseits lagen bei einigen Patienten keine Angaben zur Serologie vor, da es keine Möglichkeit gab, zu kennzeichnen, dass bei diesen die Serologie unbekannt war, wurden sie (falsch) als seronegative Patienten ausgewertet. Man muss also im Rahmen dieser Auswertung von einer Unterschätzung der Größe des seropositiven und einer Überschätzung des seronegativen Kollektivs ausgehen. Andererseits sind serologische Parameter, insbesondere RF- und ACPA-Positivität – in Hinblick auf weitere chronische Arthritiden aber auch beispielsweise HLA-B27 – von Interesse. ACPA und RF stehen automatisch über die Erfassung des gesamten Labors der Patienten zur Auswertung zur Verfügung, für die Bestimmung von HLA-B27 muss hingegen eine gesonderte Einwilligung der Patienten erfolgen, da dies anhand einer genetischen Analyse bestimmt wird.

Daneben gibt es eine kleine Gruppe von Patienten, die an mehreren Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises leiden, beispielsweise an einer Vaskulitis und sekundär an einer RA. In diesem Fall ist es nur für die primäre Entität möglich, Erstdiagnose und Erstverdacht sowie die Art der Diagnosesicherung anzugeben. Wird hierbei „Histologie“ als Art der Diagnosesicherung ausgewählt, wie beispielsweise bei Vaskulitiden oft der Fall, werden die Patienten dieses Kollektivs als Patienten mit unbekannter Serologie ausgewertet. Insgesamt ist die Auswertung für diese Patientenuntergruppe kritisch zu sehen, da eine Differenzierung welche der Erkrankungen beispielsweise Therapieentscheidungen oder Krankheitsaktivität und -symptome entscheidend beeinflusst im Rahmen der statistischen Auswertung als sehr schwierig bis unmöglich anzusehen ist und gegebenenfalls eine gesonderte Auswertung dieser Patienten anzustreben ist.

5.1.4.2 DAS-28-Eingabe

Wie bereits in 5.1.2 und 5.1.3 angesprochenen, fehlt die Dokumentation des DAS-28 häufig. Ebenso häufig findet sich allerdings eine unvollständige Dokumentation der Einzelkomponenten des DAS-28,

5. Diskussion

sodass aufgrund eines einzelnen fehlenden Parameters eine Errechnung nicht möglich ist. Daher sollte diskutiert werden, in der Datenbank besagte Einzelkomponenten, also Anzahl der geschwollenen und Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke, subjektive Einschätzung des Patienten zur Krankheitsaktivität und BSG oder CRP, jeweils gesondert zu erfassen und – sofern die Daten vollständig und somit eine Errechnung möglich ist – den DAS-28 automatisiert errechnen zu lassen. Dies hätte einerseits den Vorteil, dass auch bei Fehlen einzelner Parameter die übrigen zur getrennten Auswertung zur Verfügung stehen würden, wie es zum Teil in anderen RA-Registern gehandhabt wird [1]. Andererseits hätte die automatisierte Errechnung den wichtigen Vorteil, dass hiermit die manuelle Errechnung des DAS-28 als mögliche Fehlerquelle wegfallen würde. Diese kann aufgrund der komplexen Formel sowie der Verwendung unterschiedlicher Einheiten für das CRP und für die visuelle Analogskala sowie die mögliche Verwendung der BSG statt des CRPs in den verfügbaren Rechnern durchaus stark fehlerbehaftet sein. Daneben kann hierdurch, sollte in Zukunft zur Steigerung der Akzeptanz und somit Häufigkeit der klinischen Erhebung eines Krankheitsaktivitätsindex die Umstellung auf einen anderen Index, beispielsweise den SDAI oder CDAI erfolgen, dieser bei Vorliegen der einzelnen Parameter eventuell rückwirkend errechnet werden.

5.1.4.3 Erfassung der spezifischen rheumatologischen Therapie

Die Eingabe und Analyse der oft hochkomplexen rheumaspezifischen Therapie bedarf ebenso weiterer Verbesserungen, einerseits sollte die Eingabe von Sulfasalazin und der einzelnen Wirkstoffe der TNF- α -Blocker ergänzend möglich gemacht werden, daneben sollte eine differenziertere Eingabe von Einnahmeintervallen möglich werden, da Medikamente wie Rituximab beispielsweise nur halbjährlich oder seltener gegeben werden und zuletzt sollte für Glukokortikoide die Möglichkeit bestehen, Reduktionsschemata anzugeben. Derzeit müssen diese jeweils als Medikamentenabbruch und -Neubeginn, also als Therapieänderung dokumentiert werden, sodass eine automatische Auswertung der Therapieänderungen derzeit deutlich verfälscht wird und eine Berichtigung wie in dieser Arbeit geschehen mit hohem Zeitaufwand verbunden ist.

5.1.4.4 Eingabe der Begleitmedikation

Auch in der medikamentösen Begleittherapie ist eine genauere Erfassung der Einnahmeintervalle, beispielsweise wöchentlich oder monatlich sowie die Möglichkeit der Angabe von Bedarfsmedikation, eventuell auch mit der ungefähren Häufigkeit der Einnahme, wünschenswert. Hierdurch würde eine genauere Erfassung von zwei Medikamentengruppen, welche für RA-Patienten von besonderer Bedeutung sind, möglich werden: Zum einen betrifft dies die Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonaten und Colecalciferol, da die RA selbst als auch die häufig durchgeführte Glukokortikoidtherapie zu einem erhöhten Osteoporose-Risiko führt und eine stringente Behandlung

5. Diskussion

wichtig zum Erhalt der Lebensqualität ist. Hierbei ist anzumerken, dass die Einnahme von Denosumab leider derzeit überhaupt nicht erfasst werden kann.

Zum anderen könnte dadurch die bedarfsweise Einnahme von Schmerzmittel, also eine symptomatische Therapie mit NSAR, Coxiben und Opioiden besser charakterisiert werden, welche Hinweise auf eine unzureichende verlaufsmodifizierende Therapie bieten könnte. Allerdings ist selbst bei Anpassung der Datenerfassung in diesem Bereich mit deutlichen Dokumentationslücken zu rechnen, da diese Medikamente teilweise freiverkäuflich sind und somit die Einnahme häufig von den Patienten nicht angegeben wird sowie Einnahmehäufigkeit und -Dosierung bei Bedarfsmedikation immer nur Schätzwerte, die im Rahmen des Krankheitsverlaufs starken Schwankungen unterworfen sind, sein können.

5.1.4.5 Erfassung und Abfrage der Komorbiditäten

Die Erfassung der Nebendiagnosen erfolgt gemäß dem ICD-10-System und ist somit genau, umfassend und gut vergleichbar mit anderen Registern. Allerdings war im Rahmen dieser hochdifferenzierten Erfassung die Abfrage und Auswertung bezüglich grober Kategorien der Nebendiagnosen, beispielsweise maligner Neoplasien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen etc. bisher deutlich erschwert, da man für jeden dieser Bereiche sämtliche passende ICD-10-Diagnosen einzeln eingeben musste. Stattdessen erschien bereits bei der Eingabe eine Einteilung in vordefinierte Kategorien sinnvoll, welche dann als Item wieder abgefragt werden, aber in denen die genauen ICD-10-Diagnosen aufgeschlüsselt dargestellt werden könnten. Mit dem Komorbiditätenindex *Rheumatic Disease Comorbidity Index* (RDCI) [60, 254] als Basis wurde ein Vorschlag für mögliche Kategorien erarbeitet, welche zur besseren Übersicht in untenstehender Tabelle (Nr. 21) zu sehen ist. Dieser bietet den Vorteil, sowohl den Index errechnen zu können als auch ein möglichst umfassendes Bild zu den Komorbiditäten mit der Möglichkeit des Vergleichs mit anderen Registern zu erhalten.

Bei Abschluss dieser Arbeit wurde erfreulicherweise bereits eine Kategorisierung der Diagnosen eingeführt, sodass in Zukunft bei Datenbankabfragen jeweils übergeordnete ICD-Gruppen erfasst werden ähnlich des hier erarbeiteten Vorschlags.

Grundsätzlich ist in jedem Falle eine gewissenhafte und korrekte Anamnese und Dokumentation der Nebenerkrankungen seitens der klinisch behandelnden Kollegen vonnöten, um hier verwertbare Daten zu generieren.

Kategorie	Wichtige Erkrankungen mit korrespondierenden ICD-10-Codes
Myokardinfarkt*	Myokardinfarkt (I21-I22), instabile Angina pectoris (I20.0), Alter Myokardinfarkt (I25.2)
Koronare Herzkrankheit	Koronare Herzkrankheit (I25)
Sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen*	Herzinsuffizienz (I50, I51, I11), Chronische rheumatische Herzklappen Erkrankungen (I05-I06, I08), hypertensive Herzkrankheit (I11), Hypertensive

5. Diskussion

	Herz- und Nierenkrankheit (I13), Angina pectoris (I20.1-I20.9), atherosklerotische Herzkrankheit (I25.1), Nicht-rheumatische Erkrankungen der Herzklappen (I34-I37), Kardiomyopathien (I42-I43), Erregungsleitungsstörungen des Herzens (I44-I45), Arrhythmien (I47-I49)
Schlaganfall*	Intrakranielle Blutungen (I60-I62), Hirninfarkt (I63), Schlaganfall, nicht näher bezeichnet (I64, I97.811, I97.821), transiente ischämische Attacke (G45)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Rauchen (F17), Übergewicht (E66), arterielle Hypertonie (I10, I15), Immobilität (R26.3, R26.8), Gestörte Glukosetoleranz (R73), Diabetes mellitus (I10-14), Dyslipidämie (E78)
Arterielle Hypertonie*	Arterielle Hypertonie I10, I15
Pulmonal*	Asthma bronchiale (J45-J46), COPD (J44), Interstitielle Lungenerkrankungen (J84), Bronchitis (J40-J42), Emphysem (J43), Bronchiektasien (J47), Lungenkrankheiten durch exogene Substanzen (J60-70), Lungenmanifestation der RA (M05.10)
Weitere pulmonale Erkrankungen	Pulmonale Infektionen (J09-J18, J20-22), Tuberkulose (A15-18)
Gastrointestinal*	GI-Blutungen (K92.0-K92.2), Gastritis und Duodenitis (K29), gastrointestinales Ulkus (K25-K28), Gastroparese (K31.84), Dyspepsie (K30), sonstige Krankheiten des Magens und Duodenums (K31.88, K31.9)
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	M. Crohn (K50), Colitis ulcerosa (K51), sonstige nicht-infektiöse Gastroenteritis und Kolitis (K52)
Hämato-onkologisch	Anämie (D50-D63, D46.1-D46.5), Lymphome (C81-86, C90)
Hepatologisch	Transaminasenerhöhung (R74.0), Hepatitiden (K72.0, K73, B17-B19, K75), Leberzirrhose und -fibrose (K74), Alkoholische Leberkrankheit (K70)
Nephrologisch	Niereninsuffizienz (N17-N19), Glomeruläre Erkrankungen (N00-N08), tubulointerstitielle Nierenerkrankungen (N10-N16)
Endokrinologisch	Glukosetoleranzstörung (R73), Diabetes mellitus (I10-14), Schilddrüsenfunktionsstörungen (E00-E07)
Degenerative Gelenkerkrankungen	Arthrose (M15-M19)
Frakturen der Wirbelsäule, der Hüfte und des Beins *	Frakturen eines oder mehrere Halswirbelkörper (S12.0-S12.07, S12.09), Frakturen eines oder mehrere Brustwirbelkörper (S22.0-S22.1), Frakturen der Lendenwirbelsäule oder des Beckens (S32), Frakturen der Wirbelsäule ohne nähere Bezeichnung der Höhe (T08), Frakturen des Femurs (S72), Frakturen des Unterschenkels inklusive Sprunggelenk (S82), Frakturen der unteren Extremität, Höhe nicht näher bezeichnet (T12), Stressfrakturen an Wirbelsäule, Hüfte oder Bein (M84.35, M84.36, M84.38), Pathologische Frakturen an Wirbelsäule, Hüfte oder Bein (M84.45, M84.46, M84.48), Pathologische osteoporotische Frakturen an Wirbelsäule, Hüfte oder Bein (M80.05, M80.06, M80.08, M80.15, M80.16, M80.18, M80.25, M80.26, M80.28, M80.35, M80.36, M80.38, M80.45, M80.46, M80.48, M80.55, M80.56, M80.58, M80.85, M80.86, M80.88, M80.95, M80.96, M80.98), Frakturen mit Beteiligung mehrere Regionen (T2.0, T02.1, T02.3, T02.5-T02.9)
Depression*	Affektive Störungen (F32-F33, F34.1)
Diabetes mellitus*	E10-14
Maligne Neoplasien*	Alle (C00-C97), Blase (C67), Knochen (C40-41), Hirn (C69-72), Brust (C50), Dick- & Enddarm (C18-20), Endokrin (C73-75), Ösophagus (C15), Gallenblase & -wege (C23-24), Hals-Nasen-Ohren (C00-C14, C30-C32), M. Hodgkin (C81), Nieren (C64-65), Leukämie (C91-95), Leber (C22), Lunge (C34), Lymphome (C81-86, C90), Melanome (C43), Non-Hodgkin-Lymphome (C82-86, C90), Ovar (C56), Pankreas (C25), Prostata (C61), Haut exkl. Melanome (C44), Weichteilgewebe (C45-49), Magen (C16), Hoden (C62), Uterus (C53-44), Vagina (C51-52)

Tabelle 22: Vorschlag für die Kategorisierung von Komorbiditäten mit korrespondierenden ICD-10-Codes. Mit Stern markierte Kategorien entsprechen den Kategorien des RDCI [60, 254]

5. Diskussion

5.3 Behandlungsrealität/Literaturvergleich

5.3.1 Patientenkollektiv

Das hier untersuchte Patientenkollektiv besteht aus Patienten, die zwischen 2005 und 2015 wenigstens einmal stationär oder ambulant in der rheumatologischen Abteilung der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung waren, bei denen die Diagnose RA im SAP-System dokumentiert ist und der Zeitpunkt der Erstdiagnose bekannt ist. Patienten, die in einer anderen Klinik der Universitätsmedizin oder bei ambulanten Rheumatologen in Behandlung waren, werden nicht berücksichtigt. Die Daten der Patienten, deren Erstdiagnosedatum nicht vorliegt, werden zwar im Register erfasst, in die hier vorliegende Auswertung allerdings nicht mit einbezogen.

Aufgrund dieser Patientenselektion ist das hier untersuchte Kollektiv nicht als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung anzusehen und eine regionale Ausweitung des Registers auf Patienten, die bei ambulant tätigen Rheumatologen in Behandlung sind, zum besseren Vergleich mit anderen Registern anzustreben.

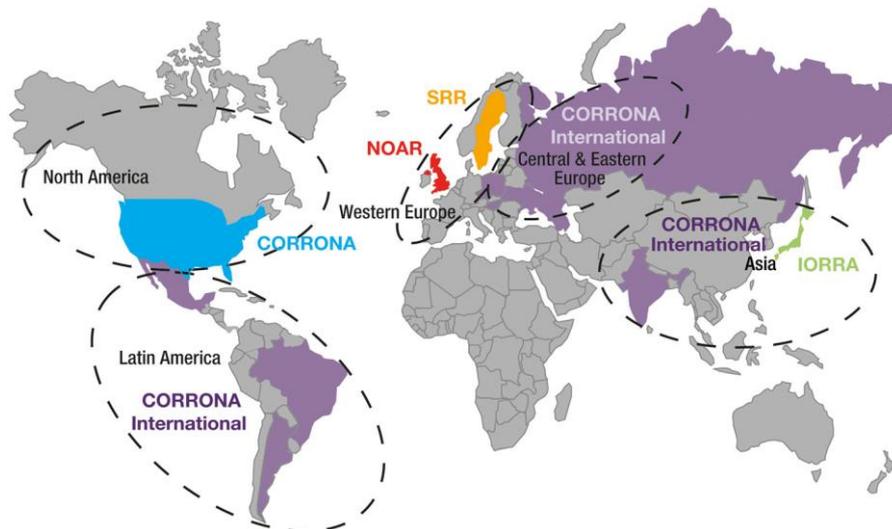


Abbildung 47: Geografische Verteilung der 5 Register [1]

Die hier generierten Zahlen werden mit den kumulierten Daten von 5 Registern aus verschiedenen Teilen der Welt (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America* = CORRONA, USA; *Swedish Rheumatology Quality of Care Register* = SRR, Schweden; *Norfolk Arthritis Register* = NOAR, Großbritannien; *CORRONA International*, Osteuropa, Lateinamerika und Indien und *Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis* = IORRA, Japan), welche 2016 im Rahmen einer Studie zu Sicherheitsaspekten zusammengetragen wurden [1], sowie einer durch die Arbeitsgemeinschaft der Regionalen Kooperativen Rheumazentren erfolgten deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 verglichen. In sämtlichen Fällen sind die zum Vergleich herangezogenen Daten als repräsentativ für die RA-Patienten der jeweiligen Allgemeinbevölkerung, die in spezialisierter rheumatologischer Behandlung sind, anzusehen, ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum hier untersuchten Register.

5. Diskussion

Zusätzlich soll ein Vergleich mit dem aus der ADAPThERA-Studie (risikoADAPtierte Rheuma-THERapie-Studie) hervorgegangenen Kollektiv Rheuma-VOR (Netzwerk für die „Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation“) erfolgen. Dieses Kollektiv ist nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung oder den allgemeinen Krankheitsverlauf der RA, da hier eine Spezialisierung auf eine besonders frühe Erkennung und Behandlung der RA erfolgte, um die Umsetzung und langfristigen Vorteile der frühen Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei RA innerhalb von 60 Tagen nach Symptombeginn in Rheinlandpfalz zu fördern und zu untersuchen [219]. Hierbei bietet sich das neu etablierte Register der Universitätsmedizin Mainz auch aufgrund der räumlichen Nähe der untersuchten Kollektive als exzellentes Vergleichskollektiv an, welches langfristige Längsschnittdaten von Patienten generieren wird, bei denen eine Erstvorstellung und Behandlungsbeginn innerhalb des *window of opportunity* häufig nicht möglich war. Die neuen Erkenntnisse bezüglich des Krankheitsverlaufs und -aktivität, des Medikamenteneinsatzes, Arbeitsfähigkeit, Morbidität und Mortalität sowie Lebensqualität bei einer frühen Therapieeinleitung des Rheuma-VOR-Kollektivs können somit im Vergleich mit dem hier untersuchten Kollektiv untermauert werden.

Ein Vergleich mit dem Biologika-Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) und dem Früharthritis-Register CAPEA (*Course And Prognosis of Early Arthritis*) erfolgt hingegen nicht. Bei ersterem muss aufgrund der Bedingung, dass nur Patienten mit einer nicht ausreichend erfolgreichen DMARD-Therapie eingeschlossen werden, von einem schwerer betroffenen Patientenkollektiv mit somit verminderter Vergleichbarkeit ausgegangen werden [255]. Ebenso bietet CAPEA als Früharthritis-Kollektiv ähnlich wie ADAPThERA/Rheuma-VOR eine verminderte Vergleichbarkeit, da nur Patienten eingeschlossen werden, deren Erstdiagnose in den letzten 6 Monaten erfolgte, ohne jedoch den Mehrwert von ADAPThERA/Rheuma-VOR zu bieten, dass innerhalb des *windows of opportunity* die Therapieeinleitung erfolgte [256-258].

Die Beobachtungsdauer des hier untersuchten Kollektivs liegt im Mittel bei 7 Jahren und stimmt damit mit Ausnahme von CORRONA international und dem ADAPThERA/Rheuma-VOR-Kollektiv, welche erst vor kurzem etabliert wurden, weitgehend mit der Beobachtungsdauer der internationalen Register überein. Derzeit ist die formal lange Beobachtungsdauer im vorliegenden Register einerseits aufgrund der retrospektiven, sehr lückenhaften Datenerhebung, andererseits aufgrund der anderen Patientenversorgung in der Vergangenheit mit einer späten Diagnosestellung, zurückhaltenden Therapieeinleitung und geringeren Verfügbarkeit wirksamer und verträglicher Medikamente nicht unbedingt von Vorteil.

5. Diskussion

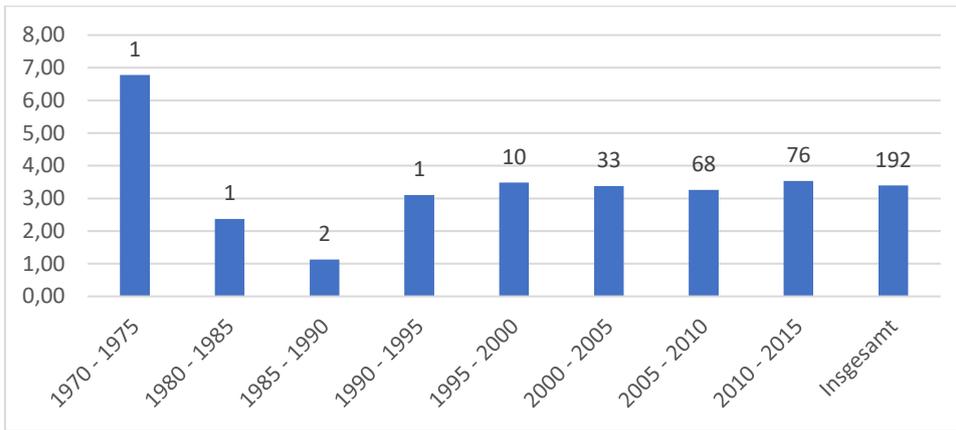


Abbildung 48: Mittelwerte der DAS-28 nach Erstdiagnosezeitpunkt, über den Balken Anzahl der DAS-28, die in die Berechnung einfließen. Es können mehrere DAS-28 pro Patient einfließen. Da auch der erste und letzte DAS-28 einfließen, die unabhängig vom Abfragezeitraum sind, liegen auch für Patienten mit einer Erstdiagnose in der tiefen Vergangenheit, DAS-28 vor.

5.3.2 Serologie, Geschlechts- und Altersverteilung

Gegenüber den anderen Kollektiven, in denen 72-83% der Patienten seropositiv sind, zeigt sich mit 66,3% im vorliegenden Kollektiv ein geringeres Überwiegen dieser [1]. Da bei einigen Patienten die Serologie nicht dokumentiert wurde und diese aufgrund der fehlenden Auswahlmöglichkeiten in der Eingabemaske des Registers als seronegativ erfasst wurden, muss von einer leichten Überschätzung des seronegativen Kollektivs ausgegangen werden. Daneben war bei 5,9% der Patienten „Histologie“ als Diagnosesicherung angegeben, diese wurden also als Patienten mit unbekannter Serologie ausgewertet. Rechnet man diese heraus, so wie in den anderen Registern geschehen, ergibt sich ein Anteil von 70% seropositiven Patienten, was man im Rahmen der beschriebenen Lückenhaftigkeit der Daten noch als gute Übereinstimmung betrachten kann. Allerdings ist zusätzlich anzumerken, dass in den 5 internationalen Registern nur RF-Seropositivität einfließt, während aufgrund der fehlenden Differenzierung in ACPA- und RF-Seropositivität in die Zahl des Mainzer Registers sowohl das Vorhandensein von ACPA als auch RF einfließt und somit die Zahl der RF-positiven Patienten überschätzt wird.

5. Diskussion

		CORRONA	SRR	NOAR	CORRONA International	IORRA	Gesamt	RA-Register Universitätsmedizin Mainz	
Patientenanzahl		24176	18527	1564	3867	10255	58389	320	
Mediane <i>Follow up</i> Zeit pro Patient in Jahren		2,5	3,8	7,2	0,7	6	3,45	7	
Männlich, %		24	29	30	15	18	24	26	
Weiblich, %		76	70	70	85	82	76	74	
								EV:	2015:
Altersverteilung bei Studien-Einschluss, %	<50	25	23	25	33	29	26	41	28
	50- <60	28	23	24	32	30	27	29	24
	60- <70	26	27	24	24	27	26	18	28
	>70	21	27	27	11	14	21	12	20
RA-Krankheitsdauer in Jahren, %	<5	43	70	55	39	49	53	42	
	5- <10	21	9	30	27	20	17	27	
	>10	36	21	15	34	31	30	31	
RF-Positivität, %	Seropositiv	72	72	84	77	79	74	66*	
	NA	47	3	16	10	5	22	6	

Tabelle 23: Patientencharakteristika der 5 internationalen Register [1] in Vergleich mit dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz. EV=Erstvorstellung; NA=nicht angegeben, *hier fließt die Seropositivität sowohl für RF als auch ACPA ein

Mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 48,5 Jahren für das Gesamtkollektiv stimmen die Ergebnisse des hier erfassten Kollektivs mit den extern erhobenen Daten, insbesondere auch der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014, überein. Ebenso übereinstimmend zeigte sich bei Differenzierung des Erkrankungsalters in seronegative und seropositive Patienten, dass erstere mit 51,9 Jahren bei Erstdiagnose etwas älter als letztere mit 46,7 Jahren sind [219].

	Deutschlandweite Kerndatenerhebung 2014			RA-Register Universitätsmedizin Mainz			ADAPThERA
	Seropositiv	Seronegativ	Gesamt	Seropositiv	Seronegativ	Gesamt	
Anzahl	5837	2247	8084	212	89	320	143
Prozentualer Anteil	72	28	100	66	28	100	100
Anteil Frauen (%)	76	72	75	78	65	74	69
Mittleres Alter, Jahre	62	63	62	57	61	58	56
Mittleres Erkrankungsalter, Jahre	48	53	49	47	52	49	55
Mittlere Krankheitsdauer, Jahre	13	10	12	10	9	9	2

Tabelle 24: Vergleich Patientencharakteristika der deutschen Kerndatenerhebung 2014 [219], ADAPThERA [259] und des RA-Registers der Universitätsmedizin Mainz, mittleres Alter des Mainzer Registers im Jahr 2015

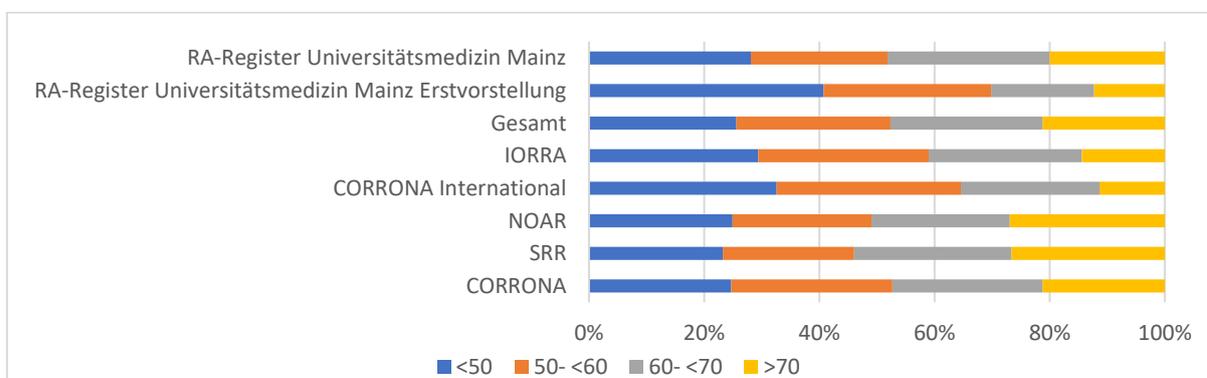


Abbildung 49: Altersverteilung der 5 internationalen Register (Gesamt umfasst diese 5 Register) [219] sowie des Registers der Universitätsmedizin Mainz

5. Diskussion

Vergleicht man das Alter bei Erstvorstellung in der Universitätsmedizin des hier untersuchten Kollektivs von 52,4 Jahren mit dem Alter der deutschlandweiten Erhebung 2014 von 62 Jahren oder dem Einschlussalter in den 5 Registern, so erscheint zunächst die Kohorte der Universitätsmedizin Mainz deutlich jünger zu sein. Allerdings ist zu bedenken, dass die Erstvorstellung und Erstdiagnose oft zeitlich eng beieinander liegen und somit das Alter bei Erstvorstellung weitgehend dem Alter bei Erstdiagnose entspricht. Somit ist es nicht verwunderlich, dass das Erstvorstellungsalter eher den Daten des ADAPTERA/Rheuma-VOR-Kollektivs entspricht, welches eine Kohorte mit nur kurzem Krankheitsverlauf ist. Dagegen eignet sich zum Vergleich mit den 5 Registern und der deutschlandweiten Erhebung ein willkürlich gewählter Zeitpunkt, in diesem Falle 2015, sodass eine homogene Verteilung der Krankheitsdauer unter den Patienten und somit auch eine gleichmäßigere Altersverteilung erreicht wird. Tatsächlich ist auch in diesem Falle das mittlere Alter mit 58,1 Jahren etwas jünger als das deutschlandweite mittlere Alter, von der Altersverteilung her entspricht es aber recht gut den Daten der 5 Register, wobei 28% der Patienten unter 50 Jahre, 23% zwischen 50 und 60 Jahren, 28% zwischen 60 und 70% und 20% über 70 Jahre alt sind [1, 219, 252]. Daher ist zu erwägen, ob im hier untersuchten Kollektiv ein höherer Anteil sehr junger Patienten im Unterkollektiv der Unter-50-Jährigen vorliegt, die den Mittelwert verzerren.

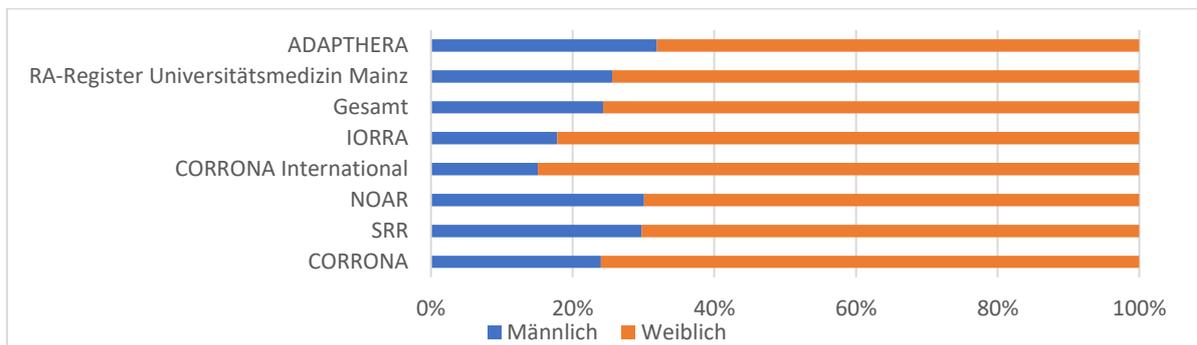


Abbildung 50: Geschlechtsverteilung im Vergleich der Register („Gesamt“ umfasst die 5 internationalen Register) [1, 259]

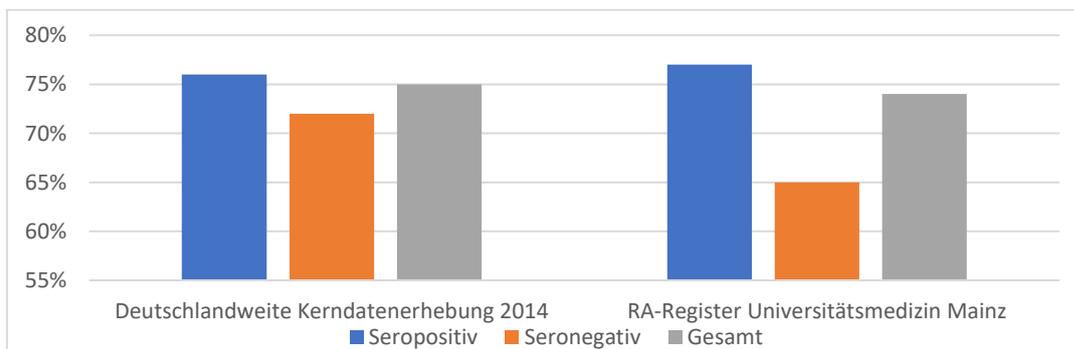


Abbildung 51: Frauenanteil deutschlandweit [219] und im RA-Register Mainz nach Serologie in Prozent

Auch das Überwiegen des Frauenanteils mit 74,4% im Gesamtkollektiv entspricht den in der Literatur vorliegenden Werten, ebenso wie die Beobachtung, dass dies mit 77,8% im seropositiven Kollektiv deutlicher ausgeprägt ist als mit 65,2% im seronegativen Kollektiv, wobei diese Diskrepanz im

5. Diskussion

Mainzer Register überraschenderweise deutlicher ausgeprägt ist als deutschlandweit. Aufgrund der Annahme, dass sich im hier untersuchten seronegativen Kollektiv fälschlicherweise einige seropositive Patienten befinden, wäre das Gegenteil, also ein geringerer Unterschied der Geschlechtsverteilung, einleuchtend [1, 219].

Im Vergleich haben Frauen mit 46 Jahren ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose als Männer mit 54 Jahren. Dies bestätigen die in der Literatur vorliegenden Werte [1, 219] und wird ähnlich wie das jüngere Erkrankungsalter bei Seropositiven vermutlich durch die Tatsache erklärt, dass sowohl Seropositivität als auch weibliches Geschlecht mit den einhergehenden hormonellen Unterschieden zum männlichen Geschlecht Risikofaktoren für die Entwicklung einer RA sind und sich gegenseitig begünstigen [84, 85, 104, 154] .

Mit Zunahme des Alters tritt ein weiterer, geschlechtsunabhängiger Risikofaktor hinzu, der zusätzlich durch Veränderungen des hormonellen Gleichgewichts die Unterschiede zwischen Männern und Frauen reduziert. Somit sollte ein Angleichen der Geschlechterverhältnisse mit zunehmendem Alter zu beobachten sein. Dies ist bei unserem Kollektiv nur andeutungsweise der Fall, der Männeranteil der Patienten unter 50 Jahren liegt bei 18% und steigt auf 35% bei den Patienten mit einem Alter zwischen 60 und 70, fällt dann allerdings wieder auf 25% bei den Über-70-Jährigen. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen – im Kollektiv der Über-70-Jährigen finden sich nur 8 Patienten – sind diese Daten allerdings sehr eingeschränkt verwertbar, decken sich aber dennoch mit den Beobachtungen in der Literatur, dass mit zunehmendem Alter die Diskrepanz der Geschlechtsverhältnisse abnimmt [154].

5.3.3 Dauer zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und Erstdiagnose

Laut den Therapieleitlinien von EULAR und ACR sollte gemäß des Konzepts des *window of opportunity* zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung möglichst wenig Zeit vergehen, innerhalb von 12 Wochen sollte erstmalig eine Remission erreicht werden, da das frühzeitige Erreichen dieser den weiteren Krankheitsverlauf maßgeblich günstig beeinflusst [251]. In Deutschland wird derzeit diese Vorgabe selten erfüllt, da aufgrund von Versorgungslücken mit sehr langen Terminwartezeiten bis zur erstmaligen Vorstellung bei einem ausgebildeten Rheumatologen oft bereits mehrere Monate vergehen und sich Erstdiagnose und Therapiebeginn somit deutlich verzögern [219, 260]. Weitere Gründe für eine verzögerte Diagnosestellung können sein, dass zunächst ein Selbstbehandlungsversuch durch die Patienten oder den Hausarzt erfolgt oder dass initial die Klassifikationskriterien der RA, die weitläufig auch zur Diagnosestellung genutzt werden, formal nicht erfüllt sind (obwohl dies einen Therapiebeginn eigentlich nicht verzögern sollte). Am vordringlichsten muss aber die verzögerte Terminvergabe bei spezialisierten Rheumatologen aufgrund deren Überlastung gewertet werden.

5. Diskussion

Daher ist die Zeitspanne von Erstmanifestation der Erkrankung bis zur Erstdiagnose, welche häufig die Voraussetzung für eine Therapieeinleitung mit einem DMARD ist, von besonderem Interesse. Bei 67 Patienten waren sowohl Erstmanifestation als auch Erstdiagnose dokumentiert, aufgrund der häufig weit zurückliegenden Erstdiagnose liegt diese Information also nur für einen begrenzten Teil der Patienten in auswertbarer Form vor.

Die mittlere Latenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose liegt bei 17 Monaten, der Median bei 8 Monaten, die längste Latenz sind 77 Monate, die kürzeste 1 Monat, jeweils 21% der Patienten erhält die Diagnose innerhalb von 3 Monaten oder 3-6 Monaten, 18% innerhalb von 6-12 Monaten und 39% nach über 12 Monaten. Insgesamt zeigt sich eine leichte Tendenz zu einer schnelleren Diagnosestellung mit einer mittleren Latenz von circa 33 Monaten in den Jahren 2005-2010 und 12 Monaten in den Jahren 2010-2015. Die jüngeren Daten entsprechen somit den deutschlandweiten Daten der regionalen kooperativen Rheumazentren von 2014 welche eine Latenz von 14 Monaten zwischen Beschwerdebeginn und Erstvorstellung beim Rheumatologen feststellten [219]. Im dänischen RA-Register DANBIO konnte im Studienzeitraum zwischen 2001 und 2011 ein ähnlicher, doch stärker ausgeprägter Trend festgestellt werden, dort liegt die Latenz im Durchschnitt bei 23 Monaten, 34% der Patienten erhalten die Diagnose im Durchschnitt innerhalb von 3 Monaten, mit einer Abnahme der Latenz von 29 Monaten 2001 auf 3-4 Monate 2011 [261].

Im ADAPTERA/Rheuma-Vor-Kollektiv liegt aufgrund des erklärten Ziels einer frühen Diagnosestellung und Therapieeinleitung hingegen die Latenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose deutlich niedriger als deutschlandweit, im Median bei 3 Monaten, 51% der Patienten werden innerhalb der ersten 3 Monate nach Beschwerdebeginn gesehen [259].

Insgesamt zeigt sich, dass bei weiblichen und/oder seropositiven Patienten die Latenz etwas kürzer ausfällt, ob dies aufgrund eines schwereren Verlaufs mit resultierend schnellerer Diagnosestellung, aufgrund einer erleichterten Diagnosestellung bei Seropositivität, aufgrund einer höheren Bereitschaft der weiblichen Bevölkerung ärztliche Hilfe anzufordern liegt oder nur Verzerrungseffekte einzelner Ausreißer aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen sind, bleibt Spekulation.

5.3.4 Dauer Erstdiagnose bis Ersttherapie

Auch die Latenz zwischen Erstdiagnose bis Ersttherapie ist anhand oben genannter Gründe von hohem Interesse, und auch hier sind die Daten aufgrund der weit in der Vergangenheit liegenden Erstdiagnosezeitpunktes unvollständig. Je weiter die Erstdiagnose in der Vergangenheit liegt, umso mehr Zeit vergeht bis eine Therapie begonnen wird. Oft liegt dies allerdings an fehlenden Daten, so entspricht bei Patienten, deren Erstdiagnose mehr als 15 Jahre in der Vergangenheit liegt der Zeitpunkt der ersten dokumentierten Therapie oft dem Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Universitätsmedizin, sodass davon auszugehen ist, dass diese Patienten durchaus bereits behandelt wurden, dies aber nicht in der Dokumentation der Universitätsmedizin Mainz Eingang fand. Dennoch

5. Diskussion

kann es sein, dass bei einigen dieser Patienten aufgrund der damals anderen Therapieansätze sowie der häufig deutlich nebenwirkungsreicheren verfügbaren DMARDs wie parenteralem Gold nur eine sehr zurückhaltende symptomatische und keine verlaufsmodifizierende Therapie durchgeführt wurde. Insgesamt zeigt sich jedoch auch in den aktuelleren Daten ab 2000 ein Abwärtstrend mit Reduktion der Latenz mit zunehmender Nähe zur Gegenwart von 38 Monaten im Jahr 2000 auf -3 Monate im Jahr 2015, also einem Therapiebeginn bereits 3 Monate vor Erstdiagnosestellung. Dieses Phänomen kann einerseits durch eine frühe Initialtherapie bereits durch den Hausarzt oder bei Therapiebeginn vor formalem Erfüllen der Diagnosekriterien entstehen, andererseits aber auch durch Therapie mit rheumaspezifischer Medikation im Rahmen eines anderen, primären Krankheitsbildes des rheumatischen Formenkreises, z.B. einem SLE oder einer Vaskulitis, wobei die RA nur als sekundäre Diagnose hinzutritt.

Insgesamt ist festzuhalten, dass sich ein Trend zu einem früheren Therapiebeginn zeigt, der auch in der übrigen Literatur, beispielsweise in einer englischen Publikation nachvollziehbar ist. Diese zeigt, dass 2010 58,5% der Patienten innerhalb von 3 Monaten und 75% innerhalb von 12 Monaten mit einem DMARD versorgt wurden, während 1995 dies bei nur 27,5% der Patienten innerhalb von 3 Monaten und bei nur 43% innerhalb von 12 Monaten der Fall war [262].

5.3.5 DAS-28

Der DAS-28 wurde 1993 als Vereinfachung des DAS entwickelt und wird derzeit regelhaft in klinischen Studien zur Objektivierung der Krankheitsaktivität und Messung des Therapieansprechens verwendet und allgemein als Gold-Standard angesehen [248, 263]. Insgesamt geht man allerdings von einer zu seltenen Erhebung des DAS-28 im klinischen Alltag aus: Selbstauskünfte ambulant behandelnder Rheumatologen haben ergeben, dass 44% der Rheumatologen nur bei jeder 4. Patientenvorstellung einen Gelenkstatus erheben, 13% erheben diesen niemals [264, 265]. In Übereinstimmung mit den 5 internationalen Registern, bei denen im Mittel bei 68% der Patienten eine DAS-28-Dokumentation vorliegt, zeigt das RA-Register der Universitätsmedizin Mainz eine zu seltene Dokumentation, nur bei 69% der Patienten wurde jemals ein DAS-28 erhoben.

Gründe hierfür können die komplexe Erhebung des DAS-28 sein, mit Notwendigkeit einer ausführlichen klinischen Untersuchung des Gelenkstatus sowie der Verfügbarkeit von Laborwerten, welche normalerweise erst zu einem späteren Zeitpunkt vorliegen, einer Befragung des Patienten und eines Taschenrechners oder EDV-Eingabegerätes um die komplexe Formel zu errechnen. Zusätzlich wird bei Patienten, die sich nur einmalig konsiliarisch vorstellen oder die keine Krankheitsaktivität zeigen, möglicherweise aus Gründen des Zeitmanagements kein DAS-28 erhoben. Daher sollte diskutiert werden, wie man die Erhebung des DAS-28 erleichtern könnte, zum Beispiel durch eine EDV-gestützte Eingabemaske oder ob der Einsatz anderer, weniger zeitaufwändiger Methoden, wie beispielsweise des SDAI oder CDAI oder ergänzend des RAPID3 (*routine assessment*

5. Diskussion

of patient index data 3), sinnvoll sind. Diese kommen ohne komplizierte Formeln mit der Notwendigkeit von Taschenrechnern, zum Teil sogar ohne laborchemische Ergebnisse oder Erhebung eines ausführlichen Gelenkstatus aus und zeigen eine gute Korrelation zum DAS-28 und der Krankheitsaktivität [264, 266]. Eine weitere Möglichkeit ist, die einzelnen Komponenten direkt im Register festzuhalten, welches dann automatisiert, sobald die Laborwerte vorliegen, den DAS-28 errechnen könnte und zur Weiterverwendung beispielsweise in Arztbriefen zur Verfügung stellen könnte.

Daneben sollte die Implementierung weiterer Patientenfragebögen wie beispielsweise des *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) [267] und des *Patient Health Questionnaire 9* (PHQ-9) [268] erwogen werden. Diese sind weitverbreitet in klinischen Studien und erschließen wertvolle zusätzliche Informationen bezüglich der Lebensqualität und des Funktionsniveaus der Patienten, welche sowohl wissenschaftlich als auch im klinischen Management von Nutzen sein können, zum Beispiel durch das frühe Erkennen von Depressionen, welche im Rahmen schwerer Erkrankungen wie der RA gehäuft auftreten und den Krankheitsverlauf der RA aggravieren können [60, 214].

	Deutschlandweite Kerndatenerhebung 2014			RA-Register Universitätsmedizin Mainz			
	Seropositiv	Seronegativ	Gesamt	Seropositiv	Seronegativ	Gesamt	
Anzahl	5837	2247	8084	212	89	320	
DAS28, Mittelwert	3,2	3	3,2	3,24	3,16	3,23	
DAS28, %	<2,6	34,5	40,3	35,9	40,7	36,9	39,9
	2,6–3,2	19,4	18,3	19,2	14,5	14,8	14,5
	3,2–5,1	37,7	35,4	37,1	31,4	39,3	33,0
	>5,1	8,4	6	7,8	13,4	9,0	12,6

Tabelle 25: Mittelwert des DAS-28 und Verteilung des DAS-28 in der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 [219] und dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz

Insgesamt zeigt sich, dass mit einem mittleren DAS-28 von 3,23 über den gesamten Beobachtungszeitraum die Krankheitsaktivität im hier untersuchten Gesamtkollektiv der der 2014 deutschlandweit erhobenen Daten mit einem DAS-28 von 3,2 entspricht [219].

Die Daten stimmen darin überein, dass seropositive mit 3,24 (deutschlandweit 3,2) einen marginal höheren DAS-28 als seronegative Patienten mit einem DAS-28 von 3,16 (Deutschland: 3,0) haben. Dass der Unterschied im hier untersuchten Kollektiv geringer ausfällt, kann damit erklärt werden, dass einige seropositive Patienten, bei denen diese Angabe fehlte, fälschlicherweise als seronegative Patienten geführt werden. Ähnlich wie bei der Altersverteilung trifft auch hier zu, dass weibliche und seropositive Patienten im Mittel einen höheren DAS-28 haben als andere Patienten und auch bei Behandlung nur eine mittlere Krankheitsaktivität statt Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erreichen [219]. Trotz der der gut übereinstimmenden Mittelwerte des DAS-28 ist der Anteil der Patienten in Remission mit 39,9% versus 35,9% etwas höher, allerdings mit 12,6% versus 7,8% ebenso der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität. Dies kann einerseits Patienten umfassen, bei denen nur einmalig vor Therapiebeginn ein DAS-28 erhoben wurde, wird aber

5. Diskussion

wahrscheinlich durch die andere Patientenselektion mit mehr Patienten mit einem schweren und komplexen Krankheitsverlauf in einer spezialisierten, universitätsmedizinischen rheumatologischen Ambulanz erklärt [219].

		CORRONA	SRR	NOAR	CORRONA International	IORRA	Gesamt	RA-Register Universitätsmedizin Mainz
Patientenanzahl		24176	18527	1564	3867	10255	58389	320
DAS-28, %	<3,2	42	24	25	32	30	33	54
	3,2- <5,1	39	39	50	41	53	42	33
	>5,1	19	37	25	28	18	25	12
	Nicht angegeben	57	13	57	20	11	32	31

Tabelle 26: Verteilung des DAS-28 in den 5 internationalen Registern (Gesamt umfasst alle 5 internationalen Register) [1] und dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz

Der Vergleich mit den Daten der 5 anderen, internationalen Register ergibt, dass im untersuchten Kollektiv insgesamt eine bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht wird als in den anderen Registern.: 54,4 % zeigen eine niedrige (<3,2), 33% eine mittlere (3,2-<5,1) und nur 12,6% eine hohe Krankheitsaktivität (>5,1). In den internationalen Registern ist hingegen insbesondere der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität mit 17,5 bis 36,8% deutlich höher, die Bandbreite ist möglicherweise aufgrund von nationalen Unterschieden der Gesundheitsversorgung erklärt [1].

Von besonderem Interesse ist die Veränderung des DAS-28 im Krankheitsverlauf: Da der erste DAS-28 im Median erst 15 Monate nach Erstdiagnose erhoben wurde, führt ein Vergleich der Mittelwerte des ersten und letzten DAS-28, welche bei 3,92 und 3,27 liegen, zu einer Unterschätzung des Therapieansprechens im Kollektiv. Untersucht man stattdessen den zeitlichen Verlauf, fällt auf, dass der Mittelwert des zum Zeitpunkt 0, also der Erstdiagnose, erhobenen DAS-28 mit 4,42 deutlich höher als der erstmals erhobene DAS-28 liegt und dass es in den ersten 6 bis 12 Monate zu einem deutlichen Abfall der Mittelwerte auf 3,19 respektive 3,16 kommt, wonach die Werte weitgehend stabil bleiben, was konform mit den Beobachtungen der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 ist [219]. Einzelne Spitzen können darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit höherer Krankheitsaktivität engmaschiger überwacht werden und bei deutlich abnehmenden Fallzahlen – zuletzt fließen nur noch 23 DAS-28 in den Mittelwert ein – mehr Gewicht erhalten.

Zum Vergleich mit dem ADAPTERA/Rheuma-VOR-Kollektiv muss statt der Mittelwerte die relative Verteilung der Krankheitsaktivität gemäß DAS-28 herangezogen werden: Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind im RA-Register der Universitätsmedizin Mainz 16% der Patienten in Remission, 5% haben eine niedrige, 45% eine mittlere und 34% eine hohe Krankheitsaktivität, während nach 6 Monaten 59% der Patienten eine niedrige (40% Remission, 19% niedrige Krankheitsaktivität), 31% eine mittlere und 10% eine hohe Krankheitsaktivität zeigen. Diese Verhältnisse bleiben bei deutlich abnehmenden Patientenzahlen im weiteren Verlauf weitgehend stabil, sodass über den gesamten

5. Diskussion

Verlauf von im Mittel 7 Jahren hinweg 75% der Patienten jemals eine niedrige Krankheitsaktivität (16%) oder Remission erreichen (59%).

Wie aufgrund des *window of opportunity* Konzepts zu erwarten, fällt diese Bilanz im ADAPTERA/Rheuma-VOR-Kollektiv deutlich besser aus: Dort erreichen derzeit 75% der Patienten innerhalb von 6 Monaten eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität (67% und 8%) und über den gesamten Verlauf von 2 Jahren hinweg 91,6% der Patienten mindestens einmal eine Remission [259]. Diese Diskrepanz erscheint noch deutlicher, wenn man sich vor Augen führt, dass die Patienten im hier untersuchten Kollektiv bereits deutlich länger beobachtet und intensiver behandelt werden:

Zu jedem Zeitpunkt bekommen 32-56% der Patienten Glukokortikoide mit einer mittleren Glukokortikoid-Dosis von 6,7 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag. Die Biologika-Einnahme liegt initial bei 2%, steigt im 1. Jahr auf 14% und nach 5 Jahren auf über 20% an, zusätzlich erhalten initial 3%, im Verlauf bis zu 16% aller Patienten Kombinationstherapien. Es ist zusätzlich davon auszugehen, dass diese Daten die tatsächliche Lage sogar deutlich unterschätzen, da aufgrund der Abfrage ab Erstdiagnose, den zum Teil immensen Dokumentationslücken und der fehlenden Verfügbarkeit von Medikamenten wie Biologika in der tiefen Vergangenheit bei 18-39% der Patienten keinerlei Daten zur Therapie im Abfragezeitraum verfügbar sind. Im ADAPTERA/Rheuma-VOR-Kollektiv bekommen hingegen nur 9,8% der Patienten Biologika und obwohl nach einem Jahr weiterhin 60% der Patienten Glukokortikoide einnehmen, liegt die mittlere Glukokortikoid-Dosis bei 3mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag. 2 Jahre nach Erkrankungsbeginn reicht bei 77,8% der Patienten weiterhin eine Monotherapie mit einem csDMARD, bei 60% der Patienten mit MTX, aus, um die Remission oder niedrige Krankheitsaktivität zu erhalten, nur jeweils 9% bekommen eine Biologika- beziehungsweise eine Kombinationstherapie [259]. Die weitere Beobachtung der beiden Kollektive wird zeigen, ob sich dieser immens positive Trend fortsetzen wird.

		London		Mainz	
		2009-2010	2012-2014	2009-2010	2012-2014
Anzahl		304	520	155	233
Mediane Erkrankungsdauer (Jahre)		10	10	3	4
Any DMARD, n (%)		242 (80 %)	420 (87 %)	124 (80%)	180 (77%)
Kombinationstherapie, n (%)		65 (21 %)	199 (41 %)	25 (16%)	32 (14%)
Biologika-Therapie, n (%)		53 (17 %)	155 (32 %)	31 (20%)	46 (20%)
Glukokortikoide, n (%)		30 (10 %)	56 (12 %)	73 (47%)	98 (42%)
Mittlerer DAS-28		3.8	3.7	3,2	3,2
Mittlere BSG		26	19	24,4	20,4
DAS-28-Verteilung, n (%)	<2,6	NA	148 (28 %)	63 (39%)	99 (43%)
	2,6-3,2	NA	67 (13 %)	27 (17%)	35 (15%)
	3,2-5,1	NA	212 (41 %)	56 (34%)	71 (31%)
	>5,1	NA	93 (18 %)	17 (10%)	26 (11%)

Tabelle 27: Entwicklung des DAS-28, der BSG sowie der Therapie über die Zeit in Vergleich mit sequentiellen Beobachtungsstudien in London [269]

5. Diskussion

Im Vergleich mit aufeinander folgenden Beobachtungsstudien in London zeigen sich zwischen 2009 und 2014 keine deutlichen Veränderungen der Therapie, insbesondere keine weitere Zunahme des Einsatzes von Kombinationstherapien oder Biologika bei deutlich stärkerem Glukokortikoid-Einsatz und niedrigeren mittleren DAS-28-Werten gegenüber der Londoner Daten [269]. Es muss allerdings die reduzierte Vergleichbarkeit aufgrund des deutlichen Unterschieds der medianen Erkrankungsdauer beachtet werden.

5.3.6 Spezifische rheumatologische Therapie und andere therapeutische Maßnahmen

Neben dem Zeitpunkt des Therapiebeginns ist die spezifische rheumatologische Therapie entscheidend für den Krankheitsverlauf. Mit Einführung der Biologika zum Anfang des 21. Jahrhunderts kam es hier zu weitreichenden Änderungen und zahlreichen neuen Entwicklungen. Dennoch gilt, dass aufgrund der besser bekannten Nebenwirkungsprofile, guten Wirksamkeit und zuletzt auch Wirtschaftlichkeit, zunächst eine Therapie mit konventionellen DMARDs eingeleitet werden sollte. Zusätzlich besteht die Hoffnung, dass bei möglichst frühem Therapiebeginn eine anhaltende Remission mit nur sehr geringer Therapie oder sogar ohne Therapie im Verlauf erreicht werden kann [103, 251].

Im Folgenden soll allgemein auf die rheumaspezifische Medikation, den Biologika- sowie den Glukokortikoid-Einsatz im Vergleich mit der Literatur eingegangen werden, sowie die Problematik der Unterscheidung zwischen echter Therapielosigkeit der Patienten und Datenlücken, Unterschiede in der Behandlung aufgrund der Serologie und des Geschlechts und die gegenseitige Beeinflussung der Krankheitsaktivität und der Therapie beleuchtet werden.

5.3.6.1 Allgemeiner Überblick der rheumaspezifischen Therapie exklusive Biologika in Vergleich mit den 5 internationalen Registern

	CORRONA	SRR	NOAR	CORRONA International	IORRA	Gesamt	Deutschlandweite Kerndatenerhebung 2014	RA-Register UMM	RA-Register UMM 2014
Patientenzahl	24176	18527	1564	3867	10255	58389	8084	320	222
MTX	64,6%	71,5%	33,8%	69,4%	74,7%	68,1%	60%	54,7%	35%
Sonstige konventionelle DMARDs	30,1%	22,4%	24,2%	49,0%	46,2%	31,6%	18,4%	26,9%	22%
Biologika	38,1%	0,7%	1,0%	12,7%	12,8%	19,1%	27,3%	4,3%	23%
Glukokortikoide	29,8%	42,8%	17,4%	30,1%	61,0%	39,1%	48,3%	32,2%	49%

Tabelle 28: Behandlung bei Einschluss ins Register der 5 internationalen Register (Gesamt umfasst die 5 internationalen Register) [1] versus der aktuellen Therapie in der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 [219] und der Ersttherapie im RA-Register der Universitätsmedizin Mainz sowie der Therapie im RA-Register der Universitätsmedizin Mainz im Jahr 2014; UMM= Universitätsmedizin Mainz

Bei Studieneinschluss erhielten über die 5 internationalen Register gemittelt 68% der Patienten MTX, 32% andere konventionelle DMARDs und 39% Glukokortikoide, diese Zahlen sind für die meisten Register ähnlich [1] und entsprechen grob auch den Daten des hier untersuchten Kollektivs mit 55% MTX, 27% anderen konventionellen DMARDs und 32% Glukokortikoiden. Die etwas geringere Therapieversorgung des Mainzer Registers kann vor allem durch die lückenhafte Dokumentation

5. Diskussion

erklärt werden. Daneben ist zu bedenken, dass bei den anderen Registern die Therapie bei Einschluss in das Register, welcher zu einem *beliebigen* Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs erfolgt, erhoben wurde. Im vorliegenden Register wird hingegen die erste dokumentierte Therapie zum Vergleich herangezogen, welche wie bereits erläutert nicht der Ersttherapie entsprechen muss, aber dies häufig tut. Aufgrund der häufig notwendigen Therapieumstellung und -eskalation im Krankheitsverlauf ist die Vergleichbarkeit dieser Daten also herabgesetzt. In diesem Zusammenhang überrascht, dass MTX als das wichtigste Erst-Linien-DMARD bei Ersttherapie im Mainzer Kollektiv seltener als in den 5 Registern verordnet wird. Eine Erklärung bietet die Patientenselektion in diesem Register, mit möglicherweise schwereren Fällen und konsekutiver frühzeitiger Therapieeskalation oder mehr Komorbiditäten, welche als Kontraindikationen zur selteneren Verordnung von MTX führen. Dies sollte in weiteren Studien näher untersucht werden. Daneben ist erneut die große Lückenhaftigkeit der Daten ein Erklärungsansatz.

5.3.6.2 Biologika-Einsatz

Im Biologika-Einsatz zeigt sich hingegen mit einer Bandbreite von 0,7% bis 38% in den 5 internationalen Registern starke Unterschiede [1]. Im Register der Universitätsmedizin Mainz liegt der Biologika-Einsatz in der Ersttherapie bei 4,3% und steigert sich innerhalb von 2 Jahren auf 14%, innerhalb von 10 Jahren auf 23%. Dies entspricht weitgehend den deutschlandweiten Daten von 2014, welche ergaben, dass im ersten Krankheitsjahr 60% der Patienten MTX, 7% Leflunomid und 3% Biologika sowie 61% Glukokortikoide bekommen, während über das gesamte Kollektiv, also auch Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer, im Jahr 2014 60% der Patienten MTX, 18% ein anderes konventionelles DMARD, 27% Biologika und 48% Glukokortikoide bekommen [219]. Bei ADAPThera zeigt sich, wie schon oben erwähnt, ein deutlich geringerer Biologika-Einsatz mit 9,8% und eine reduzierte Glukokortikoid-Dosis von im Mittel 3 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag bei 60% der Patienten nach 1 Jahr [259].

Der geringe Einsatz von Biologika-Therapien in der Ersttherapie wurzelt zusätzlich in der breiten Spannbreite der Erstdiagnosen von 1965 bis 2015, als Biologika-Therapien zum Teil noch nicht verfügbar waren. Dies wird dadurch verdeutlicht, dass sich zwischen 2005 und 2015 ein deutlicher Trend zu mehr Biologika-Therapien (von 5% 2005 auf 23% 2015) zeigt bei stabilem Einsatz von konventionellen DMARDs und Glukokortikoiden. Auch eine leichte Zunahme von Kombinationstherapien, insbesondere mit Biologika, von 9% 2005 auf 18% 2010 fällt auf, wobei der erneute Rückgang auf 11% 2015 vermutlich mit der Häufung von Erstdiagnosen 2014/2015 zusammenhängt, da eine Kombinationstherapie meist nicht als Initialtherapie eingesetzt wird. Als Zunahme der Datenquantität und -qualität im Laufe der Zeit ist die Abnahme der Patienten ohne Therapie von 30% 2005 auf 7% 2015 zu sehen, wobei zu einem kleinen Teil die bessere Umsetzung der neuen Therapieprinzipien als Ursache in Frage kommen.

5. Diskussion

Bezüglich der anderen Register ist zu diskutieren, ob nationale Unterschiede, beispielsweise welche Maßnahmen und Kosten das jeweilige Gesundheitssystem übernimmt, wann neu eingeführte Biologika-Therapien verfügbar werden, wie schnell die nationalen Therapieleitlinien aktualisiert und in die klinische Praxis übernommen werden und wie schnell die Erstvorstellung beim spezialisierten Rheumatologen und somit die Therapieeinleitung erfolgt, eine tragende Rolle spielen. Da die Register alle ab dem Jahr 2000 abgefragt wurden und somit die Beobachtungszeiträume angeglichen wurden, ist nicht davon auszugehen, dass unterschiedliche Beobachtungszeiträume einen Einfluss haben [270]. Da 19,7% der Patienten im hier untersuchten Kollektiv die Erstdiagnose vor 2000 erhielten, kann dies durchaus die Vergleichbarkeit des Mainzer Kollektivs gegenüber den übrigen Registern herabsetzen.

5.3.6.3 Glukokortikoid-Einsatz

75% der Patienten nehmen wenigstens einmal Glukokortikoide ein. Zu jedem Zeitpunkt der Abfrage nehmen immer mindestens 30% der Patienten Glukokortikoide, die mittlere Glukokortikoid-Dosis sinkt dabei von 14,5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent in den ersten 6 Erkrankungsmonaten auf 6,7 mg/Tag, also einer Dosierung leicht oberhalb der der Cushing-Schwelle. Diese Daten entsprechen denen der deutschlandweiten Erhebung, in der 48,3% der Patienten Glukokortikoide in einer mittleren Dosierung von 5,1 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent einnehmen [219]. Im ADAPTERA/Rheuma-VOR-Kollektiv hingegen liegt in den ersten 2 Jahren die mittlere Prednisolon-Dosis bei 3 mg/Tag, wobei allerdings 60% der Patienten Glukokortikoide erhalten [252]. Insgesamt zeigt sich, dass im hier untersuchten Kollektiv ein geringerer Anteil an Patienten Glukokortikoide erhalten, allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass keine lückenlose Erfassung dieser Informationen vorliegt.

Die Glukokortikoid-Einnahme scheint mit einer unzureichenden Kontrolle der Krankheitsaktivität zusammenzuhängen, da Patienten mit langandauernder Glukokortikoid-Einnahme oder mit einer höheren Glukokortikoid-Dosierung im Mittel einen höheren DAS-28 zeigen als Patienten, die nie oder nur begrenzte Zeit und geringe Mengen an Glukokortikoiden einnahmen.

5.3.6.4 Lücken in der Therapie-Dokumentation und Patienten ohne rheumaspezifische Therapie

Auffällig im untersuchten Kollektiv ist, dass für circa 30% der Patienten die meiste Zeit und bei 14% niemals, also auch außerhalb des Abfragezeitraums, eine rheumaspezifische Therapie (jeweils exklusive Glukokortikoide) dokumentiert ist. Eine Therapielosigkeit von 14% erscheint als die plausiblere Zahl, da deutschlandweite Daten aus der Versorgungsforschung ergeben haben, dass zu jedem Zeitpunkt 12% der Patienten keinerlei DMARDs erhalten, wahrscheinlich aufgrund von Kontraindikationen oder Kinderwunsch und Schwangerschaft [271]. Dies untermauern andere Schätzungen, welche ergeben haben, dass bei circa 80% der Patienten Kontraindikationen gegen eine Therapie mit DMARDs bestehen [272]. Dennoch muss von einer Überschätzung der tatsächlichen

5. Diskussion

Therapiefreiheit im hier untersuchten Register ausgegangen werden, da die Abfrage nach der Ersttherapie die erste dokumentierte Therapie unabhängig vom Beobachtungszeitraum von 10 Jahren, also über einen sehr langen Zeitraum hinweg – im Extremfall mehr als 40 Jahre, einschließt. Zustände wie Kinderwunsch und Schwangerschaft sind hingegen nur kurzanhaltend, sodass bei einer Momentaufnahme wie in der deutschlandweiten Kerndatenerhebung von 2014 eine Therapierate von 88% durchaus plausibel ist, während in den hier erhobenen Daten eine etwas höhere Therapierate über den gesamten Behandlungszeitraum zu erwarten ist.

Andererseits zeigen Daten aus aufeinanderfolgenden Beobachtungsstudien in Großbritannien, dass es 1996-2003 durchaus üblich war, dass 30-40% der Patienten keine rheumaspezifische Therapie erhielten und erst im weiteren Verlauf kam es zu einem deutlichen Anstieg der Verordnungsrate von konventionellen DMARDs auf 80% im Jahr 2009 und 87% 2014, sowie der Biologika auf 17% 2009 und 32% 2014 [269]. Aufgrund der deutlichen Unterschiede der Gesundheitssysteme Großbritanniens und Deutschlands, des mit 19,7% vergleichsweise geringen Patienten-Anteiles mit einer Erstdiagnose vor 2000, sowie der oben bereits problematisierten Abfrage der ersten dokumentierten Therapie, also unabhängig vom Erstdiagnosedatum und Beobachtungszeitraum, können diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf das vorliegende Register übertragen werden. Somit ist davon auszugehen, dass der hohe Anteil an Patienten ohne DMARDs von 30% in den vorliegenden Daten erneut vor allem aufgrund von Lücken in der Dokumentation und aufgrund der Auswertung ab dem Erstdiagnosedatum entstanden ist und die Zahl der Patienten ohne rheumaspezifische Therapie überschätzt wird. Daneben waren bei den Patienten, die sich nur einmalig zur konsiliarischen Begutachtung vorstellten, oft keinerlei Therapie dokumentiert, sodass diese fälschlicherweise zu hohe prozentuale Therapiefreiheit der Patienten mitbedingen können. Im CORRONA-Register wird hingegen berichtet, dass 2015 nur 2,1% der Patienten keine rheumaspezifische Therapie erhielten, hier unterscheidet sich die Datenlage somit deutlich [273].

Zusätzlich fällt auf, dass nur die Hälfte aller Biologika-Therapien als Kombinationstherapie mit einem konventionellen DMARD verordnet wurden, die Hälfte der eingesetzten Biologika-Therapien erfolgten als Monotherapie, wobei Tocilizumab, das einzige zur Monotherapie zugelassene Biologikum nur 10% der erfassten Biologika-Therapien ausmachte. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die Daten der deutschlandweiten Erhebung 2014, in denen 62% der Biologika-Therapien in Kombination mit einem konventionellen DMARD erfolgten, der Rest jedoch als Monotherapie bei einem Tocilizumab-Anteil von 4,8% [219]. Dies könnte an Unverträglichkeiten gegenüber konventionellen DMARDs liegen, aber auch an einer höheren Patienten-Compliance bei Monotherapie.

5.3.6.5 Unterschiede in der rheumaspezifischen Therapie bezüglich Serologie und Geschlecht

Bezüglich der eingesetzten Ersttherapie ergeben sich im untersuchten Kollektiv keine Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht oder der Serologie, es zeigt sich allerdings,

5. Diskussion

dass Männer mit 91,2% insgesamt häufiger eine rheumaspezifische Therapie erhalten als Frauen mit 82,8% sowie häufiger MTX (beide Geschlechter 55%) und Biologika (14,6% versus 10,9% bei Abfrage der intensivsten Therapie), beides könnte zumindest teilweise mit der Kontraindikation sämtlicher DMARDs außer Sulfasalazin bei Kinderwunsch und Schwangerschaft zu erklären sein sowie mit der Beobachtung, dass bei Männern etwas häufiger eine Erstdiagnose in der jüngeren Zeit dokumentiert ist (52% der Männer erhielten die Erstdiagnose erst nach 2010 versus 36% der Frauen, ebenso erhielten nur 8% der Männer die Erstdiagnose vor 2000 versus 24% der Frauen) und somit zu diesen höchstwahrscheinlich vollständigeren Daten vorliegen. Die deutschlandweite Kerndatenerhebung von 2014 ergibt hingegen eine vergleichbare Häufigkeit der Verordnung von Biologika bei Männern und Frauen (28,1% vs. 25,0%) [219].

Im Gegensatz zur Ersttherapie zeigt sich im Vergleich der Therapieverläufe über 10 Jahre hinweg nach Erstdiagnose sowie der Therapieverläufe zwischen 2005 und 2015 übereinstimmend mit der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014, dass weibliche und seropositive Patienten einen etwas höheren initialen DAS-28 haben und im Verlauf trotz intensiverer Therapie mit häufigerem Einsatz von Biologika und gutem Rückgang des DAS-28 eine etwas höhere Krankheitsaktivität als seronegative und männliche Patienten beibehalten [219].

Im Vergleich der Unterkollektive zeigt sich zusätzlich, dass seronegative Patienten insgesamt seltener Biologika, insbesondere seltener TNF- α -Blocker und Tocilizumab, und Kombinationstherapien erhalten, dafür aber häufiger Sulfasalazin und Abatacept. Ebenso erhalten seronegative Patienten häufiger über lange Zeit keinerlei Therapie. Hinweise, dass die Datenqualität bei seronegativen Patienten aufgrund einer Häufung von Erstdiagnosen vor 2000 schlechter wäre, ergeben sich nicht.

Seropositive Patienten werden hingegen intensiver behandelt, mit einem höheren Einsatz von Biologika und konventionellen DMARDs, allerdings auch einem höheren Anteil des nur schwach wirksamen Hydroxychloroquins. Sie erhalten hingegen weniger Sulfasalazin als seronegative Patienten. Da sich Sulfasalazin insbesondere auch zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen eignet, wäre es von Interesse, herauszufinden, ob es unter den seronegativen Patienten eine Häufung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen gibt, welche diese Sulfasalazin-Präferenz erklären könnte. Ein anderer Ansatz bietet erneut die generell etwas geringere Krankheitsaktivität bei Seronegativen, weswegen ein schwach wirksames Medikament wie Sulfasalazin, welches gleichzeitig aber den großen Vorteil zeigt, dass es nicht teratogen ist und somit auch in der Schwangerschaft gefahrlos eingesetzt werden kann, vorgezogen werden könnte. Dazu passt, dass mit einer prozentualen Häufigkeit von 26% bei den unter 45-jährigen versus 18% bei den über 45-jährigen Sulfasalazin etwas häufiger bei jüngeren Patienten als Ersttherapie eingesetzt wird, wobei sich die Verordnungshäufigkeit zwischen Frauen und Männern nicht unterscheidet (21% versus 20%).

5. Diskussion

5.3.6.6 Der DAS-28 und die rheumaspezifische Therapie

Eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe des ersten erhobenen DAS-28 und der Therapieplanung mit erster dokumentierter Therapie ergibt sich nicht. Patienten, die als Ersttherapie Biologika bekommen, zeigen sogar einen etwas niedrigeren ersten DAS-28 als alle anderen Patienten inklusive derer, die keinerlei Therapie dokumentiert haben. Gründe hierfür können sein, dass der erste dokumentierte DAS-28 im Median erst 15 Monate nach Erstdiagnose und somit häufig auch lange nach Therapiebeginn erhoben wurde, was insbesondere in Hinblick auf die höhere Effektivität und schnelleren Wirkeintritt von Biologika möglicherweise zu einer deutlicheren Abnahme des DAS-28 und hierdurch Angleichen der Unterschiede zwischen den Therapieansätzen führt und somit eher die bessere Wirksamkeit der Biologika widerspiegelt. Hierzu passt auch, dass es keinen deutlichen Unterschied zwischen dem ersten, mittleren und letzten DAS-28 in diesem Kollektiv gibt. Zusätzlich wird bei Patienten mit sehr weit zurückliegender Erstdiagnose der erste DAS-28 völlig unabhängig von Erstdiagnose- und Therapie erhoben, sodass hier keinerlei Einfluss auf die Ersttherapie zu erwarten ist. Doch auch bei Korrelation der mittleren DAS-28, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie 6 Monate nach Erstdiagnose erhoben wurden, zeigen sich keine deutlichen Unterschiede bezüglich Krankheitsaktivität und Wahl der Therapieform bei allerdings sehr kleiner Fallzahl von nur 66 Patienten, von denen mehr als 93% konventionelle DMARDs einnehmen, sodass für die Mittelwerte der anderen Therapieformen kaum Aussagekraft besteht.

Patienten mit zahlreichen Therapieänderungen in ihrer rheumaspezifischen Therapie zeigen einen etwas höheren DAS-28 als Patienten ohne oder mit nur wenigen Therapieänderungen. Bei den Patienten mit 3-5 Therapieänderungen zeigt sich der stärkste Abfall der DAS-28-Werte im Verlauf, sodass diese mit 3,1 einen ähnlichen DAS-28 wie Patienten mit gar keinen Therapieänderungen zeigen. Bei Patienten mit 1-3 Therapieänderungen stagniert der DAS-28 hingegen bei 3,4. Diese Patienten könnten also höchstwahrscheinlich von weiteren Therapieänderungen profitieren, um eine bessere Krankheitskontrolle zu erreichen. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass nach einem ersten gescheiterten Therapieversuch mit einem TNF- α -Inhibitor, welches üblicherweise die Ersttherapie unter den Biologika ist, die Wahrscheinlichkeit, gut auf einen weiteren TNF- α -Inhibitor anzusprechen, geringer ist als auf ein anderes Biologikum, aber häufig dennoch zunächst ein weiterer TNF- α -Inhibitor als zweite Therapie genutzt wird [274, 275]. Patienten mit mehr als 6 Therapieänderungen zeigen hingegen mit einem mittleren letzten DAS-28 von 3,5 auch im Verlauf keine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität, allerdings sind in dieser Gruppe nur 3 Patienten, sodass die Aussagekraft stark begrenzt ist. In dem Kollektiv ohne jegliche Therapieänderungen sind auch sämtliche Patienten ohne dokumentierte Therapie enthalten. Da bei diesen häufig ausgedehnte Datenlücken bestehen, muss davon ausgegangen werden, dass sie die Datenqualität dieser Gruppe negativ beeinflussen.

5. Diskussion

5.3.7 Begleit-Medikation

Neben der spezifischen rheumatologischen Therapie nehmen viele Patienten bedarfsweise Schmerzmittel, insbesondere NSAR, und eine Osteoporoseprophylaxe ein. Diese sind von besonderem Interesse, da erstere Hinweise auf eine unzureichende Behandlung mit erhöhter Krankheitsaktivität geben können und letzteres eine wichtige prophylaktische Therapie einer häufigen durch die RA und ihrer medikamentösen Behandlung mitbedingten Komorbidität, der Osteoporose, darstellt, welche weitreichende Folgen für die Mobilität und Lebensqualität der Patienten haben kann und häufig nicht ausreichend therapiert wird [60, 213, 214, 216]. Daneben nehmen viele Patienten zahlreiche weitere Medikamente im Rahmen ihrer Begleiterkrankungen ein, auf die nicht weiter eingegangen werden soll, da sie den Rahmen dieser Arbeit sprengen würden.

Im untersuchten Kollektiv nehmen 66% der Patienten wenigstens einmal NSAR, 24% Coxibe, 15% Opioiden und 40% sonstige Schmerzmittel ein, insgesamt ist bei 80% der Patienten jemals der Konsum von irgendeiner der oben genannten Schmerzmittelgruppen dokumentiert. Es ist dabei nicht ersichtlich, ob diese Schmerzmitteleinnahme aufgrund der RA oder aufgrund von Komorbiditäten stattfindet. In der deutschlandweiten Erhebung 2014 geben 48% der Patienten an, NSAR oder Coxibe einzunehmen, 14% nehmen sonstige Analgetika und 9,7% Opioiden ein [219]. In den internationalen Registern zeigen sich Verordnungen von NSAR und/oder Coxiben in 48-87% der Fälle [1]. Da in diesen Fällen die Datenerhebung jeweils zu einem einzelnen Zeitpunkt erfolgte, während die Daten des hier untersuchten Kollektivs die Schmerzmitteleinnahme über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg zusammenfasst, sind diese Daten leider nicht gut zu vergleichen, insgesamt ist aber am ehesten von einem ähnlichen Analgetika-Einsatz auszugehen.

Es zeigt sich wie erwartet eine höhere Krankheitsaktivität gemessen am DAS-28 bei Patienten mit Schmerzmitteleinnahme, dieser Effekt ist bei Patienten mit Opioiden oder Coxiben am deutlichsten ausgeprägt.

Circa 84% der Patienten des untersuchten Kollektivs erhalten eine Osteoporoseprophylaxe. Von den Patienten, die Glukokortikoide bekommen, ist bei 89%, die Diagnosen Osteoporose oder Osteopenie dokumentiert, von diesen erhalten wiederum 98% eine Osteoporoseprophylaxe. Im Rahmen einer multizentrischen Studie zur Osteoporose bei RA (ORA) mit 528 Patienten erhielten circa 60% der Patienten eine Osteoporoseprophylaxe in irgendeiner Form, unter den Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie erhielten 79% eine Osteoporoseprophylaxe [216]. Somit sind die Werte des Mainzer Registers auf den ersten Blick etwas besser, jedoch muss auch hier bedacht werden, dass die Abfrage unabhängig vom Beobachtungszeitraum erfolgte und somit in der Erhebung jede jemals gegebene Osteoporoseprophylaxe einfließt, sodass es möglich ist, dass die Daten die tatsächliche Versorgung mit einer Osteoporoseprophylaxe überschätzen.

5. Diskussion

5.3.8 Labor

Laborchemisch zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung der Daten dieses Registers mit denen der Vergleichsregister im Ausland, die hier erhobenen Daten waren allerdings etwas höher als die in Deutschland 2014 erhobenen Daten [1, 219]. Da der Median des CRPS in den hier vorliegenden Daten bei 4,1 mg/l und die Spannweite zwischen 0,02 und 1162 mg/l liegt mit einer Standardabweichung von 33 mg/l, ist davon auszugehen, dass die etwas höheren Mittelwerte im untersuchten Kollektiv vor allem auf Verzerrung des Mittelwerts durch einzelne Ausreißer zurückzuführen ist. Dieser Effekt ist bei BSG (Median 16 mm/h) und DAS-28 (Median 3,0) geringer ausgeprägt.

Daneben wäre ein Vergleich der Häufigkeit von RF- und ACPA-Positivität und wie stark diese bei den seropositiven Patienten erhöht sind, von Interesse gewesen, zum Beispiel auch in Relation zu bestimmten Komorbiditäten, da es Hinweise gibt, dass das kardiovaskuläre Risiko nicht nur mit Seropositivität, sondern auch dosisabhängig sowie bei doppelter gegenüber einfacher Seropositivität zunehmend ansteigt.

		CORRONA	SRR	NOAR	CORRONA International	IORRA	Gesamt	RA-Register Universitätsmedizin Mainz
Patientenzahl		24176	18527	1564	3867	10255	58389	320
RF- Positivität	Seropositiv	72,4%	71,7%	83,8%	76,6%	78,8%	73,9%	66,3%*
	NA	47,0%	2,9%	15,9%	9,5%	4,9%	22,3%	5,9%
CRP (mg/l)	<6	56,9%	29,7%	21,2%	50,3%	49,8%	45,6%	38,8%
	6- <10	15,5%	17,6%	16,6%	13,6%	13,0%	15,6%	14,1%
	10- <16	10,8%	16,2%	19,8%	11,1%	11,0%	12,8%	17,8%
	>16	16,8%	36,5%	42,4%	24,9%	26,2%	25,9%	16,9%
	NA	75,5%	7,1%	53,3%	49,8%	4,2%	39,0%	12,5%
BSG (mm/h)	<28	66,8%	60,0%	NA	58,1%	44,4%	59,9%	59,7%
	28- <42	16,4%	17,1%	NA	19,0%	19,6%	17,4%	15,6%
	>42	16,8%	22,9%	NA	23,0%	36,0%	22,7%	5,3%
	NA	54,5%	5,5%	100,0%	20,0%	4,5%	29,1%	19,4%

Tabelle 29: Laborwerte des RA-Registers der Universitätsmedizin Mainz im Vergleich mit 5 internationalen Registern (Gesamt umfasst die 5 internationalen Register) [1]. NA=Nicht angegeben. *=Da im vorliegenden Register keine Unterscheidung zwischen ACPA und RF Positivität erfolgte, sind in dieser Zahl auch Patienten, die für ACPA positiv sind, enthalten.

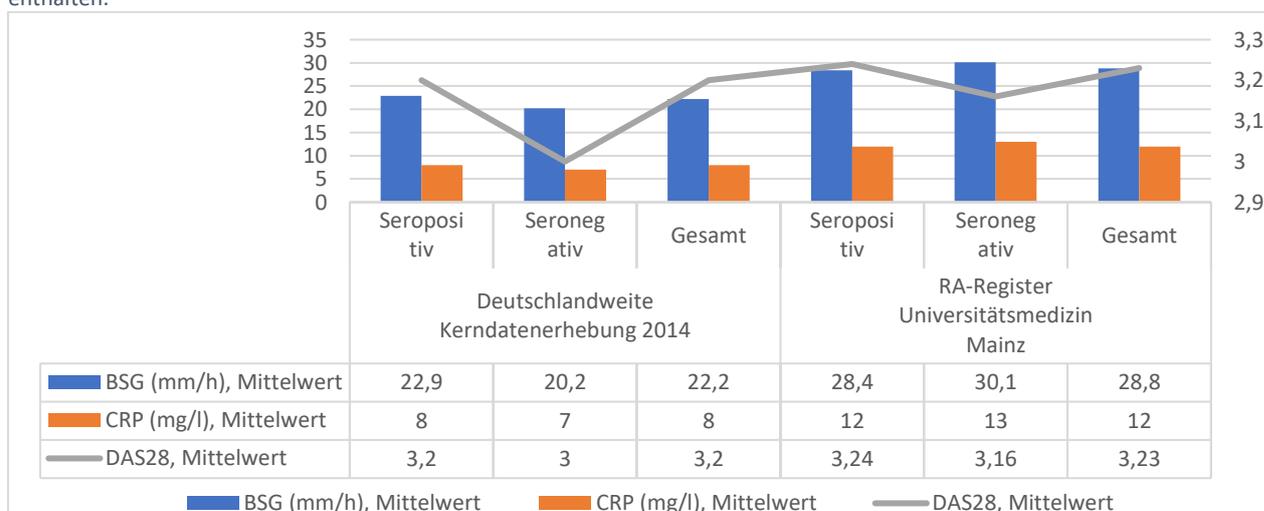


Abbildung 52: Vergleich des CRP, BSG und DAS-28 der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 [219] mit dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz, linke Achse für BSG/CRP, rechte Achse für DAS-28

5. Diskussion

Es fällt auf, dass männliche sowie ältere Patienten etwas höhere Entzündungswerte zeigen. Eine mögliche Erklärung ist einerseits die höhere Resilienz des männlichen Geschlechts gegenüber der RA, sodass eine höhere Entzündungsaktivität vonnöten ist, um die Erkrankung auszulösen und andererseits, dass im Alter die Entzündungswerte physiologisch etwas ansteigen und männliche Patienten ein etwas höheres Erstdiagnosealter als weibliche Patienten haben. Allerdings fallen auch sehr hohe Standardabweichungen auf, gemeinsam mit den niedrigen Fallzahlen könnten diese etwas höheren Entzündungswerte also auch fehlerhaft im Rahmen von starken Ausreißern in dieser Gruppe sein.

5.3.9 Komorbiditäten

Mehr als 80% der Patienten haben mindestens eine Komorbidität. Diese können unabhängig von der RA auftreten, durch die gleichen Risikofaktoren wie die RA ausgelöst werden, sich durch die RA und die chronisch erhöhte Entzündungsaktivität oder durch Therapie-Nebenwirkungen entwickeln. Dabei beeinflussen die Nebenerkrankungen wiederum die Prognose, wichtige Therapieentscheidungen, die Patienten-Compliance, das Funktionsniveau und die Lebensqualität der Patienten und somit den gesamten Krankheitsverlauf der RA [276].

Insgesamt zeigt sich, dass nur 15% der Patienten keine Nebendiagnosen haben, bei 50% liegen 1-5 Nebendiagnosen vor, bei 30% 5-10 Nebendiagnosen und bei 8% mehr als 10 Nebendiagnosen. Männliche Patienten haben häufiger als alle anderen wenigstens eine Nebendiagnose, aber am seltensten mehr als 10 Nebendiagnosen. Die Anzahl der Nebendiagnosen scheint allerdings anhand des DAS-28 und der Laborwerte keinen großen Einfluss auf den Verlauf der RA zu haben. Wie in Kapitel 5.3.5 bereits erwähnt, ist die Implementierung weiterer Instrumente, wie des HAQ und PHQ-9, wünschenswert um genauere Untersuchungen bezüglich des Einflusses der Komorbiditäten auf die Lebensqualität zu ermöglichen.

Vergleicht man die hier vorliegenden Daten mit den Daten aus der Erhebung von 2014 in Deutschland, so zeigt sich eine vergleichbare Prävalenz von Komorbiditäten im Allgemeinen mit 85,9% in der Universitätsmedizin Mainz versus 82% deutschlandweit bei deutlich häufiger dokumentierter Osteoporose (34% versus 16,5%), vergleichbaren Zahlen von Diabetes mellitus (12,2% versus 11,6%) und seltenerer koronarer Herzerkrankung (5,3% versus 11,3%). Unterschiede können durch den Einschluss unterschiedlicher Krankheitsentitäten in die einzelnen Überbegriffe entstehen, so fließt im hier untersuchten Register unter dem Begriff „Osteoporose“ auch die Diagnose „Osteopenie“ mit ein, während nicht klar ist, was sich hinter dem Begriff „Herzerkrankung, koronar und andere“ im Rahmen der deutschlandweiten Erhebung verbirgt [219]. Auch bezüglich der internationalen Register ergeben sich nur gering unterschiedliche Daten, insbesondere fällt eine höhere Prävalenz von Diabetes mellitus (12,2% versus 6,6%) und arterieller Hypertonie (34,4% versus

5. Diskussion

22,96%) im untersuchten Kollektiv auf, wobei auch hier nicht ganz klar ist, welche Diagnosen jeweils in die Überbegriffe einfließen sowie wie lückenhaft die Daten der anderen Register sind [1].

5.4 Ausblick

Diese Doktorarbeit dient der Etablierung eines RA-Registers der Universitätsmedizin Mainz sowie einer ersten retrospektiven Datenerhebung und -auswertung zur Validierung und Optimierung der Datenerhebung. Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung und des Auswertemodus ab Erstdiagnose kam es zum Teil zu Datenlücken, daneben trägt die verminderte Repräsentativität des Registers zu einer noch nicht zufriedenstellenden Datenqualität bei. Dennoch kann zusammengefasst werden, dass sowohl im Vergleich mit internationalen als auch nationalen Registern und einer deutschlandweiten Kerndatenerhebung von 2014 bereits weitgehend übereinstimmende Ergebnisse generiert werden konnten. Daher ist davon auszugehen, dass durch die geplante Umstellung auf eine prospektive Datenerfassung und Optimierungen in der Datenerhebung im klinischen Alltag sowie der Eingabemaske des Datenbank-Frontends des Registers in Zukunft eine lückenlose Erfassung fundierter und qualitativ hochwertiger Daten gelingen kann. Durch Ausweitung des Registers auf ambulant tätige Rheumatologen könnte zusätzlich die Repräsentativität des Kollektivs deutlich verbessert werden und somit gut vergleichbare, hochwertige Langzeitdaten generiert werden.

Diese umfassen neben den Stammdaten (Geschlecht, Geburtsdatum, Ethnie), die Art der Polyarthritits (RA, Psoriasisarthritis, Spondylitis ankylosans etc.), Erstmanifestations- und Erstdiagnosedatum, Art der Diagnosesicherung, den serologischen Status, Nebendiagnosen, Laborwerte, eine differenzierte Darstellung der spezifischen rheumatologischen Therapie mit Dosis, Einnahmezeitraum und -intervallen sowie Therapieänderungsgründe, die Begleiterkrankungen und die Krankheitsaktivität gemessen am DAS-28, welcher im Verlauf gegebenenfalls mit weiteren Krankheitsaktivitäts- und Lebensqualitätsindices ergänzt werden kann.

Diese Informationen werden bei jeder erneuten Patientenvorstellung ergänzt, sodass im Verlauf Längsschnittuntersuchungen mit Aussagen zu Krankheitsverlauf, Therapieansprechen, Langzeitschädigung, Medikamententoxizität, Komorbiditäten, Risiko- und Prognosefaktoren möglich werden.

Da sämtliche Blutproben der Patienten langfristig aufbewahrt werden, können diese durch Auswertung in Korrelation zu den im Register generierten Längsdaten, zur Identifikation von Biomarkern und neuen Prognosefaktoren beitragen.

Somit bietet das neu etablierte RA-Register der Universitätsmedizin Mainz eine große Chance zur weiteren Erforschung der RA in Deutschland.

6. Zusammenfassung

Diese Dissertation dient der Etablierung eines RA-Registers der Rheumatologischen Abteilung der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Hierfür wurde ein bereits existierendes Datenbankprogramm verwendet, sodass neben der Festlegung der Erhebungsparameter, der retrospektiven Datenerhebung und -einspeisung auch die Optimierung der Datenbank für chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen ein integraler Bestandteil dieser Doktorarbeit waren. Innerhalb dieser Dissertation erfolgte die Datenerhebung retrospektiv, ein großer Unterschied zu den meisten bereits etablierten und im Rahmen dieser Arbeit häufig zum Vergleich herangezogenen RA-Registern. Da die retrospektive Datenerhebung zahlreiche Problemfelder mit sich bringt, welche umfassend diskutiert wurden und insbesondere die Lückenhaftigkeit der Daten betrifft, soll im weiteren Verlauf die Umstellung auf eine prospektive Datenerhebung erfolgen. Dennoch wurden bereits zahlreiche Daten generiert, sodass nur die wichtigsten Aspekte dargestellt werden konnten. Insgesamt lässt sich sagen, dass trotz der ausgedehnten Datenlücken sowie der verminderten Repräsentativität des Studienkollektivs die Daten gut vergleichbar mit denen anderer großer Register und Studien sind und die Ergebnisse häufig gut übereinstimmen. Daneben zeigen die Daten zum Teil deutliche Diskrepanzen zwischen der Therapierealität und den Leitlinien auf, insbesondere was die Latenz zwischen Erstmanifestation, Erstdiagnosestellung und Therapieeinleitung und die Therapie im Allgemeinen, besonders die Überwachung des Therapieansprechens mittels engmaschiger Erhebung von Krankheitsaktivitätsindices, sowie die Therapieeskalation bei zu langer Glukokortikoid-Abhängigkeit angeht. Da diese Problematik bereits in einer rheumatologischen Spezialambulanz deutlich ausgeprägt ist, muss von einem noch ausgeprägteren deutschlandweiten Versorgungsproblem ausgegangen werden, welches zur Formulierung konstruktiver Lösungsansätze weiter untersucht werden sollte. Die ausführliche Literaturdiskussion erläutert das komplexe Krankheitsbild der RA genau und gibt einen Überblick über den Stand der aktuellen Forschung, sodass die Notwendigkeit einer frühen Therapieeinleitung und stringenter Planung und Überwachung mittels neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse weiter fundiert werden konnte.

Durch die Etablierung des RA-Registers Mainz soll ein Beitrag zum wissenschaftlichen Fortschritt geleistet werden. Dies soll durch die geplante prospektive Fortführung mit Generierung zahlreicher Daten zum Krankheitsverlauf, Therapiemonitoring und -ansprechen, Prognosefaktoren, Morbidität und Mortalität auch in Zukunft durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse die Versorgung der RA in Deutschland und somit die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern.

7. Anhang

7. Anhang

7.1 Medikamenteneinsatz in der Ersttherapie, intensivsten Therapie und überwiegenden Therapie

Ersttherapie						
	Gesamt	Weiblich	Männlich	Seronegativ	Seropositiv	Unbekannte Serologie
keine Medikation	15,3% (49)	17,2% (41)	9,8% (8)	16,9% (15)	15,1% (32)	10,5% (2)
ABA	0,6% (2)	0,4% (1)	1,2% (1)	1,1% (1)	0,5% (1)	-
AZA	2,2% (7)	2,1% (5)	2,4% (2)	2,2% (2)	2,4% (5)	-
HCQ	3,4% (11)	3,8% (9)	2,4% (2)	2,2% (2)	3,3% (7)	10,5% (2)
LEF	3,1% (10)	3,4% (8)	2,4% (2)	5,6% (5)	2,4% (5)	-
MMF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX	48,8% (156)	45,8% (109)	57,3% (47)	50,6% (45)	48,1% (102)	47,4% (9)
SSZ	15,9% (51)	16,4% (39)	14,6% (12)	13,5% (12)	16,5% (35)	21,1% (4)
TNF	2,2% (7)	2,1% (5)	2,4% (2)	1,1% (1)	2,8% (6)	-
TOC	0,6% (2)	0,4% (1)	1,2% (1)	1,1% (1)	0,5% (1)	-
AZA+TNF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
HCQ+MTX	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
HCQ+SSZ	0,6% (2)	0,4% (1)	1,2% (1)	1,1% (1)	0,5% (1)	-
LEF+MTX	1,3% (4)	1,7% (4)	-	1,1% (1)	1,4% (3)	-
LEF+SSZ	0,3% (1)	-	1,2% (1)	1,1% (1)	-	-
LEF+TNF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX+SSZ	2,2% (7)	2,1% (5)	2,4% (2)	2,2% (2)	1,4% (3)	10,5% (2)
MTX+TNF	1,3% (4)	1,7% (4)	-	-	1,9% (4)	-
MTX+TOC	0,9% (3)	0,8% (2)	1,2% (1)	-	1,4% (3)	-
Gesamt	320	238	82	89	212	19

Tabelle 30: Eingesetzte Mono-, Zweifach- und Dreifach-Therapien in der Ersttherapie in prozentualer Häufigkeit, Absolutwerte in Klammern. ABA= Abatacept, AZA= Azathioprin, HCQ= Hydroxychloroquin, LEF= Leflunomid, MMF= Mycophenolatmofetil, MTX= Methotrexat, SSZ= Sulfasalazin, TNF= TNF- α -Inhibitor, TOC= Tocilizumab

Intensivste Therapie						
	ALLE	Weiblich	Männlich	Seronegativ	Seropositiv	Unbekannte Serologie
keine Rh-Medikation	14,4% (46)	14,7% (35)	13,4% (11)	16,9% (15)	14,2% (30)	5,3% (1)
ABA	0,6% (2)	0,4% (1)	1,2% (1)	-	0,9% (2)	-
AZA	1,6% (5)	1,7% (4)	1,2% (1)	2,2% (2)	1,4% (3)	-
HCQ	3,4% (11)	4,6% (11)	-	3,4% (3)	3,8% (8)	-
LEF	5,3% (17)	5,9% (14)	3,7% (3)	5,6% (5)	5,7% (12)	-
MMF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX	29,4% (94)	25,2% (60)	41,5% (34)	39,3% (35)	25,9% (55)	21,1% (4)
RTX	1,3% (4)	1,3% (3)	1,2% (1)	-	1,9% (4)	-
SSZ	5,9% (19)	5,5% (13)	7,3% (6)	9% (8)	5,2% (11)	-
TNF	8,8% (28)	8% (19)	11% (9)	5,6% (5)	9% (19)	21,1% (4)

7. Anhang

TOC	1,3% (4)	1,3% (3)	1,2% (1)	1,1% (1)	1,4% (3)	-
ABA+LEF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	1,1% (1)	-	-
AZA+TNF	0,9% (3)	1,3% (3)	-	-	0,9% (2)	5,3% (1)
HCQ+MTX	1,3% (4)	1,7% (4)	-	2,2% (2)	0,9% (2)	-
HCQ+SSZ	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
HCQ+TNF	0,9% (3)	0,4% (1)	2,4% (2)	-	1,4% (3)	-
LEF+MTX	2,8% (9)	3,4% (8)	1,2% (1)	2,2% (2)	3,3% (7)	-
LEF+SSZ	0,9% (3)	0,8% (2)	1,2% (1)	2,2% (2)	0,5% (1)	-
LEF+TNF	3,4% (11)	4,6% (11)	-	1,1% (1)	4,2% (9)	5,3% (1)
MTX+SSZ	3,4% (11)	4,2% (10)	1,2% (1)	3,4% (3)	3,3% (7)	5,3% (1)
MTX+TNF	9,7% (31)	10,9% (26)	6,1% (5)	3,4% (3)	10,8% (23)	26,3% (5)
ABA+MTX+TNF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	1,1% (1)	-	-
HCQ+LEF+TNF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	-	5,3% (1)
LEF+TOC	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
LEF+MTX+TNF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX+TOC	2,2% (7)	1,3% (3)	4,9% (4)	-	2,8% (6)	5,3% (1)
LEF+RTX+TOC	0,3% (1)	-	1,2% (1)	-	0,5% (1)	-
Gesamt	320	238	82	89	212	19

Tabelle 31: Eingesetzte Mono-, Zweifach- und Dreifach-Therapien in der intensivsten Therapiephase in prozentualer Häufigkeit, Absolutwerte in Klammern. ABA= Abatacept, AZA= Azathioprin, HCQ= Hydroxychloroquin, LEF= Leflunomid, MMF= Mycophenolatmofetil, MTX= Methotrexat, SSZ= Sulfasalazin, TNF= TNF- α -Inhibitor, TOC= Tocilizumab

Überwiegende Therapie						
	Alle	Weiblich	Männlich	Seronegativ	Seropositiv	Unbekannte Serologie
keine Rh-Medikation	29,7% (95)	32,4% (77)	22% (18)	36% (32)	26,4% (56)	36,8% (7)
ABA	0,3% (1)	0,4% (1)	-	1,1% (1)	-	-
AZA	0,9% (3)	1,3% (3)	-	1,1% (1)	0,9% (2)	-
HCQ	3,1% (10)	3,4% (8)	2,4% (2)	-	4,7% (10)	-
LEF	6,3% (20)	6,7% (16)	4,9% (4)	9% (8)	4,7% (10)	10,5% (2)
MMF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX	35% (112)	32,4% (77)	42,7% (35)	37,1% (33)	35,8% (76)	15,8% (3)
RTX	0,9% (3)	1,3% (3)	-	-	1,4% (3)	-
SSZ	4,4% (14)	4,2% (10)	4,9% (4)	6,7% (6)	2,8% (6)	10,5% (2)
TNF	4,7% (15)	4,6% (11)	4,9% (4)	3,4% (3)	4,7% (10)	10,5% (2)
TOC	2,5% (8)	2,5% (6)	2,4% (2)	2,2% (2)	2,8% (6)	-
ABA+LEF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	1,1% (1)	-	-
ABA+MTX	0,3% (1)	-	1,2% (1)	-	0,5% (1)	-
AZA+TNF	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
HCQ+MTX	0,6% (2)	0,8% (2)	-	-	0,9% (2)	-
LEF+MTX	0,6% (2)	0,8% (2)	-	-	0,5% (1)	5,3% (1)
LEF+SSZ	0,9% (3)	0,8% (2)	1,2% (1)	-	1,4% (3)	-
LEF+TNF	1,3% (4)	1,3% (3)	1,2% (1)	1,1% (1)	1,4% (3)	-
MTX+SSZ	0,6% (2)	0,4% (1)	1,2% (1)	-	0,5% (1)	5,3% (1)

7. Anhang

MTX+TNF	5,3% (17)	4,2% (10)	8,5% (7)	1,1% (1)	7,1% (15)	5,3% (1)
LEF+TOC	0,3% (1)	0,4% (1)	-	-	0,5% (1)	-
MTX+TOC	1,3% (4)	0,8% (2)	2,4% (2)	-	1,9% (4)	-
Gesamt	320	238	82	89	212	19

Tabelle 32: Eingesetzte Mono-, Zweifach- und Dreifach-Therapien in der überwiegenden Therapie in prozentualer Häufigkeit, Absolutwerte in Klammern. ABA= Abatacept, AZA= Azathioprin, HCQ= Hydroxychloroquin, LEF= Leflunomid, MMF= Mycophenolatmofetil, MTX= Methotrexat, SSZ= Sulfasalazin, TNF= TNF- α -Inhibitor, TOC= Tocilizumab

7.2 Verlauf der Therapie, Krankheitsaktivität und laborchemischen Entzündungsaktivität in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose

	0 Mo	6 Mo	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	6. Jahr	7. Jahr	8. Jahr	9. Jahr	10. Jahr
Gesamt												
DAS Anzahl	63	72	101	79	65	58	41	36	32	40	35	23
DAS-Mittelwert	4,42	3,19	3,16	3,37	2,89	2,77	3,22	3,02	2,96	3,30	2,95	3,09
DAS Median	4,5	2,8	3,1	2,9	3,0	2,7	3,3	2,6	2,8	3,1	2,8	3,0
CRP Anzahl	132	138	2302	2460	2019	1748	1046	2393	939	842	773	676
CRP Median	10,0	4,7	4,2	3,7	4,3	4,2	3,7	3,5	3,7	3,0	3,6	3,8
BSG Anzahl	120	123	177	163	142	129	93	96	82	80	68	59
BSG Median	25,0	16,0	18,0	16,0	15,0	15,0	15,0	15,5	17,0	15,5	16,5	15,0
GC-Dosis Mittelwert	14,5	6,9	6,2	7,0	7,0	9,5	5,8	6,5	5,5	5,4	6,0	7,4
GC-Dosis Median	27,0	5,8	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Einsatz von csDMARDs insgesamt	80% (136)	90% (200)	88% (212)	81% (179)	77% (151)	76% (138)	77% (121)	72% (105)	69% (88)	68% (80)	68% (68)	69% (53)
Einsatz von Biologika insgesamt	2% (3)	5% (12)	12% (30)	18% (40)	22% (44)	23% (41)	27% (42)	28% (41)	31% (40)	32% (39)	32% (32)	33% (26)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	30% (52)	31% (69)	60% (144)	63% (138)	70% (138)	59% (107)	58% (91)	60% (88)	61% (77)	63% (75)	63% (63)	62% (48)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	71% (121)	79% (176)	75% (180)	68% (149)	65% (129)	63% (114)	63% (99)	66% (97)	62% (79)	63% (75)	67% (67)	66% (51)
Kombinationstherapie insgesamt	5% (9)	8% (18)	13% (30)	15% (34)	16% (33)	17% (32)	21% (32)	17% (25)	19% (24)	19% (22)	17% (17)	18% (14)
Monotherapie GC	24% (41)	13% (28)	13% (30)	17% (37)	18% (36)	20% (36)	16% (26)	17% (25)	19% (24)	19% (22)	17% (17)	16% (13)
Männlich												
DAS Anzahl	21	22	36	22	13	15	12	5	8	9	9	3
DAS-Mittelwert	3,94	3,35	2,83	2,69	2,37	2,36	3,71	2,56	3,10	2,16	2,39	3,11
DAS Median	3,77	3,24	2,67	2,47	2,17	2,3	3,645	1,99	2,85	1,9	2,18	2,97
CRP Anzahl	48	45	940	449	466	448	256	1526	205	213	111	221
CRP Median	14	4,9	4,1	3,5	4,9	4,05	4,45	3,4	3	3	3,9	4,8
BSG Anzahl	43	39	59	52	38	36	26	23	25	17	14	12
BSG Median	24	15	13	12	15	11,5	14,5	12	11	11	10	14,5
GC-Dosis Mittelwert	26,74	8,20	6,27	5,63	5,63	7,63	6,56	7,44	6,50	5,84	10,48	19,00
GC Dosis Median	46,93	8,81	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Einsatz von csDMARDs insgesamt	74% (34)	89% (56)	87% (62)	77% (52)	78% (45)	82% (42)	91% (38)	83% (30)	80% (22)	69% (18)	73% (14)	67% (9)
Einsatz von Biologika insgesamt	2% (1)	5% (3)	11% (8)	18% (12)	17% (10)	16% (8)	20% (8)	25% (9)	36% (10)	39% (10)	35% (7)	37% (5)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	30% (14)	36% (23)	66% (47)	68% (46)	79% (46)	65% (33)	59% (24)	63% (23)	62% (17)	67% (17)	62% (12)	59% (8)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	63% (29)	75% (47)	74% (53)	66% (45)	67% (39)	63% (32)	70% (29)	72% (26)	65% (18)	69% (18)	65% (12)	81% (11)
Kombinationstherapie insgesamt	7% (3)	10% (6)	11% (8)	13% (9)	14% (8)	18% (9)	21% (9)	18% (7)	25% (7)	20% (5)	22% (4)	11% (2)

7. Anhang

Monotherapie GC	30% (14)	16% (10)	14% (10)	20% (14)	19% (11)	20% (10)	10% (4)	10% (4)	9% (3)	12% (3)	14% (3)	7% (1)
Weiblich												
DAS Anzahl	63	72	101	79	65	58	41	36	32	40	35	23
DAS-Mittelwert	4,67	3,11	3,34	3,64	3,02	2,92	3,02	3,09	2,91	3,63	3,14	3,09
DAS Median	4,5	2,8	3,1	2,9	3,0	2,7	3,3	2,6	2,8	3,1	2,8	3,0
CRP Anzahl	132	138	2302	2460	2019	1748	1046	2393	939	842	773	676
CRP Median	10,0	4,7	4,2	3,7	4,3	4,2	3,7	3,5	3,7	3,0	3,6	3,8
BSG Anzahl	120	123	177	163	142	129	93	96	82	80	68	59
BSG Median	25,0	16,0	18,0	16,0	15,0	15,0	15,0	15,5	17,0	15,5	16,5	15,0
GC-Dosis Mittelwert	14,5	6,9	6,2	7,0	7,0	9,5	5,8	6,5	5,5	5,4	6,0	7,4
GC-Dosis Median	27,0	5,8	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Einsatz von csDMARDs insgesamt	82% (102)	91% (144)	88% (150)	83% (127)	76% (106)	74% (96)	72% (83)	68% (75)	66% (66)	67% (63)	67% (55)	69% (44)
Einsatz von Biologika insgesamt	2% (2)	6% (9)	13% (22)	18% (28)	25% (35)	25% (33)	30% (34)	29% (32)	30% (30)	31% (29)	31% (25)	32% (21)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	30% (38)	29% (46)	57% (97)	61% (93)	66% (93)	57% (74)	58% (67)	60% (66)	60% (60)	62% (58)	63% (51)	62% (40)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	74% (92)	81% (129)	75% (128)	69% (105)	65% (91)	63% (82)	61% (70)	64% (71)	61% (61)	61% (57)	67% (55)	62% (40)
Kombinationstherapie insgesamt	5% (6)	8% (12)	13% (22)	16% (25)	18% (25)	17% (23)	20% (24)	16% (18)	17% (17)	18% (17)	15% (13)	20% (13)
Monotherapie GC	22% (27)	11% (18)	12% (20)	15% (24)	18% (25)	20% (26)	19% (22)	20% (22)	22% (22)	20% (19)	17% (14)	18% (12)
Seropositiv												
DAS Anzahl	37	45	69	60	48	48	38	33	27	34	33	22
DAS-Mittelwert	4,61	3,43	3,19	3,65	2,72	2,67	3,25	2,96	2,95	3,34	2,96	3,04
DAS Median	4,8	2,9	3,0	3,2	2,8	2,6	3,3	2,4	2,7	3,2	2,8	2,8
CRP Anzahl	78	84	1423	1817	1355	1408	813	2183	775	731	691	578
CRP Median	10,5	5,2	4,4	4,3	4,3	4,3	4,2	3,5	3,5	2,8	3,6	4,1
BSG Anzahl	67	77	114	119	106	101	78	81	68	67	58	54
BSG Median	21,0	16,0	16,0	16,0	13,5	16,0	14,0	16,0	17,0	13,0	17,5	14,5
GC-Dosis Mittelwert	12,7	7,5	6,4	7,4	7,4	10,6	5,6	7,2	5,8	5,9	6,8	8,7
GC-Dosis Median	14,5	6,9	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Einsatz von csDMARDs insgesamt	81% (91)	94% (131)	92% (143)	85% (120)	82% (105)	83% (99)	81% (90)	76% (83)	75% (72)	73% (67)	74% (56)	75% (44)
Einsatz von Biologika insgesamt	3% (3)	7% (10)	15% (24)	21% (30)	26% (33)	27% (32)	31% (34)	30% (33)	34% (33)	37% (34)	36% (28)	41% (24)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	29% (32)	30% (42)	61% (95)	63% (89)	70% (89)	58% (70)	57% (63)	58% (64)	57% (55)	60% (55)	59% (45)	58% (34)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	73% (82)	80% (111)	74% (116)	67% (94)	64% (82)	65% (78)	62% (69)	68% (75)	63% (61)	64% (59)	69% (52)	68% (40)
Kombinationstherapie insgesamt	5% (6)	11% (15)	16% (25)	19% (27)	22% (28)	21% (26)	25% (28)	19% (21)	23% (22)	23% (21)	21% (16)	24% (14)
Monotherapie GC	21% (24)	9% (13)	10% (15)	14% (20)	14% (18)	13% (16)	13% (15)	13% (15)	15% (14)	13% (12)	11% (8)	8% (5)
Seronegativ												
DAS Anzahl	20	22	24	17	16	9	3	2	4	3	2	1
DAS-Mittelwert	4,23	2,67	3,03	2,52	3,33	3,45	2,87	3,10	3,06	2,89	2,71	4,20
DAS Median	4,4	2,7	2,9	2,5	3,3	3,5	2,4	3,1	3,0	2,7	2,7	4,2
CRP Anzahl	42	41	761	519	312	273	168	175	127	71	56	34
CRP Median	13,5	3,5	3,8	2,6	3,6	4,1	3,2	4,7	3,8	4,2	3,6	2,1
BSG Anzahl	41	37	50	37	32	25	13	12	11	8	7	5
BSG Median	32,0	20,0	18,0	13,0	17,5	15,0	17,0	13,5	18,0	23,0	14,0	15,0
GC-Dosis Mittelwert	12,2	6,1	5,4	5,0	5,0	6,7	6,2	4,5	4,6	3,9	3,7	3,6

7. Anhang

GC-Dosis Median	8,6	3,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	4,0	3,5	3,5	2,5	2,0
Einsatz von csDMARDs insgesamt	73% (32)	84% (57)	84% (57)	75% (47)	71% (40)	68% (35)	70% (29)	60% (20)	49% (14)	47% (12)	50% (11)	49% (9)
Einsatz von Biologika insgesamt	0% (0)	1% (1)	6% (4)	13% (8)	15% (9)	16% (8)	17% (7)	21% (7)	22% (6)	12% (3)	10% (2)	6% (1)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	31% (14)	32% (22)	55% (37)	62% (39)	69% (39)	58% (30)	59% (24)	64% (22)	69% (19)	69% (17)	71% (15)	71% (13)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	64% (28)	79% (54)	80% (54)	74% (46)	72% (41)	64% (33)	70% (29)	63% (21)	64% (18)	59% (15)	60% (13)	54% (10)
Kombinationstherapie insgesamt	5% (2)	3% (2)	5% (4)	7% (5)	7% (4)	10% (5)	9% (4)	9% (3)	4% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Monotherapie GC	32% (14)	18% (12)	15% (10)	19% (12)	21% (12)	26% (14)	21% (9)	28% (10)	33% (9)	41% (10)	40% (9)	46% (8)
Erkrankungsdauer <5 Jahre												
DAS Anzahl	46	52	64	27	16	5	1	0	0	0	0	0
DAS-Mittelwert	4,40	2,98	3,06	3,31	3,14	3,73	1,90					
DAS Median	4,5	2,7	2,8	2,7	3,4	3,4	1,9					
CRP Anzahl	92	91	1584	1501	1042	551	356	140	19	0	0	0
CRP Median	10,0	5,1	4,6	4,5	5,5	5,3	6,5	5,1	9,3			
BSG Anzahl	88	77	96	56	37	31	12	3	0	0	0	0
BSG Median	23,0	17,0	19,0	16,0	20,0	18,0	16,0	22,0				
GC-Dosis Mittelwert	18,2	6,2	6,0	7,9	7,9	15,3	6,6	5,5				
GC-Dosis Median	33,8	2,9	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0				
Einsatz von csDMARDs insgesamt	80% (68)	97% (118)	91% (114)	81% (87)	77% (59)	73% (43)	82% (28)	80% (16)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Einsatz von Biologika insgesamt	0% (0)	6% (7)	12% (16)	16% (18)	18% (14)	15% (9)	18% (6)	10% (2)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	35% (30)	34% (41)	63% (79)	64% (68)	88% (68)	59% (35)	56% (19)	55% (11)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	68% (58)	83% (101)	79% (98)	73% (79)	70% (54)	68% (40)	79% (27)	80% (16)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Kombinationstherapie insgesamt	6% (5)	10% (12)	12% (16)	12% (13)	12% (10)	10% (6)	10% (4)	5% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Monotherapie GC	26% (22)	7% (9)	9% (11)	14% (16)	18% (14)	22% (13)	10% (4)	15% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Erkrankungsdauer 5-10 Jahre												
DAS Anzahl	16	19	31	42	41	44	25	23	12	12	10	1
DAS-Mittelwert	4,38	3,71	3,26	3,32	2,62	2,53	3,03	2,88	2,62	2,78	3,40	1,57
DAS Median	4,5	3,6	3,1	3,0	2,6	2,3	2,7	2,4	2,7	2,4	3,1	1,6
CRP Anzahl	38	41	543	764	634	814	473	1812	536	419	281	157
CRP Median	8,6	3,3	3,9	2,5	3,0	3,3	3,0	3,2	2,9	2,6	1,7	2,8
BSG Anzahl	32	43	69	91	84	76	58	63	49	30	18	5
BSG Median	27,0	16,0	16,0	13,0	12,0	12,5	13,0	18,0	17,0	13,0	13,5	10,0
GC-Dosis Mittelwert	12,4	9,8	7,5	6,7	6,7	6,0	6,2	7,9	5,8	4,7	4,4	4,3
GC-Dosis Median	12,1	9,9	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Einsatz von csDMARDs insgesamt	88% (43)	89% (56)	92% (70)	85% (63)	73% (56)	75% (57)	74% (56)	70% (54)	65% (49)	66% (41)	70% (28)	67% (10)
Einsatz von Biologika insgesamt	6% (3)	8% (5)	17% (13)	29% (21)	35% (27)	36% (27)	38% (29)	40% (31)	38% (29)	38% (24)	35% (14)	40% (6)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	27% (13)	28% (18)	50% (38)	55% (41)	53% (41)	54% (41)	55% (41)	54% (42)	55% (41)	56% (35)	56% (23)	53% (8)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	78% (38)	81% (51)	77% (59)	65% (48)	61% (47)	57% (43)	54% (40)	60% (46)	59% (44)	64% (40)	70% (28)	73% (11)
Kombinationstherapie insgesamt	8% (4)	8% (5)	15% (12)	23% (17)	24% (18)	26% (20)	30% (22)	25% (19)	22% (17)	20% (13)	18% (7)	17% (3)

7. Anhang

Monotherapie GC	14% (7)	11% (7)	8% (6)	12% (9)	16% (12)	17% (13)	17% (13)	16% (12)	19% (14)	16% (10)	13% (5)	10% (2)
Erkrankungsdauer >10 Jahre												
DAS Anzahl	1	1	6	10	11	9	15	13	20	28	25	22
DAS-Mittelwert	5,83	3,89	3,66	3,77	3,77	3,44	3,62	3,27	3,17	3,52	2,77	3,16
DAS Median	5,8	3,9	3,7	3,1	3,4	3,5	3,6	3,3	2,9	3,3	2,5	3,0
CRP Anzahl	2	6	15	21	30	36	37	41	56	56	66	69
CRP Median	58,0	11,5	5,8	5,5	8,3	5,0	4,6	4,9	4,5	3,6	3,8	4,1
BSG Anzahl	0	3	12	16	21	22	23	30	33	50	50	54
BSG Median		14,0	15,0	20,0	15,0	18,5	17,0	13,0	17,0	17,5	17,5	15,0
GC-Dosis Mittelwert	4,6	4,7	5,1	4,9	4,9	7,1	4,6	5,2	5,2	6,1	6,9	8,0
GC-Dosis Median	2,2	2,1	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Einsatz von csDMARDs insgesamt	68% (25)	70% (26)	72% (28)	74% (29)	83% (36)	82% (38)	78% (37)	71% (35)	74% (39)	69% (39)	67% (40)	69% (43)
Einsatz von Biologika insgesamt	0% (0)	0% (0)	3% (1)	3% (1)	7% (3)	11% (5)	16% (8)	17% (9)	21% (11)	27% (15)	29% (18)	31% (20)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	24% (9)	27% (10)	69% (27)	76% (30)	68% (30)	67% (31)	64% (31)	72% (36)	69% (36)	71% (40)	67% (40)	64% (40)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	68% (25)	65% (24)	59% (23)	58% (23)	66% (29)	67% (31)	66% (32)	70% (35)	67% (35)	62% (35)	65% (39)	64% (40)
Kombinationstherapie insgesamt	0% (0)	3% (1)	8% (3)	9% (4)	11% (5)	13% (6)	14% (7)	9% (5)	14% (8)	17% (10)	16% (10)	19% (12)
Monotherapie GC	32% (12)	32% (12)	33% (13)	33% (13)	23% (10)	20% (10)	20% (10)	20% (10)	19% (10)	21% (12)	19% (12)	18% (11)

Tabelle 33: Verlauf von Therapie, DAS-28, CRP, BSG und Glukokortikoid-Dosis im Krankheitsverlauf nach Geschlecht, Serologie und Erkrankungsdauer aufgeschlüsselt, Prozente beziehen sich nur auf das Patienten-Kollektiv mit Therapie

7.3 Verlauf der Therapie, Krankheitsaktivität und laborchemischen Entzündungsaktivität zwischen 2005 und 2015

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gesamt											
DAS Anzahl	22	25	22	34	88	76	43	104	59	68	84
DAS Median	3,76	3,90	3,51	3,61	3,08	2,97	2,22	2,75	2,44	3,25	3,05
DAS Mittelwert	3,94	4,15	3,65	3,37	3,27	3,04	2,62	3,14	2,89	3,59	3,18
CRP Anzahl	645	638	1060	1025	1021	1916	1637	1900	1613	4037	2255
CRP Median	6,10	5,00	5,55	3,75	3,40	4,00	4,10	3,70	3,80	4,20	4,50
CRP Mittelwert	15,73	9,52	11,78	8,68	6,99	10,83	9,04	9,64	7,79	15,71	9,20
BSG Anzahl	28	55	68	91	136	154	131	169	158	147	165
BSG Median	21,50	19,00	14,50	17,00	13,00	15,00	13,00	16,00	14,50	17,00	18,00
BSG Mittelwert	25,79	22,96	19,50	20,77	17,26	19,77	17,60	20,75	18,59	21,86	22,28
GC-Dosis Mittelwert	6,05	6,37	5,94	5,94	6,67	7,00	6,10	9,08	6,36	7,73	8,41
GC-Dosis Median	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Einsatz von csDMARDs insgesamt	79% (38)	82% (53)	92% (69)	81% (74)	74% (80)	76% (94)	76% (106)	80% (120)	79% (132)	71% (130)	70% (143)
Einsatz von Biologika insgesamt	7% (4)	6% (4)	9% (7)	18% (16)	24% (26)	29% (36)	28% (39)	28% (43)	25% (43)	28% (52)	24% (50)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	65% (31)	68% (44)	58% (44)	48% (44)	60% (65)	64% (80)	61% (85)	60% (91)	56% (94)	59% (109)	63% (129)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	59% (29)	65% (42)	63% (47)	69% (63)	59% (64)	57% (71)	61% (85)	62% (93)	67% (113)	67% (123)	70% (143)
Kombinationstherapie insgesamt	14% (7)	12% (8)	18% (14)	15% (14)	19% (20)	23% (29)	21% (30)	23% (35)	18% (31)	16% (30)	12% (25)
Monotherapie GC	27% (13)	24% (16)	19% (14)	16% (15)	23% (25)	20% (25)	18% (25)	15% (23)	14% (24)	17% (32)	18% (37)
keinerlei Therapie	30% (21)	26% (23)	30% (32)	27% (34)	19% (26)	17% (25)	13% (20)	14% (25)	14% (28)	17% (38)	7% (16)
Patientenzahl	69	88	106	124	134	149	159	175	195	222	220

7. Anhang

Weiblich											
DAS Anzahl	19	21	18	27	64	58	32	77	35	49	56
DAS Median	3,62	4,16	3,505	3,7	3,065	3,2	2,19	2,79	2,28	3,5	3,265
DAS Mittelwert	4,03	4,22	3,69	3,62	3,31	3,15	2,56	3,22	2,72	3,83	3,42
CRP Anzahl	35	54	70	92	106	128	135	139	147	187	172
CRP Median	4,2	5,05	5,4	3,9	3,4	3,45	3,8	3,5	3,7	4,3	4,2
CRP Mittelwert	7,67	10,20	10,54	8,80	7,16	6,72	8,20	7,17	8,13	12,26	9,07
BSG Anzahl	9	24	44	49	65	96	109	94	118	92	118
BSG Median	15	21,5	19,5	18	21	13,5	18	13,5	16	17	20
BSG Mittelwert	17,00	23,33	24,70	20,22	23,10	18,73	20,37	18,34	21,75	21,12	25,78
GC-Dosis Mittelwert	5,09	5,23	5,77	5,60	6,54	5,76	5,97	8,21	6,30	8,33	9,17
GC-Dosis Median	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Einsatz von csDMARDs insgesamt	78% (31)	83% (43)	92% (54)	81% (58)	70% (58)	71% (64)	72% (71)	75% (80)	75% (86)	70% (90)	69% (97)
Einsatz von Biologika insgesamt	9% (4)	8% (4)	11% (7)	22% (16)	27% (23)	32% (29)	34% (33)	34% (36)	27% (32)	28% (36)	24% (35)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	62% (25)	63% (33)	56% (33)	45% (33)	58% (48)	62% (56)	60% (59)	61% (65)	55% (64)	56% (72)	61% (86)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	62% (25)	65% (34)	62% (37)	69% (50)	58% (48)	57% (52)	57% (57)	58% (62)	63% (73)	67% (86)	71% (100)
Kombinationstherapie insgesamt	13% (5)	13% (7)	20% (12)	17% (12)	20% (17)	23% (21)	23% (23)	25% (27)	19% (22)	15% (20)	11% (16)
Monotherapie GC	25% (10)	22% (12)	18% (11)	14% (10)	22% (19)	20% (19)	19% (19)	17% (18)	17% (20)	18% (23)	18% (26)
Männlich											
DAS Anzahl	3	4	4	7	24	18	11	27	24	19	28
DAS Median	3,89	3,73	3,22	2,62	3,08	2,3	2,47	2,71	3,125	2,5	2,52
DAS Mittelwert	3,38	3,79	3,44	2,40	3,16	2,67	2,80	2,94	3,14	2,96	2,71
CRP Anzahl	6	13	20	26	40	49	46	58	60	70	73
CRP Median	42,5	3,6	7,3	3,7	3,5	6,1	4,5	3,85	4,25	3,65	5,2
CRP Mittelwert	62,73	6,68	16,09	8,28	6,55	21,55	11,50	15,57	6,97	24,93	9,53
BSG Anzahl	4	11	19	26	40	45	37	51	45	44	51,00
BSG Median	35,5	12	14	11,5	12	12	10	18	11	14	15,00
BSG Mittelwert	40,50	16,00	17,63	14,92	13,75	18,31	15,70	18,45	13,58	16,75	19,82
GC-Dosis Mittelwert	11,11	10,39	6,50	6,64	7,06	10,07	6,41	11,25	6,48	6,54	6,87
GC-Dosis Median	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Einsatz von csDMARDs insgesamt	82% (7)	77% (10)	91% (15)	82% (16)	84% (22)	90% (30)	88% (36)	92% (41)	88% (46)	72% (41)	72% (46)
Einsatz von Biologika insgesamt	0% (0)	0% (0)	0% (0)	3% (1)	14% (4)	19% (7)	14% (6)	15% (7)	21% (11)	29% (17)	24% (16)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	76% (7)	85% (11)	69% (11)	58% (11)	67% (17)	70% (24)	64% (26)	58% (26)	57% (30)	66% (37)	67% (43)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	47% (4)	62% (8)	66% (11)	68% (13)	63% (16)	58% (20)	69% (28)	70% (31)	76% (40)	66% (37)	68% (43)
Kombinationstherapie insgesamt	18% (2)	8% (1)	13% (2)	8% (2)	14% (4)	24% (8)	16% (7)	18% (8)	16% (9)	18% (10)	14% (9)
Monotherapie GC	35% (3)	31% (4)	22% (4)	24% (5)	24% (6)	18% (6)	15% (6)	11% (5)	8% (4)	16% (9)	18% (12)
Seropositiv											
DAS Anzahl	18	22	17	29	72	62	35	79	39	52	55
DAS Median	3,935	3,795	3,21	3,64	3,075	2,965	2,1	2,72	2,48	3,45	2,86
DAS Mittelwert	3,99	4,14	3,32	3,43	3,30	3,03	2,59	3,09	2,96	3,64	3,19
CRP Anzahl	33	56	71	95	113	137	136	149	149	183	168
CRP Median	6,1	5,05	5,5	3,5	3,4	3,9	4,15	3,3	3,9	4,8	4,5
CRP Mittelwert	13,82	10,06	12,03	6,55	7,42	9,56	7,95	7,27	7,78	18,58	9,96
BSG Anzahl	25	43	54	75	106	122	95	123	97	116	110
BSG Median	20	18	13,5	17	13	13	12	16	14	20	18
BSG Mittelwert	24,20	22,16	18,87	21,89	17,46	18,96	16,75	20,52	18,69	24,10	22,04

7. Anhang

GC-Dosis Mittelwert	6,07	6,72	5,45	6,03	7,25	7,30	6,38	8,80	6,82	8,42	9,59
GC-Dosis Median	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Einsatz von csDMARDs insgesamt	88% (32)	85% (43)	97% (56)	87% (61)	79% (65)	80% (72)	79% (78)	81% (84)	82% (90)	75% (92)	72% (95)
Einsatz von Biologika insgesamt	8% (3)	6% (3)	9% (5)	21% (15)	29% (24)	37% (33)	34% (33)	35% (36)	31% (34)	33% (40)	28% (37)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	63% (23)	63% (32)	53% (30)	43% (30)	56% (46)	62% (56)	58% (57)	60% (62)	54% (60)	57% (70)	62% (81)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	60% (22)	63% (32)	62% (36)	72% (51)	61% (50)	60% (54)	61% (60)	60% (63)	65% (72)	67% (82)	69% (90)
Kombinationstherapie insgesamt	18% (7)	14% (7)	21% (12)	18% (13)	23% (19)	27% (25)	26% (25)	27% (29)	23% (26)	20% (25)	16% (21)
Monotherapie GC	22% (8)	23% (12)	17% (10)	11% (8)	17% (14)	12% (11)	14% (14)	13% (13)	11% (13)	13% (16)	16% (21)
Seronegativ:											
DAS Anzahl	4	3	5	4	12	12	8	20	13	9	27
DAS Median	3,39	4,16	5,15	3,17	3,1	3,06	2,385	2,635	2,19	2,75	3,27
DAS Mittelwert	3,76	4,25	4,76	3,14	3,24	2,97	2,77	3,02	2,68	3,46	3,13
CRP Anzahl	8	11	17	19	29	32	37	39	47	56	60
CRP Median	5,25	3,2	5,3	4,2	3,62	3,85	5	5,9	3,3	3,6	3,7
CRP Mittelwert	23,64	6,78	8,09	20,16	5,32	15,46	13,40	19,14	6,60	6,84	7,36
BSG Anzahl	3	12	13	13	26	27	31	38	32	33	42
BSG Median	37	26,5	18	12	15	19	17	17	13	18	17
BSG Mittelwert	39,00	25,83	18,69	13,77	16,50	22,48	21,61	22,32	17,38	20,52	19,43
GC-Dosis Mittelwert	6,00	5,37	7,27	5,09	4,97	6,05	5,43	5,16	5,60	5,93	5,47
GC-Dosis Median	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Einsatz von csDMARDs insgesamt	59% (7)	73% (10)	75% (12)	63% (11)	60% (14)	65% (21)	69% (25)	78% (29)	76% (35)	64% (31)	63% (37)
Einsatz von Biologika insgesamt	5% (1)	8% (1)	9% (2)	9% (2)	9% (2)	6% (2)	13% (5)	15% (6)	14% (7)	20% (10)	17% (10)
Einsatz Glukokortikoide insgesamt	68% (8)	81% (11)	75% (12)	69% (12)	68% (16)	67% (21)	68% (24)	59% (22)	57% (26)	62% (30)	63% (37)
Monotherapie (exkl GC) insgesamt	64% (7)	73% (10)	66% (11)	60% (11)	55% (13)	52% (17)	62% (22)	69% (26)	75% (34)	69% (33)	74% (43)
Kombinationstherapie insgesamt	0% (0)	4% (1)	9% (2)	6% (1)	6% (2)	10% (3)	10% (4)	12% (5)	8% (4)	7% (4)	3% (2)
Monotherapie GC	36% (4)	23% (3)	25% (4)	34% (6)	38% (9)	38% (12)	28% (10)	19% (7)	18% (8)	23% (11)	23% (13)

Tabelle 34: Verlauf von Therapie, DAS-28, CRP, BSG und Glukokortikoid-Dosis im Krankheitsverlauf nach Geschlecht, Serologie und Erkrankungsdauer aufgeschlüsselt, Prozente beziehen sich nur auf das Patienten-Kollektiv mit Therapie, außer bei „keinerlei Therapie“ bei „Gesamt“, hier beziehen sich die Porzentangabe auf den Anteil vom Gesamtkollektiv

7. Anhang

7.4 DAS-28 Erhebung

Gelenkstatus					Laborchemische Entzündungs-parameter		Patientenurteil zum Allgemein-Befinden			
	Geschwollen		Druckschmerzhaft		CRP	BSG	Visuelle Analogskala			
	Links	Rechts	Links	Rechts						
Schulter	0-1	0-1	0-1	0-1						
Ellenbogen	0-1	0-1	0-1	0-1						
Handgelenk	0-1	0-1	0-1	0-1						
MCP I-V	0-5	0-5	0-5	0-5						
PIP I-V	0-5	0-5	0-5	0-5						
Knie	0-1	0-1	0-1	0-1						
Summe	0-28		0-28		0-∞ mg/l	0-∞ mm/h	0-100 mm			
Berechnung	$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(Anzahl\ druckschmerzhaft\ Gelenke)}$ $+ 0,28 \times \sqrt{(Anzahl\ geschwollene\ Gelenke)} + 0,70 \times LN(CRP\ oder\ BSG)$ $+ 0,014 \times (Patientenurteil\ laut\ VAS)$									

Tabelle 35: DAS-28-Erhebung

7.5 ACR-Klassifikations-Kriterien

Bei allen Patienten, die eine Synovitis in mindestens einem Gelenk, für die es keine andere Erklärung im Rahmen einer anderen Erkrankung gibt, sollte die Erfüllung der Kriterien überprüft werden. Für jeden Parameter wird der höchste erreichte Punktwert vergeben und summiert. Bei einem Ergebnis von unter 6 Punkten ist eine RA unwahrscheinlich, bei einem Ergebnis von über 6 Punkten soll der Patienten als RA-Patient klassifiziert werden, in beiden Fällen soll im Verlauf von 6 Monaten der Score erneut erhoben und die Diagnose überprüft werden.

Patienten, die bereits RA-typische Gelenkerosionen zeigen oder einen langjährigen Krankheitsverlauf haben und die Kriterien anhand retrospektiver Daten in der Vergangenheit erfüllt haben, kann eine RA diagnostiziert werden auch wenn die Erkrankung derzeit inaktiv ist und die Kriterien nicht erfüllt werden. Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen, da sie unter der Annahme einer frühen RA bereits behandelt werden, sollen im Verlauf erneut getestet werden [42].

Punkte	Geschwollene oder druckschmerzhaft Gelenke	Serologie	Entzündungsparameter im Blut	Symptombdauer*
0	≤ 1 (mittel)großes Gelenk ***	RF + ACPA negativ	CRP und BSG normal	< 6 Wochen
1	2-10 (mittel)große Gelenke ***		CRP oder BSG erhöht	> 6 Wochen
2	1-3 kleine Gelenke **	RF oder ACPA erhöht		
3	4-10 kleine Gelenke **	RF oder ACPA mehr als dreifach über der Norm erhöht		
5	> 10 Gelenke****, davon mindestens 1 kleines Gelenk **			
Legende	<p>* des am längsten betroffenen Gelenks, welches zum Zeitpunkt der Untersuchung aktiv ist</p> <p>** MCP und PIP I-V, MTP II-V, Großzehnmittelgelenke und Handgelenke. Ausgeschlossen sind Daumensattelgelenk, Großzehengrundgelenk (MTP I), Finger- und Zehen-Endgelenke</p> <p>***Gelenke der Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie und Sprunggelenk</p> <p>**** hier können auch nicht aufgelistete Gelenke, beispielsweise Temporomandibular-, Acromioclavicular- und Sternoclaviculargelenke einfließen.</p>			

Tabelle 36: ACR-Klassifikationskriterien

7. Anhang

7.6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screenshot Patientenliste - Datenbank-Startfeld in der Übersicht	40
Abbildung 2: Screenshot Eingabefeld Patientenstammdaten	41
Abbildung 3: Screenshot Eingabefeld Erstdiagnose	42
Abbildung 4: Screenshot Eingabefeld Nebendiagnosen	42
Abbildung 5: Screenshot Eingabefeld Labor	43
Abbildung 6: Screenshot Eingabefeld Therapieverlauf	44
Abbildung 7: Screenshot Eingabefeld Medikamentöse Therapie	44
Abbildung 8: Eingabefenster Aktivitätsindices	45
Abbildung 9: Geschlechterverteilung nach Serologie in %, Absolutwerte in den Balken	47
Abbildung 10: Geschlechterverteilung seropositiver Patienten nach Erkrankungsalter, Absolutwerte in den Balken	47
Abbildung 11: Geschlechterverteilung seronegativer Patienten nach Erkrankungsalter, Absolutwerte in den Balken	47
Abbildung 12: Erkrankungsdauer Ende 2015; Absolutwerte über den Balken	48
Abbildung 13: Altersverteilung bei Erstdiagnose	48
Abbildung 14: Erstdiagnose-Alter nach Geschlecht und Serologie in Jahren	49
Abbildung 15: Anzahl der Erstdiagnosen pro 5-Jahresintervall 1965 bis 2015	49
Abbildung 16: Latenz Erstmanifestation bis Erstdiagnose in Monaten in Abhängigkeit vom Jahr der Erstdiagnose, Anzahl der Patienten über den Balken	50
Abbildung 17: Mittlere Latenz Erstdiagnose bis Ersttherapie 1968-2015 in Jahren, Patientenzahl über den Balken	51
Abbildung 18: Mittlere Latenz Erstdiagnose bis Ersttherapie 2000-2015 in Monaten; Patientenzahl über den Balken	51
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung des ersten und letzten dokumentierter DAS-28, Absolutwerte über den Balken	52
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung des höchsten und niedrigsten DAS-28 nach Serologie und Geschlecht, Absolutwerte auf den Balken	52
Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf des DAS-28, die linke Achse zeigt die prozentuale Häufigkeit der verschiedenen DAS-28-Bereiche, die rechte Achse zeigt den Absolutwert des mittleren DAS-28 (blaue Linie)	53
Abbildung 22: Median des DAS-28 nach Jahr, Geschlecht und Serologie	54
Abbildung 23: Eingesetzte Medikamente mit prozentualer Häufigkeit; Absolutwerte über den Balken	56
Abbildung 24: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei unter 45-Jährigen	59
Abbildung 25: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei über 45-Jährigen	59
Abbildung 26: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei Frauen	59
Abbildung 27: Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes in der Ersttherapie bei Männern	59
Abbildung 28: Therapieverlauf über die Zeit inklusive des mittleren DAS-28 und der mittleren Glukokortikoid-Dosis (beide rechte Achse) in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose. csDMARDs= konventionelle DMARDs, GC= Glukokortikoide	60
Abbildung 29: Relativer Medikamenten-Einsatz und mittlerer DAS-28 nach Geschlecht und Serologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, 5 und 10 Jahre nach Erstdiagnose. Absolutwerte des mittleren DAS-28 und Anzahl DAS-28 in den Balken	61
Abbildung 30: Therapieverlauf über die Zeit inklusive des Medians des DAS-28 und der mittleren Glukokortikoid-Dosis (beide rechte Achse) in den Jahren 2005-2015. csDMARDs= konventionelle DMARDs, GC= Glukokortikoide	63
Abbildung 31: Relativer Medikamenten-Einsatz und medianer DAS-28 nach Serologie und Geschlecht in den Jahren 2005, 2010 und 2015, Absolutwerte des mittleren DAS-28 und Anzahl der eingeflossenen DAS-28 auf den Balken	63
Abbildung 32: Mittelwerte des ersten, mittleren und letzten DAS-28 in Abhängigkeit von der Ersttherapie, Patientenzahl hinter den Balken	64
Abbildung 33: Mittelwerte des DAS-28 von Monat 0 und 6 in Abhängigkeit von der Ersttherapie, genauer Mittelwert und Anzahl der DAS-28 hinter den Balken	64
Abbildung 34: Mittelwerte des ersten, mittleren und letzten DAS-28 in Abhängigkeit zur Anzahl an Therapieänderungen, Absolutwerte über den Balken, in Klammern Anzahl der erhobenen DAS-28	65
Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung des mittleren DAS-28 in Abhängigkeit von der Anzahl der Therapieänderungen, Absolutwerte über den Balken	65
Abbildung 36: Überwiegende Therapie in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Absolutwerte über den Balken	66
Abbildung 37: Intensivste Therapie in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, Absolutwerte über den Balken	66
Abbildung 38: Dauer der Glukokortikoid-Gabe in Monaten in Abhängigkeit von Geschlecht und Serologie, Patientenzahl über den Balken	66
Abbildung 39: Glukokortikoid-Gabe über die Zeit, Absolutwerte der Patienten, die Glukokortikoide bekommen sowie derer die keine bekommen auf der linken Achse und die mittlere Glukokortikoid-Dosis in mg auf der rechten Achse	67
Abbildung 41: Mittelwert DAS-28 in Abhängigkeit von Steroid-Einnahme, -Einnahmedauer und -Dosis, Patientenzahl über den Balken	68
Abbildung 42: DAS-28 in Abhängigkeit von der Schmerzmitteleinnahme, Absolutwerte in den Balken	69
Abbildung 43: Osteoporoseprophylaxe und Geschlecht, Absolutwerte über den Balken	70
Abbildung 44: Verteilung der Osteoporoseprophylaxe nach Geschlecht, Absolutwerte in den Balken	70
Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf der Laborwerte als Absolutwerte auf der linken Achse und des mittleren DAS-28 als Absolutwert auf der rechten Achse	73

7. Anhang

Abbildung 46: Anzahl von Nebendiagnosen pro Patient, Patientenanzahl zusätzlich über den Balken	74
Abbildung 47: DAS-28 in Abhängigkeit von der Anzahl an Nebendiagnosen, Anzahl der Patienten über den Balken	75
Abbildung 48: Geografische Verteilung der 5 Register [1]	84
Abbildung 49: Mittelwerte der DAS-28 nach Erstdiagnosezeitpunkt, über den Balken Anzahl der DAS-28, die in die Berechnung einfließen. <i>Es können mehrere DAS-28 pro Patient einfließen. Da auch der erste und letzte DAS-28 einfließen, die unabhängig vom Abfragezeitraum sind, liegen auch für Patienten mit einer Erstdiagnose in der tiefen Vergangenheit, DAS-28 vor.</i>	86
Abbildung 50: Altersverteilung der 5 internationalen Register (Gesamt umfasst diese 5 Register) [218] sowie des Registers der Universitätsmedizin Mainz	87
Abbildung 51: Geschlechtsverteilung im Vergleich der Register („Gesamt“ umfasst die 5 internationalen Register) [1, 258]	88
Abbildung 52: Frauenanteil deutschlandweit [218] und im RA-Register Mainz nach Serologie in Prozent	88
Abbildung 53: Vergleich des CRP, BSG und DAS-28 der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 [218] mit dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz, linke Achse für BSG/CRP, rechte Achse für DAS-28.....	102

7.7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien [42]	24
Tabelle 2: Geschlechterverteilung seropositiver und seronegativer Patienten nach Erkrankungsalter, Absolutwerte in den Klammern.....	47
Tabelle 3: Zeitpunkt der Erstdiagnose nach Geschlecht und Serologie, Prozentwerte in Klammern	49
Tabelle 4: Patientenverteilung bezüglich der Latenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose, Absolutwerte. Prozentuale Verteilung in Klammern.	50
Tabelle 5: Mittlere Latenz zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose nach Serologie und Geschlecht in Monaten, in Klammern Werte in Tagen angegeben.....	50
Tabelle 6: Mittelwerte des ersten, aller und des letzten DAS-28 und nach Serologie und Geschlecht	51
Tabelle 7: Zeitlicher Verlauf des DAS-28, Absolutwerte. Prozentuale Verteilung in Klammern. First= Erster Das-28, Last= Letzter Das-28	53
Tabelle 8: DAS-28 nach Jahr, Geschlecht und Serologie	54
Tabelle 9: Eingesetzte Medikamente sowie Therapieformen in der rheumaspezifischen Ersttherapie exklusive Glukokortikoide mit prozentualer Häufigkeit; Absolutwerte in Klammern; csDMARDs= konventionelle DMARDs	56
Tabelle 10: Eingesetzte Medikamente sowie Therapieformen in der intensivsten Therapiephase mit prozentualer Häufigkeit exklusive Glukokortikoide; Absolutwerte in Klammern; csDMARDs= konventionelle DMARDs	57
Tabelle 11: Eingesetzte Medikamente sowie Therapieformen in der überwiegenden Therapie mit prozentualer Häufigkeit exklusive Glukokortikoide; Absolutwerte in Klammern; csDMARDs= konventionelle DMARDs	58
Tabelle 12: Verlauf der Therapie, des DAS-28, des CRPs und der BSG sowie des Glukokortikoideinsatzes in den ersten 10 Jahren nach Erstdiagnose.....	60
Tabelle 14: Therapieverlauf des gesamten Kollektivs inklusive des Medians des DAS-28, des CRPs und BSGs sowie der Glukokortikoid-Dosis nach Jahren (Absolutwerte in Klammern); csDMARDs= konventionelle DMARDs	62
Tabelle 15: Glukokortikoid-Gabe und DAS-28, Anzahl der Patienten in Klammern	67
Tabelle 16: Versorgung mit Osteoporoseprophylaxe bei Osteoporose/Osteopenie, Prozentuale Verteilung in Klammern	69
Tabelle 17: Laborwerte bei Erstdiagnose nach Serologie, Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose, Patientenanzahl in Klammern.....	71
Tabelle 18: Median, Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie Anzahl der abgefragten Laborwerte im Beobachtungszeitraum	72
Tabelle 19: Mittelwerte der Laborwerte nach Serologie, Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose; Patientenanzahl in Klammern.....	72
Tabelle 20: Zeitlicher Verlauf der Laborwerte und DAS-28 Monat 0-60; Patientenanzahl in Klammern.....	73
Tabelle 21: Zeitlicher Verlauf der Laborwerte und DAS-28 Monat 66-126; Patientenanzahl in Klammern.....	74
Tabelle 22: Anzahl der Nebendiagnosen in Abhängigkeit von Serologie, Geschlecht, Erkrankungsalter. Absolutwerte in Klammern.....	75
Tabelle 23: Vorschlag für die Kategorisierung von Komorbiditäten mit korrespondierenden ICD-10-Codes. Mit Stern markierte Kategorien entsprechen den Kategorien des RDCI [60, 253]	83
Tabelle 24: Patientencharakteristika der 5 internationalen Register [1] in Vergleich mit dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz. EV=Erstvorstellung; NA=nicht angegeben, *hier fließt die Seropositivität sowohl für RF als auch ACPA ein.....	87
Tabelle 25: Vergleich Patientencharakteristika der deutschen Kerndatenerhebung 2014 [218], ADAPTERA [258] und des RA-Registers der Universitätsmedizin Mainz, mittleres Alter des Mainzer Registers im Jahr 2015	87
Tabelle 26: Mittelwert des DAS-28 und Verteilung des DAS-28 in der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 [218] und dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz.....	92

7. Anhang

Tabelle 27: Verteilung des DAS-28 in den 5 internationalen Registern (Gesamt umfasst alle 5 internationalen Register) [1] und dem RA-Register der Universitätsmedizin Mainz.....	93
Tabelle 28: Entwicklung des DAS-28, der BSG sowie der Therapie über die Zeit in Vergleich mit sequentiellen Beobachtungsstudien in London [268]	94
Tabelle 29: Behandlung bei Einschluss ins Register der 5 internationalen Register (Gesamt umfasst die 5 internationalen Register) [1] versus der aktuellen Therapie in der deutschlandweiten Kerndatenerhebung 2014 [218] und der Ersttherapie im RA-Register der Universitätsmedizin Mainz sowie der Therapie im RA-Register der Universitätsmedizin Mainz im Jahr 2014; UMM= Universitätsmedizin Mainz.....	95
Tabelle 30: Laborwerte des RA-Registers der Universitätsmedizin Mainz im Vergleich mit 5 internationalen Registern (Gesamt umfasst die 5 internationalen Register) [1]. NA=Nicht angegeben. *=Da im vorliegenden Register keine Unterscheidung zwischen ACPA und RF Positivität erfolgte, sind in dieser Zahl auch Patienten, die für ACPA positiv sind, enthalten.....	102
Tabelle 31: Eingesetzte Mono-, Zweifach- und Dreifach-Therapien in der Ersttherapie in prozentualer Häufigkeit, Absolutwerte in Klammern. ABA= Abatacept, AZA= Azathioprin, HCQ= Hydroxychloroquin, LEF= Leflunomid, MMF= Mycophenolatmofetil, MTX= Methotrexat, SSZ= Sulfasalazin, TNF= TNF- α -Inhibitor, TOC= Tocilizumab.....	106
Tabelle 32: Eingesetzte Mono-, Zweifach- und Dreifach-Therapien in der intensivsten Therapiephase in prozentualer Häufigkeit, Absolutwerte in Klammern. ABA= Abatacept, AZA= Azathioprin, HCQ= Hydroxychloroquin, LEF= Leflunomid, MMF= Mycophenolatmofetil, MTX= Methotrexat, SSZ= Sulfasalazin, TNF= TNF- α -Inhibitor, TOC= Tocilizumab	107
Tabelle 33: Eingesetzte Mono-, Zweifach- und Dreifach-Therapien in der überwiegenden Therapie in prozentualer Häufigkeit, Absolutwerte in Klammern. ABA= Abatacept, AZA= Azathioprin, HCQ= Hydroxychloroquin, LEF= Leflunomid, MMF= Mycophenolatmofetil, MTX= Methotrexat, SSZ= Sulfasalazin, TNF= TNF- α -Inhibitor, TOC= Tocilizumab	108
Tabelle 34: Verlauf von Therapie, DAS-28, CRP, BSG und Glukokortikoid-Dosis im Krankheitsverlauf nach Geschlecht, Serologie und Erkrankungsdauer aufgeschlüsselt, Prozente beziehen sich nur auf das Patienten-Kollektiv mit Therapie	111
Tabelle 35: Verlauf von Therapie, DAS-28, CRP, BSG und Glukokortikoid-Dosis im Krankheitsverlauf nach Geschlecht, Serologie und Erkrankungsdauer aufgeschlüsselt, Prozente beziehen sich nur auf das Patienten-Kollektiv mit Therapie, außer bei „keinerlei Therapie“ bei „Gesamt“, hier beziehen sich die Prozentangabe auf den Anteil vom Gesamtkollektiv ..	113
Tabelle 36: DAS-28-Erhebung	114
Tabelle 37: ACR-Klassifikationskriterien.....	114

7.8 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ABA= Abatacept

ACPA= anti-CCP-Antikörper

ACR= American College of Rheumatology

ADAPThERA=risikoADAPtierte Rheuma-THERapie-Studie

APC= Antigen-präsentierende Zellen

AZA= Azathioprin

BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit

CAPEA= Course And Prognosis of Early Arthritis

CCP= Cyclisches Citrulliniertes Peptid

CRP= C-reaktives Protein

csDMARDs= konventionelle DMARDs

CTLA4= cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4

CORRONA= Consortium of Rheumatology Researchers of North America

CORRONA International= Consortium of Rheumatology Researchers of North America International (East Europe, Latin America, India)

CRP= c-reaktives Protein

DAS-28= Disease-activity-score-28

DMARDs= disease modifying anti-rheumatic drugs

DIP= distalen Interphalangealgelenke

EPC= endotheliale Percursorzelle

EULAR= European League against Rheumatism

GC= Glukokortikoide

7. Anhang

GM-CSF= Granulocyte-Monocyte-colony-stimulating-factor
HAQ= Health Assessment Questionnaire
HCQ= Hydroxychloroquin
HEV= High Endothelial Venules
HLA= Human Leukocyte Antigen
ICD-10= Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision
IL= Interleukin
Ig= Immunglobulin
IORRA= the Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis Cohort
JAK= Janus-Kinase
IRF5= Interferon regulatory factor 5
KG= Körpergewicht
LEF= Leflunomid
MCP= Metacarpophalangealgelenke
MHC II= Major Histocompatibility Complex II
MMF= Mycophenolat-Mofetil
MMP= Matrix-Metallo-Proteinase
MTP= Metatarsophalangealgelenke
MTX= Methotrexat
NA= Nicht angegeben
NF- κ B= nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NOAR= Norfolk Arthritis Register
NSAR= Nicht-steroidale Anti-Rheumatika
ORA= Multizentrische Studie zur Osteoporose bei RA
PADI4= Peptidylarginine deiminase 4
PHQ-9= Patient Health Questionnaire 9
PIP= Proximalen Interphalangealgelenke
PTPN22= Phosphat Tyrosine Phosphatase N22
RA= Rheumatoide Arthritis
RABBIT= Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie
RANKL= Receptor activator nuclear factor kappa B ligand
RAPID3= routine assessment of patient index data 3
RDCI= rheumatic disease comorbidity index
RF= Rheumafaktor
Rheuma-VOR= Netzwerk für die „Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation“
SLE= Systemischer Lupus erythematodes
SPSS= Statistical Package for Social Sciences
SRR= Swedish Rheumatology Quality of Care Register
SSZ= Sulfasalazin
STAT4= Signal transducer and activator of transcription 4
TGF- β = transforming growth factor β
TH1= T-Helferzellen vom Typ 1
TH17= T-Helferzellen, die IL-17 produzieren
TH2= T-Helferzellen vom Typ 2

7. Anhang

TNF- α = Tumor Necrosis Faktor alpha

TNF= TNF- α -Inhibitor

TOC= Tocilizumab

TRAF1/C5= TNF- α receptor associated-factor 1/ complement component 5

Tregs= regulatorische T-Zellen

UMM= Universitätsmedizin Mainz

7.9 Literaturverzeichnis

1. Michaud, K., et al., *Can rheumatoid arthritis (RA) registries provide contextual safety data for modern RA clinical trials? The case for mortality and cardiovascular disease.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2016. **75**(10): p. 1797-1805.
2. Longmore, M., et al., *Oxford Handbook of Clinical Medicine.* 9 ed. 2014, Oxford University Press, New York, USA: Oxford University Press Inc., New York. 2.
3. Herold, G., *Innere Medizin Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2015.* 2015, Köln: Herold, G. 8.
4. Cross, M., et al., *The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(7): p. 1316-22.
5. Wikipedia-Autoren. *Rheuma.* 2019 07.10.2019 [cited 2020 20.01.2020]; Available from: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Rheuma&oldid=192931139>.
6. Hollstein, G. *Rheumatischer Formenkreis* 2019 10.2019 [cited 2020 20.1.2020]; Available from: <https://www.pschyrembel.de/Rheumatischer%20Formenkreis/K0763>.
7. Goldblatt, F. and S.G. O'Neill, *Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases.* The Lancet, 2013. **382**(9894): p. 797-808.
8. Wikipedia-Autoren. *Vaskulitis.* 23.03.2019 20.01.2020]; Available from: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaskulitis&oldid=186841628>.
9. *Praktische Rheumatologie.* 5 ed. 2012: Wanivenhaus, A.
10. Aceves-Avila, F.J., F. Medina, and A. Fraga, *The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal.* J Rheumatol, 2001. **28**(4): p. 751-7.
11. Appelboom, T., *Hypothesis: Rubens--one of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th-17th century?* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(5): p. 681-3.
12. Dequeker, J. and H. Rico, *Rheumatoid arthritis-like deformities in an early 16th-century painting of the Flemish-Dutch school.* JAMA, 1992. **268**(2): p. 249-51.
13. Arcini, C., *Rheumatoid arthritis - rare findings from Scanian skeletal remains from Viking and medieval times.* Sydsven Medicinhist Salsk Arsskr, 1992. **18**: p. 11-21.
14. Leden, I., E. Persson, and O. Persson, *Aspects of the history of rheumatoid arthritis in the light of recent osteo-archaeological finds.* Scand J Rheumatol, 1988. **17**(5): p. 341-52.
15. Fontecchio, G., L. Ventura, and A.M. Poma, *Further genomic testing and histological examinations confirm the diagnosis of rheumatoid arthritis in an Italian mummy from the 16th century.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(4): p. 630.
16. Buchanan, W.W., *Rheumatoid arthritis: another New World disease?* Semin Arthritis Rheum, 1994. **23**(5): p. 289-94.
17. Entezami, P., et al., *Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis.* Hand Clin, 2011. **27**(1): p. 1-10.
18. Short, C.L., *The antiquity of rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1974. **17**(3): p. 193-205.
19. Klepinger, L.L., *Paleopathologic evidence for the evolution of rheumatoid arthritis.* Am J Phys Anthropol, 1978. **50**(1): p. 119-22.
20. Landre-Beauvais, A.J., *The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800.* Joint Bone Spine, 2001. **68**(2): p. 130-43.
21. Garrod, A.B., *On Gout and Rheumatism. The differential Diagnosis, and the Nature of the so-called Rheumatic Gout.* Med Chir Trans, 1854. **37**: p. 181-220.
22. Garrod, A.E., *A Contribution to the Theory of the Nervous Origin of Rheumatoid Arthritis.* Med Chir Trans, 1888. **71**: p. 89-105.
23. Joshi, V.R., *Rheumatology, past, present and future.* J Assoc Physicians India, 2012. **60**: p. 21-4.
24. Sebbag, M., et al., *The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies.* J Clin Invest, 1995. **95**(6): p. 2672-9.
25. Young, B.J., et al., *Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis.* Br Med J, 1979. **2**(6182): p. 97-9.
26. Rose, H.M., C. Ragan, and et al., *Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis.* Proc Soc Exp Biol Med, 1948. **68**(1): p. 1-6.
27. Waaler, E., *On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles (Reprinted from Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, vol 17, pg 172-188, 1940).* Clinical and Experimental Rheumatology, 1998. **16**(3): p. 343-344.
28. Hench, P.S., *Potential Reversibility of Rheumatoid Arthritis.* Ann Rheum Dis, 1949. **8**(2): p. 90-6.
29. Svartz, N., *The treatment of rheumatic polyarthritis with acid azo compounds.* Rheumatism, 1948. **4**(1): p. 180-5.
30. Elion, G.B., et al., *The metabolism of 2-amino-6-[(1-methyl-4-nitro-5-imidazolyl)thio]purine (B.W. 57-323) in man.* Cancer Chemother Rep, 1960. **8**: p. 47-52.

7. Anhang

31. Case, J.P., *Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 1: the older drugs.* Am J Ther, 2001. **8**(2): p. 123-43.
32. Glyn, J., *The discovery and early use of cortisone.* J R Soc Med, 1998. **91**(10): p. 513-7.
33. Upchurch, K.S. and J. Kay, *Evolution of treatment for rheumatoid arthritis.* Rheumatology, 2012. **51**(suppl_6): p. vi28-vi36.
34. Moreland, L.W., et al., *Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 478-86.
35. Janssen Biotech, I., *Remicade™ (Infliximab) Prescribing Information.* 2013, Janssen Biotech, Inc.: Horsham, PA 19044.
36. Boers, M., *Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(7): p. 1771-4.
37. O'Dell, J.R., *Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity?* Arthritis Rheum, 2002. **46**(2): p. 283-5.
38. Goekoop-Ruiterman, Y.P., et al., *Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(11): p. 3381-90.
39. Goekoop-Ruiterman, Y.P., et al., *Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(2 Suppl): p. S126-35.
40. Ropes, M.W., et al., *1958 Revision of Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis.* Arthritis and Rheumatism, 1959. **2**(1): p. 16-20.
41. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1988. **31**(3): p. 315-24.
42. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(9): p. 1580-8.
43. Ollier, W.E. and A. MacGregor, *Genetic epidemiology of rheumatoid disease.* Br Med Bull, 1995. **51**(2): p. 267-85.
44. Alamanos, Y., P.V. Voulgari, and A.A. Drosos, *Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review.* Semin Arthritis Rheum, 2006. **36**(3): p. 182-8.
45. Silman, A.J. and J.E. Pearson, *Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.* Arthritis Res, 2002. **4 Suppl 3**: p. S265-72.
46. Del Puente, A., et al., *High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians.* Am J Epidemiol, 1989. **129**(6): p. 1170-8.
47. Harvey, J., et al., *Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence.* Arthritis Rheum, 1981. **24**(5): p. 717-21.
48. Gabriel, S.E., *The epidemiology of rheumatoid arthritis.* Rheum Dis Clin North Am, 2001. **27**(2): p. 269-81.
49. Myasoedova, E., et al., *Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality.* Curr Rheumatol Rep, 2010. **12**(5): p. 379-85.
50. Avina-Zubieta, J.A., et al., *Risk of Cardiovascular Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies.* Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research, 2008. **59**(12): p. 1690-1697.
51. Radovits, B.J., et al., *Excess Mortality Emerges After 10 Years in an Inception Cohort of Early Rheumatoid Arthritis.* Arthritis Care & Research, 2010. **62**(3): p. 362-370.
52. Pincus, T., R.H. Brooks, and L.F. Callahan, *Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures.* Ann Intern Med, 1994. **120**(1): p. 26-34.
53. Book, C., T. Saxne, and L.T.H. Jacobsson, *Prediction of Mortality in Rheumatoid Arthritis Based on Disease Activity Markers.* Journal of Rheumatology, 2005. **32**(3): p. 430-434.
54. Turesson, C., L. Jacobsson, and U. Bergstrom, *Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality.* Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(7): p. 668-74.
55. Peltomaa, R., et al., *Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2002. **61**(10): p. 889-894.
56. Koivuniemi, R., et al., *Causes of death in patients with rheumatoid arthritis autopsied during a 40-year period.* Rheumatol Int, 2008. **28**(12): p. 1245-52.
57. Gabriel, S.E., C.S. Crowson, and W.M. O'Fallon, *Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades?* J Rheumatol, 1999. **26**(12): p. 2529-33.
58. Gonzalez, A., et al., *The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(11): p. 3583-7.
59. Pincus, T. and L.F. Callahan, *Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity.* J Rheumatol, 1986. **13**(5): p. 841-5.
60. Michaud, K. and F. Wolfe, *Comorbidities in rheumatoid arthritis.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(5): p. 885-906.
61. Gonzalez, A., et al., *The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population.* Arthritis and Rheumatism, 2007. **56**(11): p. 3583-3587.
62. Widdifield, J., et al., *Trends in Excess Mortality Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Ontario, Canada.* Arthritis Care & Research, 2015. **67**(8): p. 1047-1053.
63. Barnabe, C., B.J. Martin, and W.A. Ghali, *Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 522-9.

7. Anhang

64. Carmona, L., et al., *All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2007. **66**(7): p. 880-885.
65. Safiri, S., et al., *Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017*. *Ann Rheum Dis*, 2019. **78**(11): p. 1463-1471.
66. Sokka, T., et al., *Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study*. *Arthritis Res Ther*, 2010. **12**(2): p. R42.
67. Smolen, J.S., D. Aletaha, and I.B. McInnes, *Rheumatoid arthritis*. *Lancet*, 2016. **388**(10055): p. 2023-2038.
68. van der Helm-van Mil, A.H. and T.W. Huizinga, *Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets*. *Arthritis Res Ther*, 2008. **10**(2): p. 205.
69. Frisell, T., et al., *Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(1): p. 183-9.
70. Deighton, C.M., et al., *The contribution of HLA to rheumatoid arthritis*. *Clin Genet*, 1989. **36**(3): p. 178-82.
71. Kurreeman, F.A., et al., *A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis*. *PLoS Med*, 2007. **4**(9): p. e278.
72. Lee, A.T., et al., *The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status*. *Genes Immun*, 2005. **6**(2): p. 129-33.
73. Suzuki, A., et al., *Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis*. *Nat Genet*, 2003. **34**(4): p. 395-402.
74. Ronningen, K.S., et al., *Rheumatoid arthritis may be primarily associated with HLA-DR4 molecules sharing a particular sequence at residues 67-74*. *Tissue Antigens*, 1990. **36**(5): p. 235-40.
75. Verpoort, K.N., et al., *Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(10): p. 3058-62.
76. Vander Cruyssen, B., et al., *Prediction models for rheumatoid arthritis during diagnostic investigation: evaluation of combinations of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies and the human leucocyte antigen-shared epitope*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(3): p. 364-9.
77. Gregersen, P.K., J. Silver, and R.J. Winchester, *The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1987. **30**(11): p. 1205-13.
78. Viatte, S., et al., *Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response*. *JAMA*, 2015. **313**(16): p. 1645-56.
79. Farragher, T.M., et al., *Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(2): p. 359-69.
80. Jacob, C.O., et al., *Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor alpha: relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. **87**(3): p. 1233-7.
81. Wordsworth, B.P., et al., *HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. **86**(24): p. 10049-53.
82. Wellcome Trust Case Control, C., *Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls*. *Nature*, 2007. **447**(7145): p. 661-78.
83. Jaraquemada, D., et al., *HLA and rheumatoid arthritis: a combined analysis of 440 British patients*. *Ann Rheum Dis*, 1986. **45**(8): p. 627-36.
84. Uhlig, T., K.B. Hagen, and T.K. Kvien, *Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1999. **26**(1): p. 47-54.
85. Voigt, L.F., et al., *Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis*. *Epidemiology*, 1994. **5**(5): p. 525-32.
86. Vessey, M.P., L. Villard-Mackintosh, and D. Yeates, *Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis*. *Contraception*, 1987. **35**(5): p. 457-64.
87. Symmons, D.P., et al., *Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England*. *Arthritis Rheum*, 1997. **40**(11): p. 1955-61.
88. Silman, A.J., J. Newman, and A.J. MacGregor, *Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(5): p. 732-5.
89. Karlson, E.W., et al., *A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(5): p. 910-7.
90. Bergstrom, U., et al., *Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50**(11): p. 2005-13.
91. Klein, K. and S. Gay, *Epigenetics in rheumatoid arthritis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2015. **27**(1): p. 76-82.
92. Mateen, S., et al., *Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *Clin Chim Acta*, 2016. **455**: p. 161-71.
93. Galligan, C.L., E.C. Keystone, and E.N. Fish, *Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis*. *J Autoimmun*, 2016. **69**: p. 38-50.
94. Chemin, K., L. Klareskog, and V. Malmstrom, *Is rheumatoid arthritis an autoimmune disease?* *Curr Opin Rheumatol*, 2016. **28**(2): p. 181-8.
95. Kong, Y.Y., et al., *Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand*. *Nature*, 1999. **402**(6759): p. 304-9.

7. Anhang

96. Horwood, N.J., et al., *Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. **265**(1): p. 144-50.
97. Muller-Ladner, U., et al., *Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice*. *Am J Pathol*, 1996. **149**(5): p. 1607-15.
98. Firestein, G.S., *Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors?* *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(11): p. 1781-90.
99. Pap, T., et al., *Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells*. *Arthritis Res Ther*, 2003. **5**(3): p. R163-73.
100. McInnes, I.B., C.D. Buckley, and J.D. Isaacs, *Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape*. *Nat Rev Rheumatol*, 2016. **12**(1): p. 63-8.
101. McCachren, S.S., B.F. Haynes, and J.E. Niedel, *Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry*. *J Clin Immunol*, 1990. **10**(1): p. 19-27.
102. Mor, A., S.B. Abramson, and M.H. Pillinger, *The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction*. *Clin Immunol*, 2005. **115**(2): p. 118-28.
103. Krüger, K., *Diagnose und Therapie der rheumatoiden Arthritis*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2014(139): p. 12.
104. Castelar-Pinheiro Gda, R. and R.M. Xavier, *The Spectrum and Clinical Significance of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis*. *Front Immunol*, 2015. **6**: p. 320.
105. Silman, A.J., et al., *Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study*. *Br J Rheumatol*, 1993. **32**(10): p. 903-7.
106. Frisell, T., et al., *Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(11): p. 2773-82.
107. Grant, S.F., et al., *The inheritance of rheumatoid arthritis in Iceland*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(10): p. 2247-54.
108. MacGregor, A.J., et al., *Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(1): p. 30-7.
109. van der Woude, D., et al., *Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(4): p. 916-23.
110. Seldin, M.F., et al., *The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(6): p. 1071-9.
111. Chang, X., et al., *Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(1): p. 40-50.
112. Begovich, A.B., et al., *A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis*. *Am J Hum Genet*, 2004. **75**(2): p. 330-7.
113. Rieck, M., et al., *Genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes*. *J Immunol*, 2007. **179**(7): p. 4704-10.
114. Gregersen, P.K., et al., *PTPN22: setting thresholds for autoimmunity*. *Semin Immunol*, 2006. **18**(4): p. 214-23.
115. Chang, H.H., et al., *A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22*. *JCI Insight*, 2016. **1**(17): p. e90045.
116. Plenge, R.M., et al., *Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4*. *Am J Hum Genet*, 2005. **77**(6): p. 1044-60.
117. van Nies, J.A., et al., *The PTPN22 susceptibility risk variant is not associated with the rate of joint destruction in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(9): p. 1730-1.
118. Kallberg, H., et al., *Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis*. *Am J Hum Genet*, 2007. **80**(5): p. 867-75.
119. Plenge, R.M., et al., *TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genome-wide study*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(12): p. 1199-209.
120. Plenge, R.M., et al., *Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis*. *Nat Genet*, 2007. **39**(12): p. 1477-82.
121. Remmers, E.F., et al., *STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(10): p. 977-86.
122. Padyukov, L., et al., *A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(2): p. 259-65.
123. Elshazli, R. and A. Settin, *Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update*. *Immunobiology*, 2015. **220**(8): p. 1012-24.
124. Lee, H.S., et al., *Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus*. *Mol Med*, 2008. **14**(5-6): p. 293-300.
125. Jawaheer, D., et al., *Dissecting the genetic complexity of the association between human leukocyte antigens and rheumatoid arthritis*. *Am J Hum Genet*, 2002. **71**(3): p. 585-94.
126. Sigurdsson, S., et al., *Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(7): p. 2202-10.
127. Barnes, B.J., et al., *Global and distinct targets of IRF-5 and IRF-7 during innate response to viral infection*. *J Biol Chem*, 2004. **279**(43): p. 45194-207.

7. Anhang

128. Schoenemeyer, A., et al., *The interferon regulatory factor, IRF5, is a central mediator of toll-like receptor 7 signaling*. J Biol Chem, 2005. **280**(17): p. 17005-12.
129. Takaoka, A., et al., *Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors*. Nature, 2005. **434**(7030): p. 243-9.
130. Lorentzen, J.C., et al., *Association of arthritis with a gene complex encoding C-type lectin-like receptors*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(8): p. 2620-32.
131. Liu, Y., et al., *Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis*. Nat Biotechnol, 2013. **31**(2): p. 142-7.
132. Cope, A.P., *T cells in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2008. **10 Suppl 1**: p. S1.
133. Wagner, U.G., et al., *Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(24): p. 14447-52.
134. Stolt, P., et al., *Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 835-41.
135. Costenbader, K.H., et al., *Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women*. Am J Med, 2006. **119**(6): p. 503 e1-9.
136. Matthey, D.L., et al., *Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(3): p. 640-6.
137. Makrygiannakis, D., et al., *Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(10): p. 1488-92.
138. Klareskog, L., et al., *A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 38-46.
139. Damgaard, D., et al., *Smoking is associated with increased levels of extracellular peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in the lungs*. Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(3): p. 405-8.
140. Martel-Pelletier, J., D.J. Welsch, and J.P. Pelletier, *Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2001. **15**(5): p. 805-29.
141. Lee, H.S., et al., *Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 1745-53.
142. Too, C.L., et al., *Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA)*. Arthritis Res Ther, 2012. **14**(2): p. R89.
143. Padyukov, L., et al., *A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(10): p. 3085-92.
144. Jiang, X., et al., *An Immunochip-based interaction study of contrasting interaction effects with smoking in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(1): p. 149-55.
145. Heliovaara, M., et al., *Smoking and risk of rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1993. **20**(11): p. 1830-5.
146. Lundstrom, E., et al., *Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(6): p. 1597-603.
147. Matthey, D.L., et al., *Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2002. **47**(4): p. 403-7.
148. Linn-Rasker, S.P., et al., *Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(3): p. 366-71.
149. Turesson, C., et al., *A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(2): p. 307-14.
150. Pedersen, M., et al., *Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(4): p. R133.
151. Wood, I.S. and P. Trayhurn, *Adipokines and the signaling role of adipose tissue in inflammation and obesity*. Future Lipidology, 2006. **1**(1): p. 81-89.
152. Bermudez, E.A., et al., *Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women*. Am J Cardiol, 2002. **89**(9): p. 1117-9.
153. Attard, R., et al., *The impact of passive and active smoking on inflammation, lipid profile and the risk of myocardial infarction*. Open Heart, 2017. **4**(2): p. e000620.
154. Wilder, R.L., *Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. J Rheumatol Suppl, 1996. **44**: p. 10-2.
155. Carlens, C., et al., *Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(7): p. 1159-64.
156. Kallberg, H., et al., *Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(2): p. 222-7.
157. Bergstrom, U., et al., *Smoking, low formal level of education, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol, 2013. **42**(2): p. 123-30.
158. Mikuls, T.R., et al., *Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(1): p. 83-91.
159. Heliovaara, M., et al., *Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(8): p. 631-5.

7. Anhang

160. Mikuls, T.R., et al., *Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(5): p. 1090-100.
161. McGraw, W.T., et al., *Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase*. Infect Immun, 1999. **67**(7): p. 3248-56.
162. Quirke, A.M., et al., *Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 263-9.
163. Ortiz, P., et al., *Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors*. J Periodontol, 2009. **80**(4): p. 535-40.
164. Buckley, C.D., *Michael Mason prize essay 2003. Why do leucocytes accumulate within chronically inflamed joints?* Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(12): p. 1433-44.
165. Van Boxel, J.A. and S.A. Paget, *Predominantly T-cell infiltrate in rheumatoid synovial membranes*. N Engl J Med, 1975. **293**(11): p. 517-20.
166. Duke, O., et al., *An immunohistological analysis of lymphocyte subpopulations and their microenvironment in the synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies*. Clin Exp Immunol, 1982. **49**(1): p. 22-30.
167. Nevius, E., A.C. Gomes, and J.P. Pereira, *Inflammatory Cell Migration in Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2016. **51**(1): p. 59-78.
168. Steiner, G., et al., *Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(3): p. 202-13.
169. Klarenbeek, P.L., et al., *Inflamed target tissue provides a specific niche for highly expanded T-cell clones in early human autoimmune disease*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 1088-93.
170. Kohem, C.L., et al., *Enrichment of differentiated CD45RBdim,CD27- memory T cells in the peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(5): p. 844-54.
171. Ehrenstein, M.R., et al., *Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy*. J Exp Med, 2004. **200**(3): p. 277-85.
172. Shahrara, S., et al., *TH-17 cells in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(4): p. R93.
173. Tang, Q. and J.A. Bluestone, *Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity*. Immunol Rev, 2006. **212**: p. 217-37.
174. Panayi, G.S., *B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis?* Rheumatology (Oxford), 2005. **44 Suppl 2**: p. ii3-ii7.
175. Yeo, L., et al., *Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 2022-8.
176. Rodriguez-Pinto, D., *B cells as antigen presenting cells*. Cell Immunol, 2005. **238**(2): p. 67-75.
177. Martinez-Gamboa, L., et al., *Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: rationale of B cell-directed therapy*. Autoimmun Rev, 2006. **5**(7): p. 437-42.
178. Marston, B., A. Palanichamy, and J.H. Anolik, *B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2010. **22**(3): p. 307-15.
179. Yang, J., et al., *Inhibition of B-cell apoptosis is mediated through increased expression of Bcl-2 in patients with rheumatoid arthritis*. Int J Rheum Dis, 2016. **19**(2): p. 134-40.
180. Barr, T.A., et al., *B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells*. J Exp Med, 2012. **209**(5): p. 1001-10.
181. Chen, J., et al., *Understanding the Regulatory Roles of Natural Killer T Cells in Rheumatoid Arthritis: T Helper Cell Differentiation Dependent or Independent?* Scand J Immunol, 2016. **84**(4): p. 197-203.
182. Gravalles, E.M., et al., *Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis*. Am J Pathol, 1998. **152**(4): p. 943-51.
183. Redlich, K., et al., *Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction*. J Clin Invest, 2002. **110**(10): p. 1419-27.
184. Souto-Carneiro, M.M., et al., *Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor*. Arthritis Research & Therapy, 2009. **11**(3).
185. Galligan, C.L., et al., *Fibrocyte activation in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(4): p. 640-51.
186. Burmester, G.R., et al., *Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(9): p. 1445-52.
187. van Nieuwenhuijze, A., et al., *GM-CSF as a therapeutic target in inflammatory diseases*. Mol Immunol, 2013. **56**(4): p. 675-82.
188. Li, M.O. and R.A. Flavell, *TGF-beta: a master of all T cell trades*. Cell, 2008. **134**(3): p. 392-404.
189. Licona-Limon, P. and G. Soldevila, *The role of TGF-beta superfamily during T cell development: new insights*. Immunol Lett, 2007. **109**(1): p. 1-12.
190. Letterio, J.J. and A.B. Roberts, *Regulation of immune responses by TGF-beta*. Annu Rev Immunol, 1998. **16**: p. 137-61.
191. Liao, W., J.X. Lin, and W.J. Leonard, *IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation*. Current Opinion in Immunology, 2011. **23**(5): p. 598-604.
192. Weyand, C.M. and J.J. Goronzy, *Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **987**: p. 140-9.

7. Anhang

193. Pettit, A.R., et al., *TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis*. Am J Pathol, 2001. **159**(5): p. 1689-99.
194. Toes, R.E. and D. van der Woude, *ACPA (anti-citrullinated protein antibodies) and rheumatoid arthritis*. Acta Reumatol Port, 2011. **36**(3): p. 205-7.
195. Seegobin, S.D., et al., *ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(1): p. R13.
196. Schellekens, G.A., et al., *Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies*. 1998. J Immunol, 2015. **195**(1): p. 8-16.
197. Egerer, K., E. Feist, and G.R. Burmester, *The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(10): p. 159-63.
198. Rombouts, Y., et al., *Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(3): p. 578-85.
199. Kerkman, P.F., et al., *Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(6): p. 1170-6.
200. Sokolove, J., et al., *Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(4): p. 813-21.
201. Liang, K.P., et al., *Autoantibodies and the Risk of Cardiovascular Events*. Journal of Rheumatology, 2009. **36**(11): p. 2462-2469.
202. Rengel, Y., C. Ospelt, and S. Gay, *Proteinases in the joint: clinical relevance of proteinases in joint destruction*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(5): p. 221.
203. Ager, A., *High Endothelial Venules and Other Blood Vessels: Critical Regulators of Lymphoid Organ Development and Function*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 45.
204. Wagner, U.G., et al., *The role of CD8+ CD40L+ T cells in the formation of germinal centers in rheumatoid synovitis*. J Immunol, 1998. **161**(11): p. 6390-7.
205. Filkova, M., et al., *MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy*. BioDrugs, 2012. **26**(3): p. 131-41.
206. Bluml, S., et al., *Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(5): p. 1281-8.
207. Szekanecz, Z., et al., *Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2010. **22**(3): p. 299-306.
208. Szekanecz, Z., et al., *Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis*. Front Biosci (Elite Ed), 2009. **1**: p. 44-51.
209. Bennett, G.A., et al., *Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis*. Bull Rheum Dis, 1956. **7**(4): p. 121-4.
210. Jeffery, R.C., *Clinical features of rheumatoid arthritis*. Medicine, 2014. **42**(5): p. 231-236.
211. Akil, M. and R.S. Amos, *ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis--I: Clinical features and diagnosis*. BMJ, 1995. **310**(6979): p. 587-90.
212. Gulati, M., Z. Farah, and M. Mouyis, *Clinical features of rheumatoid arthritis*. Medicine, 2018. **46**(4): p. 211-215.
213. Cutolo, M., G.D. Kitis, and P.L. van Riel, *Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **43**(4): p. 479-88.
214. El Miedany, Y., *Co-morbidity index in rheumatoid arthritis: time to think*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(12): p. 1995-2000.
215. Turesson, C., *Comorbidity in rheumatoid arthritis*. Swiss Med Wkly, 2016. **146**: p. w14290.
216. Heberlein, I., et al., *[Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study)]*. Z Rheumatol, 2011. **70**(9): p. 793-8, 800-2.
217. D'Agostino, M.A., E.A. Haavardsholm, and C.J. van der Laken, *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis; What is the current role of established and new imaging techniques in clinical practice?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016. **30**(4): p. 586-607.
218. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 960-977.
219. Albrecht, K., et al., *[Medical treatment of rheumatoid arthritis in 2014 : Current data from the German Collaborative Arthritis Centers]*. Z Rheumatol, 2017. **76**(1): p. 50-57.
220. Fiehn, C., et al., *Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten; AWMF-Registernummer: 060-004; Klasse S2e*. 2018.
221. Schneider, M., et al., *Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis; AWMF-Register Nr. 060/002, Klasse: S3*. 2019.
222. Goekoop-Ruiterman, Y.P., et al., *DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 65-9.
223. Stoffer, M.A., et al., *Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 16-22.
224. vanderHeide, A., et al., *The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs - A randomized, controlled trial*. Annals of Internal Medicine, 1996. **124**(8): p. 699-+.
225. Kvien, T.K., et al., *Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib*. BMC Musculoskelet Disord, 2015. **16**: p. 26.

7. Anhang

226. Wong, T.H., et al., *Effects of 25-hydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein on bone mineral density and disease activity in Malaysian patients with rheumatoid arthritis*. Int J Rheum Dis, 2017.
227. Ishikawa, L.L.W., et al., *Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2017. **52**(3): p. 373-388.
228. Park, J.H., et al., *Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2017. **18**.
229. Ebina, K., et al., *Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis*. J Bone Miner Metab, 2017.
230. Soulaïdopoulos, S., et al., *The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 24.
231. England, B.R., et al., *Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications*. BMJ, 2018. **361**: p. k1036.
232. Weijers, J.M., et al., *Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(4): p. 480-483.
233. Singh, J.A., et al., *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(1): p. 1-26.
234. Case, J.P., *Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 2: the newer drugs and drug strategies*. Am J Ther, 2001. **8**(3): p. 163-79.
235. Calabro, A., et al., *One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2016. **34**(3): p. 357-72.
236. Jones, G., P. Nash, and S. Hall, *Advances in rheumatoid arthritis*. Med J Aust, 2017. **206**(5): p. 221-224.
237. Smolen, J.S., D. Aletaha, and K.P. Machold, *Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005. **19**(1): p. 163-77.
238. Smolen, J.S., et al., *New therapies for treatment of rheumatoid arthritis*. Lancet, 2007. **370**(9602): p. 1861-74.
239. Yu, Z., et al., *Impact of changes in inflammation on estimated 10-year cardiovascular risk in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheumatol, 2018.
240. Forestier, R., et al., *Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(6): p. 691-8.
241. Vliet Vlieland, T.P. and L.C. Li, *Rehabilitation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: differences and similarities*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(4 Suppl 55): p. S171-8.
242. Ksiezopolska-Orlowska, K., et al., *The beneficial effects of rehabilitation on hand function in patients with rheumatoid arthritis*. Reumatologia, 2016. **54**(6): p. 285-290.
243. Ksiezopolska-Orlowska, K., et al., *Complex rehabilitation and the clinical condition of working rheumatoid arthritis patients: does cryotherapy always overtop traditional rehabilitation?* Disabil Rehabil, 2016. **38**(11): p. 1034-40.
244. Simmen, B.R., E.R. Bogoch, and J. Goldhahn, *Surgery Insight: orthopedic treatment options in rheumatoid arthritis*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2008. **4**(5): p. 266-73.
245. Knut, L., *Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis*. World J Nucl Med, 2015. **14**(1): p. 10-5.
246. Verstappen, S.M., et al., *Methodological Challenges When Comparing Demographic and Clinical Characteristics of International Observational Registries*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **67**(12): p. 1637-45.
247. Strangfeld, A. and A. Richter, *[How do register data support clinical decision-making?]*. Z Rheumatol, 2015. **74**(2): p. 119-24.
248. Prevoo, M.L., et al., *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 44-8.
249. Klareskog, L., A.I. Catrina, and S. Paget, *Rheumatoid arthritis*. Lancet, 2009. **373**(9664): p. 659-72.
250. Kilcher, G., et al., *Rheumatoid arthritis patients treated in trial and real world settings: comparison of randomized trials with registries*. Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(2): p. 354-369.
251. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 964-75.
252. Schwarting, A., et al., *[Experiences and results from Rheuma-VOR]*. Z Rheumatol, 2019. **78**(8): p. 743-752.
253. Jung, L.-K., *Vaskulitis-Register Universitätsmedizin Mainz - Etablierung einer Datenbank mit gewinnung epidemiologischer Ereignisse ur Evaluation der Erkrankung der primär systemischen Vaskulitiden an der Universitätsmedizin Mainz*, in *1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, der Universitätsmedizin Mainz der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz*. 2013, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz: Mainz. p. 121.
254. England, B.R., et al., *Validation of the rheumatic disease comorbidity index*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **67**(6): p. 865-72.
255. Richter, A., et al., *Primary and secondary patient data in contrast: the use of observational studies like RABBIT*. Clin Exp Rheumatol, 2016. **34**((Suppl. 101)): p. S79-S86.
256. Albrecht, K., et al., *[Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]*. Z Rheumatol, 2016. **75**(1): p. 90-6.
257. Albrecht, K., et al., *High variability in glucocorticoid starting doses in patients with rheumatoid arthritis: observational data from an early arthritis cohort*. Rheumatol Int, 2015. **35**(8): p. 1377-84.

7. Anhang

258. Schwarting, A., *Von ADAPTERA zu Rheuma-VOR: Konzept der koordinierten Kooperation zur Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität*. Aktuelle Rheumatologie, 2018. **43**(05): p. 406-409.
259. Lauter, A., et al., *[ADAPTERA-Statewide cross-sectoral care network for patients with early rheumatoid arthritis shows sustained remission in standard care]*. Z Rheumatol, 2019. **78**(7): p. 660-669.
260. Albrecht, K., et al., *[Outpatient care and disease burden of rheumatoid arthritis : Results of a linkage of claims data and a survey of insured persons]*. Z Rheumatol, 2018. **77**(2): p. 102-112.
261. Sorensen, J., M.L. Hetland, and D. all departments of rheumatology in, *Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(3): p. e12.
262. Judge, A., et al., *Can the publication of guidelines change the management of early rheumatoid arthritis? An interrupted time series analysis from the United Kingdom*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(12): p. 2244-8.
263. Aletaha, D., T. Stamm, and J. Smolen, *[Measuring disease activity for rheumatoid arthritis]*. Z Rheumatol, 2006. **65**(2): p. 93-6, 98-102.
264. Aletaha, D. and J.S. Smolen, *The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(4): p. 663-75.
265. Pincus, T. and O.G. Segurado, *Most visits of most patients with rheumatoid arthritis to most rheumatologists do not include a formal quantitative joint count*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(6): p. 820-2.
266. Pincus, T., et al., *A proposed approach to recognise "near-remission" quantitatively without formal joint counts or laboratory tests: a patient self-report questionnaire routine assessment of patient index data (RAPID) score as a guide to a "continuous quality improvement" s*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(6 Suppl 43): p. S-60-5; quiz S-66-73.
267. Fries, J.F., et al., *Measurement of patient outcome in arthritis*. Arthritis Rheum, 1980. **23**(2): p. 137-45.
268. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. J Gen Intern Med, 2001. **16**(9): p. 606-13.
269. Mian, A.N., et al., *Changing clinical patterns in rheumatoid arthritis management over two decades: sequential observational studies*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2016. **17**.
270. Nyberg, F., et al., *Using epidemiological registry data to provide background rates as context for adverse events in a rheumatoid arthritis drug development program: a coordinated approach*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2015. **24**(11): p. 1121-1132.
271. Zink, A., *[Healthcare research in rheumatology. Current state]*. Z Rheumatol, 2014. **73**(2): p. 115-22.
272. Edwards, C.J., et al., *Regional and temporal variation in the treatment of rheumatoid arthritis across the UK: a descriptive register-based cohort study*. BMJ Open, 2012. **2**(6).
273. Pappas, D.A., et al., *Delays in Initiation of Disease-Modifying Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from a US-Based Registry*. Rheumatology and Therapy, 2015. **2**(2): p. 153-164.
274. Rubbert-Roth, A. and A. Finckh, *Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review*. Arthritis Res Ther, 2009. **11 Suppl 1**: p. S1.
275. Gottenberg, J.E., et al., *Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2016. **316**(11): p. 1172-1180.
276. Albrecht, K., *[Comorbidity in rheumatoid arthritis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(37): p. 1844-8.

7. Anhang

9. Lebenslauf

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Rebecca Wagner, geborene Laux
Geburtsdatum: Am 23.12.1991 in Bad Bergzabern
Familienstand: verheiratet

Klinische Erfahrung:

06/2020 – heute

Assistenzärztin für Innere Medizin

Krankenhaus Zum Guten Hirten Ludwigshafen

- Internistische und geriatrische Normalstation
- Internistische Akutversorgung (Notaufnahme)

11/2019 – 5/2020

Assistenzärztin für Bereitschaftsdienste

Celenus Parkklinik GmbH Fachklinik für Psychosomatik und Verhaltensmedizin

- Allgemeinmedizinische Mitbetreuung
- Psychosomatische Kurzinterventionen

10/2018 – 10/2019

Assistenzärztin für Neurologie

Städtisches Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH

- Neurologische Normalstation
- Neurologische Überwachungsstation (Überregionale Stroke Unit)
- Neurologische Akutversorgung (Notaufnahme)
- Langfristige Betreuung von Schlaganfall-Patienten im Rahmen des SANO-Projekts

05/2017 – 04/2018

Praktisches Jahr

Einsatzschwerpunkte:

Städtisches Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH (Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg)

- Internistische Medizin inklusive Kardiologie, Hämatonkologie, Rheumatologie, Nephrologie, Internistische Akutversorgung
- Neurologie inklusive Akutversorgung

Klinikum Worms (Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz)

- Allgemein- und Unfallchirurgie

Studium:

10/2011 – 05/2018

Studium der Humanmedizin

Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 08/2013, Note -gut-
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 04/2017, Note -sehr gut-
3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 05/2018, Note -sehr gut-

03/2014

Famulaturen

08/2014

Klinikum Landau Südliche Weinstraße gGmbH, Landau

08/2015

- Gastroenterologie

02/2016

Kinderarztpraxis Dres. Abetz, Sasse, Vespermann, Marburg

9. Lebenslauf

- Pädiatrie
William Harvey Hospital, Ashford, England
- Geburtshilfe und Gynäkologie
University of Ruhuna, Galle, Sri Lanka
- Allgemeinmedizin

Promotion:

- 07/2018 – 12/2020** | **Rheumatoide Arthritis Register der Universitätsmedizin Mainz – Etablierung einer Datenbank und erste epidemiologische Auswertung zur Evaluation der rheumatoiden Arthritis an der Universitätsmedizin Mainz**
1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsmedizin Mainz

Schulische Ausbildung:

- 08/2002 – 03/2011** | **Otto-Hahn-Gymnasium, Landau**
Abitur 03/2011, Note: 1,1
- 09/1997 – 07/2002** | **Grundschule Kleine Kalmit, Ilbesheim**
Bilinguale Vorschule an der Grundschule Wollmesheimer Höhe, Landau

Sprachkenntnisse:

- | | |
|--------------------|----------------------------|
| Deutsch | Muttersprache |
| Englisch | Sicher in Wort und Schrift |
| Spanisch | Grundkenntnisse |
| Französisch | Grundkenntnisse |

Soziales Engagement:

- 10/2014 – 05/2017** | 10/2014-05/2017 Mitglied der Hochschulgruppe Stay (gehört zur Stay Stiftung für multiplikative Entwicklung)
- 08/2002 – 05/2017** | Klarinettestistin in der Blaskapelle Kleine Kalmit Arzheim

10. Danksagung

10. Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mich bei der Vollendung meines Studiums und meiner Promotion unterstützten:

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, die mir dieses interessante Thema überlassen und mich zu jeder Zeit hervorragend unterstützt und betreut hat, von der Einarbeitung über die Auswertung bis hin zur Durchsicht der Arbeit.

Dem Institutsleiter danke ich für die Möglichkeit, in seinem Institut meine Promotionsarbeit anfertigen zu können.

Meinem zweiten Gutachter danke ich für die freundliche Bereitschaft meine Dissertation zu lesen und als zweiter Gutachter zu fungieren.

Dem Entwickler der Datenbank danke ich für die Bereitstellung der Datenbank sowie die stetige Verbesserung und Optimierung dieser und tatkräftige Unterstützung im Hintergrund und seine verlässliche Hilfsbereitschaft bei Fragen oder Problemen.

Schließlich möchte ich meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden von ganzem Herzen danken, die mich auf dem Weg zur Vollendung dieser Arbeit und darüber hinaus begleiten und mich immer voller Tatkraft und guter Worte unterstützt haben.