

Diplomarbeit

Vergleich zwischen der Dynamik subjektiver Erinnerung der Krankheitsaktivität und dem zeitlichen Verlauf objektiver Messgrößen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

*Subjective perception of changes in disease activity does not adequately
reflect the dynamics of objective clinical disease activity in patients with
rheumatoid arthritis*

eingereicht von

Rack Thomas Alexander

Geb.Dat.: 07.11.1983

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin/Rheumatologie
unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Winfried GRANINGER

und

Priv. Doz. Dr. Christian DEJACO, PhD

Ort, Datum

.....
(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

.....
(Unterschrift)

Gleichheitsgrundsatz

Bei der Erstellung dieser Arbeit habe ich aus Gründen der leichteren Lesbarkeit meiner Diplomarbeit auf eine geschlechtsspezifische Formulierung verzichtet. Dies bedeutet, dass die verwendeten Formulierungen stets und selbstverständlich für beide Geschlechter gelten.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinen Betreuern der Universitätsklinik für Innere Medizin/Rheumatologie am LKH Graz, Herrn Prof. Dr. med. univ. Winfried Graninger und Herrn Priv. Doz. Dr. med. univ. PhD Christian Dejaco für die Bereitstellung des Themas sowie die fachliche Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Diplomarbeit recht herzlich bedanken.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Mutter, die mir in meinem gesamten Leben mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mir dieses Studium mit viel Aufopferung erst ermöglicht hat. Erwähnen möchte ich hier auch meine zwei Tanten, die mir mit so manch kulinarischem Gericht viel Kraft und Konzentration geschenkt haben.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch meiner Freundin Ute, die so manch schwere Stunde mit mir aushalten musste. Sie holte mich immer wieder auf den Boden der Realität zurück und stand immer zu 100% hinter mir.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Freunden und Studienkollegen, die mir so manche Stunde auf der Universität versüßten und mir eine schöne und unvergessliche Studienzeit bescherten.

Vorwort

Im Rahmen meiner Famulatur am Elisabethinen Krankenhaus in Klagenfurt hatte ich das erste Mal Kontakt mit Patientinnen, die an chronischer Polyarthritiden leiden. Durch die dort gesammelten Einblicke und das Arbeiten mit den Patienten begann ich, diese Erkrankung zu erleben. Ich sah, wie schwer es den Patienten fällt, alltäglichen Basisaktivitäten nachzugehen, begleitet von ständigen Schmerzen. Bei Patienten, die aufgrund grober Gelenksdeformitäten ihre berufliche Tätigkeit nicht mehr ausüben können, waren häufig Depressionen die Folge.

Ich verfolgte gerne die mir vorgeschlagene Fragestellung, nämlich ob Änderungen der Krankheitsaktivität aus dem Blickwinkel des Patienten (und seiner Erinnerung) mit den vom Untersucher objektivierten Verbesserungen oder Verschlechterungen im Einklang stehen. Dies erscheint im Hinblick auf das Motivationsverhalten und die Befolgung der therapeutischen Ratschläge wichtig. Die althergebrachte Floskel „Geht es Ihnen besser als bei der letzten Kontrolle?“ wurde durch systematische Datenerhebung in ihrem Wert als reine Empathiebekundung bewertbar.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke. Das typische Krankheitsbild ist durch chronische Schmerzen und Gelenksschwellungen, systemische Entzündungszeichen und bei ungenügender Therapie durch Gelenksdestruktion gekennzeichnet. Die Therapieintensität richtet sich nach der Krankheitsaktivität, die mit Zahlenwerten (Scores) aus der Untersuchung und Befragung der Betroffenen bewertet wird.

Fragestellung: In der klinischen Praxis werden Patienten zusätzlich nach ihrer eigenen Einschätzung der Krankheitsaktivität und Änderung derselben in Bezug auf die vorherige Visite befragt. Wir untersuchten, ob diese subjektive Einschätzung durch den Patienten auch mit einer Änderung der objektiven Scores korreliert.

Methodik: In dieser Studie wurden retrospektiv die Daten von 331 RA-Patienten ausgewertet. Die klinische Krankheitsaktivität (Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, DAS28 und SDAI als standardisierte Composite-Scores) wurde durch einen Untersucher bei aufeinander folgenden Visiten erhoben. Zusätzlich wurden die Patienten von einer unabhängigen Untersuchungsperson nach ihrer subjektiven Einschätzung der Erkrankung und deren Änderung in Bezug auf die vorhergehende Visite mittels standardisierter Anamnesebögen befragt. Die Daten wurden elektronisch dokumentiert und ausgewertet.

Ergebnis: Es war keine Übereinstimmung zwischen dem erinnerten Delta der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und der Veränderung der Composite Scores festzustellen. Vor allem Rückenschmerzen, Morgensteifigkeit und Schmerzen an Gelenken, die nicht durch die 28-Gelenke Scores erfasst werden, waren Faktoren in der Diskordanz zwischen den Änderungen in der subjektiv

empfundenen und der vom Untersucher objektivierten Krankheitsaktivität.

Konklusion: Die auf Erinnerung basierende Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität erlaubt keinen verlässlichen Rückschluss auf die Dynamik der aus der Einschätzung des Untersuchers mit errechneten Summenscores.

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory joint disease. The typical clinical picture is characterized by persistent synovitis, systemic inflammation and joint deformation and destruction. The intensity of drug therapy is guided by the clinical disease activity as assessed by composite scores including DAS28 or SDAI.

Theme of investigation: In clinical practice, patients are often directly asked to estimate the change of disease activity compared to the previous visit. We wondered whether the remembrance of change of the subjective evaluation correlates with the dynamic of objective changes of disease activity according to composite scores.

Methods: In the present study we retrospectively analysed data from 331 consecutive RA out-patients. Clinical disease activity including the number of tender and swollen joints as well as composite scores was assessed by one investigator. An independent examiner documented data from standardized history taking on an electronic database.

Results: The change of patients` perception of disease activity does not correlate with changes of clinical composite scores. Back pain, worsening of morning stiffness and joint pain not captured by the 28 joint scores were the main factors explaining the discrepant dynamics.

Conclusion: Direct questioning of patients regarding their perception of changes in disease activity does not adequately reflect the dynamics of objective clinical disease activity.

Inhaltsverzeichnis

1. Rheumatoide Arthritis	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Definition	2
1.3 Historischer Hintergrund	2
1.4 Epidemiologie	4
1.5 Ätiologie	5
1.6 Pathophysiologie	5
1.7 Klinisches Bild	7
1.8 Extraartikuläre Manifestationen und Komplikationen.....	8
1.9 Klassifikation und Diagnostik	12
1.9.1 Diagnostik	12
1.9.2 Klassifikationskriterien.....	13
1.10 Follow-up, Methoden zur Verlaufsbeurteilung.....	16
1.10.1 Klinische Scores zur Messung der Krankheitsaktivität.....	17
1.11 Krankheitsaktivität und Remissionsbeurteilung.....	23
1.12 Lebensqualität (SF36), Patientenfragebögen (RADAI)	27
1.13 Therapie	30
1.14 Prognose (Mortalität, kardiovask. Risiko, Krebsrisiko)	34
2. Technische Bearbeitung der Fragestellung	37
2.1 Einführung und Ziele der Studie	37
2.2 Methoden und Materialien	38
2.2.1 Studiendesign.....	38
2.2.2 Statistische Methoden	42

2.3	<i>Ergebnisse</i>	43
2.3.1	<i>Patientencharakteristika</i>	43
2.3.2	<i>Übereinstimmung/Korrelation der subjektiven und objektiven Änderung der Krankheitsaktivität</i>	45
2.3.3	<i>Gründe für Veränderungen des subjektiven Befindens</i>	47
2.3.4	<i>Therapiewunsch</i>	49
2.4	<i>Diskussion</i>	61

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i>	<i>Fächerübergreifendes Therapieschema bei RA</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 2.</i>	<i>Datenfilterung.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 3.</i>	<i>Standardisierter Anamnesebogen zur Patientenbefragung</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 4.</i>	<i>Darstellung der Software zur Score-Berechnung</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 5.</i>	<i>Gegenüberstellung des SDAI in Visite2 - Visite1 und dem Befinden in 3 Kategorien.....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 6.</i>	<i>Gegenüberstellung des CDAI in Visite 2 - Visite1 und dem Befinden in 3 Kategorien.....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 7.</i>	<i>Gegenüberstellung des DAS28 in Visite2 - Visite1 und dem Befinden in 3 Kategorien.....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 8.</i>	<i>Patientenzufriedenheit in Visite1 und Visite2 (VAS 0- 100cm)</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 9.</i>	<i>Patients global assessment (VAS 0-100cm)</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 10.</i>	<i>Evaluator global assessment (VAS 0-100cm)</i>	<i>60</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1. ACR 1987 Kriterien</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 2. ACR/EULAR 2010 Kriterien</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 3. Cut-Offs und Krankheitsaktivitäts-Status</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 4. 1981 ACR-Remissions Kriterien</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 5. Die 9 Gesundheitsdimensionen des SF-36</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 6. moderne Behandlungskonzepte der RA-Therapie</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 7. Werte für signifikante Änderung der Composite Scores</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 8. Klinische Datenfilterung von Patienten mit >1Visite (n=87) im Vergleich zur Gesamtkohorte (n=331)</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 9. SDAI gegenüber subjektiver Änderung der Krankheitsaktivität in 3 Kategorien, n=83 (95.4%)</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 10. Krankheitsaktivität nach SDAI und Einschätzung der KH- Änderung des Patienten, n=83 (95.4%)</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 11. Gegenüberstellung der Verschlechterung in Visite2 und der subjektiven Patienteneinschätzung, n=83 (95.4%)</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 12. Subjektives Befinden in 3 Kategorien gegenüber Therapiewunsch, n=75 (86.2%)</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 13. Gegenüberstellung des SDAI und des Therapiewunsches bei der Verlaufsvisite, n=76 (87.4%)</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 14. CDAIresponder gegenüber Befinden in 3 Kat., n=83 (95.4%)</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 15. Gegenüberstellung des CDAI in Visite1/Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten, n=83 (95.4%)</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 16. Gegenüberstellung des CDAI und des Therapiewunsches bei der Verlaufsvisite, n=76 (87.4%)</i>	<i>52</i>

<i>Tabelle 17. EULARresponders (DAS-28) gegenüber Befinden in 3 Kategorien, n=50 (57.5%)</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 18. Gegenüberstellung des DAS-28 in Visite1 (n=65 [74.7%])/Visite2 (n=54 [62.1%]) und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 19. Gegenüberstellung des DAS-28 und des Therapiewunsches bei der Verlaufsvisite, n=46 (52.9%)</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 20. Gegenüberstellung der Patientenzufriedenheit in Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten zur Vorvisite, n=83 (95.4%)</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 21. Gegenüberstellung der PGA in Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten zur Vorvisite, n=83 (95.4%)</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 22. Gegenüberstellung der EGA in Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten zur Vorvisite, n=83 (95.4%)</i>	<i>57</i>

Glossar/Abkürzungen

<i>ACPA</i>	<i>Anti citrullinated peptide/protein antibodies; Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine</i>
<i>ACR</i>	<i>American College of Rheumatology</i>
<i>BSG</i>	<i>Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit</i>
<i>DAS</i>	<i>disease activity score</i>
<i>CDAI</i>	<i>clinical disease activity score</i>
<i>CP</i>	<i>chronische Polyarthritits</i>
<i>CRP</i>	<i>C-reaktives Protein</i>
<i>DAS</i>	<i>disease activity score</i>
<i>DMARD</i>	<i>disease modifying antirheumatic drug; langwirksame Antirheumatika</i>
<i>EGA</i>	<i>evaluator global assessment, Arzteinschätzung</i>
<i>ESR</i>	<i>Erythrozytensedimentationsrate</i>
<i>EULAR</i>	<i>European League against Rheumatism</i>
<i>HAQ</i>	<i>health assessment questionnaire</i>
<i>KH</i>	<i>Krankheit</i>
<i>MCP</i>	<i>Metakarpophalangealgelenke</i>
<i>MMA</i>	<i>Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit</i>
<i>MR</i>	<i>Magnetresonanz</i>
<i>MS</i>	<i>Morgensteifigkeit</i>
<i>N.</i>	<i>nervus, Nerv</i>
<i>Nn.</i>	<i>nervi, Nerven</i>
<i>neg.</i>	<i>negativ</i>
<i>PGA</i>	<i>patient global assessment, Patienteneinschätzung</i>

<i>PIP</i>	<i>proximale Interphalangealgelenke</i>
<i>pos.</i>	<i>positive</i>
<i>RA</i>	<i>rheumatoide Arthritis</i>
<i>RADAI</i>	<i>rheumatoid arthritis disease activity index</i>
<i>RF</i>	<i>Rheumafaktor</i>
<i>RS</i>	<i>Rückenschmerzen</i>
<i>SDAI</i>	<i>simplified disease activity score</i>
<i>TNF</i>	<i>Tumornekrosefaktor</i>
<i>VAS</i>	<i>Visuelle Analogskala (0 = niedrigste / 100 = höchste)</i>

1. Rheumatoide Arthritis

1.1 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis [(RA), im deutschsprachigen Raum auch chronische Polyarthritid], ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke und ist durch persistierende Synovitis, systemische Inflammation und durch die häufige Autoantikörperbildung (insbesondere Rheumafaktor und Antikörper gegen zitrullinierte Peptide) charakterisiert.¹

Der Erkrankungsgipfel der RA liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Grundsätzlich können aber Menschen in jedem Lebensalter (auch Kinder) erkranken. Frauen sind etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer. Die genaue Krankheitsursache ist ungeklärt, die Auslösung der Entzündungsreaktion durch ein unbekanntes Autoantigen bei bestimmter genetischer Prädisposition wird aber angenommen. Schätzungen zufolge sind bis zu 50% des Risikos an einer RA zu erkranken genetisch determiniert.¹

Die Krankheitssymptome treten bei der RA meist schleichend auf. Typisch sind Schmerzen in den kleinen Finger- und Zehengelenken, prinzipiell kann aber jedes Gelenk betroffen sein. Besonders ausgeprägt sind die Symptome morgens; stundenlange Morgensteifigkeit ist typisch für die Erkrankung.²

Eine unkontrollierte RA ist nicht nur Ursache für Gelenksschäden, sondern ist auch mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.¹

1.2 Definition

„Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disorder thought to be autoimmune in nature that predominately affects synovial joints. Inflammation of the synovium (synovitis) is associated with hyperplasia of synovial cells, excess synovial fluid, and pannus formation.“²

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische – entzündliche Multisystemerkrankung unbekannter Ursache, die durch chronische Entzündung peripherer Gelenke in symmetrischer Verteilung und Gelenksdestruktion definiert ist. Fakultativ sind extraartikuläre Organmanifestationen im Zuge der RA möglich. Grundsätzlich ist der Krankheitsverlauf der RA sehr variabel. Er reicht von kurzphasigen Schüben mit Beteiligungen nur weniger Gelenke bis hin zu einem kontinuierlichem progredienten Verlauf, bei dem Gelenksdestruktion und Invalidität möglich sind.³

1.3 Historischer Hintergrund

Der Name RA wurde erstmalig in den 1850ern durch den französischen Chirurgen Landré-Beauvais, vermutlich stark beeinflusst durch seinen berühmten Lehrer, dem französischen Arzt Philippe Pinel beschrieben.⁴ Die Erstbeschreibung erfolgte im Rahmen Landré-Beauvais Doktorarbeit, welche von Pinet betreut und inspiriert wurde. Bei dieser Arbeit wurde ein Krankheitsbild mit Gelenkbeschwerden, einem symmetrischen Befall der Finger-, Hand- und Kniegelenke, einem chronischen Verlauf, Entwicklung von Gelenkdeformitäten und Bewegungseinschränkungen bei jungen Frauen beschrieben. Gestützt waren diese Ergebnisse auf gründlichen klinischen Beobachtungen, Beschreibungen sowie Verlaufsanalysen. Diese Vorgehensweise ist auch

heute noch zu beobachten, da die Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis überwiegend durch klinische Symptome gesichert wird. Die Entwicklung erster Klassifikationskriterien liegt allerdings nur 50 Jahre zurück. In vielen der modernen RA-Studien wurden die 1987 Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) angewendet, die bis heute ihre Gültigkeit behalten haben.^{5,6} Der in den letzten Jahrzehnten entwickelte Imperativ, die Erkrankung möglichst früh zu diagnostizieren, um den Krankheitsverlauf entscheidend zu beeinflussen und so die Langzeitprognose der Patienten zu verbessern, führten zur Entwicklung der 2010 ACR/EULAR Klassifikationskriterien, deren Ziel die frühe Klassifikation von Patienten mit Rheumatoider Arthritis ist.⁷

Besondere Meilensteine in der Behandlung der RA waren die Entdeckungen von Methotrexat und der Biologica.

Beobachtungsstudien, in welchen jene Kriterien verwendet werden, bezeichnen die RA als eine ernst zu nehmende langfristige Erkrankung mit dominierenden extra-artikulären Eigenschaften, limitierenden Behandlungsmöglichkeiten und schlechten Outcome.^{8,9} Als Schlüsseltherapeutikum werden sogenannte DMARD's, Disease-modifying antirheumatic drugs, verwendet. Führend unter diesen Medikamenten ist bis heute Methothrexat. Die Einführung der Tumornekrose (TNF) – Hemmer und anderer Biologicals führte zu einer sogenannten therapeutischen Revolution und veränderte die Prognose für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Besondere Verwendung finden diese bei unkontrollierter Arthritis sowie toxischer Wirkungen durch DMARD's.

1.4 Epidemiologie

Ergebnisse aus Populationsstudien zeigen, dass 0.5 – 1.0% der Erwachsenen in der westlichen Welt von einer RA betroffen sind. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter und erreicht ihren Höhepunkt um das 65. Lebensjahr.¹⁰ Besonders verbreitet finden wir die RA im Norden Europas, sowie in Teilen Nordamerikas, während die Erkrankung in südeuropäischen Ländern seltener ist.¹¹ Zurückzuführen sind diese geographischen Prävalenzunterschiede auf diverse genetische Risikofaktoren und Umwelteinflüsse.

Zudem könnten ein erschwerter Zugang von Patienten zu medizinischer Versorgung und eine geringere Stichprobenanzahl in epidemiologischen Studien in manchen Ländern zu falsch niedrigen Prävalenzzahlen führen.¹¹

Ein wichtiger Lifestylefaktor, der für das seltenere Auftreten der RA im Mittelmeerraum verantwortlich gemacht wird, ist der regelmäßige Verzehr von Olivenöl und Fisch, die sogenannte „Mittelmeerdiät“ in diesen Ländern. In diesen Nahrungsmitteln besteht ein hoher Anteil an ungesättigten Omega-3 Fettsäuren, welche eine mögliche Schutzwirkung vor der Entstehung einer RA haben. Aus genetischer Sicht besteht eine unterschiedliche Prävalenz des sogenannten „shared epitopes“ in südeuropäischen und nordeuropäischen Regionen. Dieses Allel wird bei ca. dreiviertel aller Nordeuropäer beobachtet, im Gegensatz dazu nur bei der Hälfte der Südeuropäer.¹²

Rauchen gilt in der westlichen Welt als der wichtigste Umwelt- bzw. Lifestylefaktor für das Auftreten einer RA, da Raucher ein doppelt so hohes Risiko haben, an einer RA zu erkranken wie Nichtraucher.¹³ Diese Risikoerhöhung gilt allerdings nur für ACPA-positive Formen der RA und wird dadurch erklärt, dass Rauchen die Citrullinierung von Proteinen in der Lunge und somit die Entstehung von ACPA

begünstigt.^{14,15} Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer RA sind übermäßiger Alkoholkonsum, reichliche Kaffeeaufnahme, Vitamin D Mangel, Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie niedriger sozioökonomischer Status, wengleich die Evidenz für diese Risikofaktoren bislang eher gering ist.

1.5 Ätiologie

Bis heute ist die Ursache der RA weitgehend ungeklärt. Vermutet wird, dass bei Menschen mit bestimmtem genetischem Hintergrund im Rahmen einer Infektionskrankheit eine abnorme Immunreaktion ausgelöst wird, die sich in Folge gegen körpereigene Antigene richtet. Offensichtlich scheint die Citrullinierung von Peptiden in der Lunge dabei eine Rolle zu spielen, wengleich nur ein Teil der RA Patienten eine Autoimmunreaktion gegen citrullinierte Peptide aufweist. Als mögliche RA auslösende Mikroorganismen wurden in der Literatur Mykoplasmen, Epstein-Barr- Virus, Zytomegalievirus, Parvovirus, Rubellavirus, Proteus-Spezien und E-Coli genannt, wengleich überzeugenden Belege bis heute fehlen.^{3,16,17} Neben den Populationsstudien, die eine entscheidende Rolle des shared epitopes vermuten lassen, untermauern auch Zwillingsstudien die Bedeutung genetischer Faktoren: So zeigt sich bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanzrate von 15-30%, bei zweieiigen Zwillingen von 5% für das Auftreten einer RA.¹⁸

1.6 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der RA ist ein komplexes Zusammenspiel von epigenetischen Veränderungen, umweltbedingten Faktoren und möglicherweise zufällig auftretenden Ereignissen.^{18,19} Durch einen unbekanntem Stimulus wird eine Autoimmunreaktion induziert, welche

zur Infiltration der Gelenksschleimhaut durch T-Lymphozyten (hauptsächlich CD4), aber auch B-Zellen, Plasmazellen, Makrophagen und Monozyten führt. Die progressive Zerstörung des Gelenks wird durch destruirende Enzyme des Pannus verursacht. Der Pannus ist ein gefäßreiches Granulationsgewebe bestehend aus proliferierenden Fibroblasten, kleinen Blutgefäßen und einer variablen Anzahl mononukleärer Zellen. Charakteristischerweise breitet sich der Pannus initial über das Knorpelgewebe aus und zersetzt es. In späteren Stadien kommt es durch das Pannusgewebe auch zur Knochendestruktion. Im Pannus kommt es durch Interaktion von Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten und synovialähnlichen Fibroblasten zur Bildung proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin (IL-)1 und IL-6, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Immunglobulinen und Autoantikörpern gegen das FC-Fragment des IgG (=Rheumafaktor).¹⁸

Zusätzlich kann es zu einer Bildung von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide kommen (ACPA).²⁰

Rauchen fördert diese Citrullinierung von Proteinen in der Lunge und somit auch die Entstehung von ACPA.^{14,15}

Diese Entzündungskaskade mit einer Überproduktion von IL-1, IL-6, TNF ist ausschlaggebend für die Synovialinflammation mit anschließender Knorpel- und Knochendestruktion. Effektormoleküle werden gebildet, die jene für eine chronische Entzündung charakteristische Gewebsschädigung hervorrufen.²¹

1.7 Klinisches Bild

Bei etwa 2 Drittel der Patienten ist der Beginn der RA schleichend. Gelegentlich treten unspezifische Erstsymptome wie Abgeschlagenheit, Schwäche oder undifferenzierte Arthralgien auf, und erst nach mehreren Wochen kommt es zu den typischen Gelenksentzündungen. Charakteristisch für den entzündlichen Gelenksschmerz ist die Verlagerung des Schmerzmaximums in die 2. Nachthälfte bzw. die frühen Morgenstunden sowie die fehlende Besserung oder sogar Verschlechterung der Beschwerden in Ruhe. Typisch ist weiters eine Schwellung der betroffenen Gelenke. Eine ausgeprägte und lang andauernde (meist mehr als 1 Stunde) Morgensteifigkeit spricht ebenso für eine Gelenksentzündung, während degenerativ rheumatische Erkrankungen mit einer meist nur kurz andauernden Steifigkeit assoziiert sind. Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und subfebrile Temperaturen sind in jedem Stadium der RA möglich und sind Ausdruck der ausgeprägten Entzündungsreaktion.³

Im Vollbild der RA leiden die betroffenen Patienten an einer Polyarthritits, bei der meist die Metakarpophalangealgelenke (MCP), die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) und die Metatarsophalangealgelenke (MTP) entzündet sind. Prinzipiell kann aber jedes Gelenk durch die Erkrankung betroffen sein. Oligoartikuläre Verläufe der RA werden vor allem in den Frühstadien der Erkrankung beobachtet.²

Die Wirbelsäule bleibt mit Ausnahme der oberen Halswirbelsäule üblicherweise verschont.³ Eine gefährliche Komplikation der RA ist die Atlantoaxialarthritits, bei der es durch eine übermäßige Beweglichkeit zwischen den Halswirbeln C1 (Atlas) und C2 (Axis) als Folge knöcherner bzw. ligamentöser Abnormalitäten zu einer entzündlichen Destruktion dieses Gelenks und in Folge zur Instabilität der oberen Halswirbelsäule

(HWS) mit anteriorer atlantoaxialer Subluxation kommen kann. Eine Rückenmarkskompression bis hin zur Querschnittslähmung kann die Folge sein. Diese Patienten haben mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Rückenmarkskompressionssyndrom zu rechnen,^{22,23} allerdings haben diese cervicalen Wirbelsäulendeformitäten keinen signifikanten Einfluss auf die Lebenserwartung von RA-Patienten.^{24,25}

1.8 Extraartikuläre Manifestationen und Komplikationen

Extraartikuläre Manifestationen kommen meist in späteren Erkrankungsstadien als Folge insuffizienter Entzündungssuppression vor. Die häufigste Extraartikulärmanifestation ist das Auftreten von Rheumaknoten, aber auch pulmonale, kardiovaskuläre und neurologische Komplikationen treten auf.²⁶

Rheumaknoten

Rheumaknoten kommen bei bis zu 20 – 30% der RA-Patienten vor und sind meist an periartikulären Strukturen und druckbelastenden Regionen (besonders Ellbogen und Hände) zu finden.²⁶ Gelegentlich kommen Rheumaknoten auch an inneren Organen vor und so wurden intrapulmonale Rheumaknoten beschrieben.²⁷ Sowohl in Größe als auch in der Konsistenz variieren Rheumaknoten stark und sind selten symptomatisch.

Pleurapulmonale Manifestationen

Als pleurapulmonale Manifestationen, vorwiegend sind Männer betroffen, werden interstitielle Lungenerkrankungen (Fibrose), pulmonale Rheumaknoten, Pneumonitis und Pleuraergüsse beobachtet. Seltener tritt auch die Bronchiolitis obliterans auf.^{28,30}

Die häufigste pulmonale Manifestation ist aber das Auftreten intrapulmonaler Rheumaknoten, die sowohl einzeln, als auch in Gruppen formiert sein können. Gelegentlich können intrapulmonale Rheumaknoten einschmelzen, wodurch es zum Auftreten eines Pleuraergusses, eines Pneumothorax oder einer bronchopulmonalen Fistel kommen kann.²⁶

Cardiale/cardiovaskuläre Manifestationen

Klinisch manifeste RA bedingte kardiale Erscheinungen, wie die Vaskulitis und Myokarditis sind selten. Jedoch sind Patienten mit rheumatoider Arthritis anfälliger für Herzerkrankungen wie der Verdickung der Arterienwände (Arteriosklerose) und Myokardinfarkt.²⁹ So ist das Risiko für einen Herzinfarkt bei weiblichen RA-Patienten doppelt so hoch wie für Frauen ohne RA.²⁹ Im Rahmen von Obduktionen lassen sich etwa bei der Hälfte der RA-Patienten Zeichen einer chronischen Perikarditis, der häufigsten cardialen Manifestation in RA, finden.³⁰

Die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Todes ist bei RA Patienten gegenüber der Normalbevölkerung um 60% erhöht. Diese Resultate wurden vor allem in Studien der letzten Jahre berichtet.³¹

In 3 von 4 Studien konnte ein rasches Ansteigen kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits 5-7 Jahre nach RA-Erkrankungsbeginn beobachtet werden.^{32,33,34} Das Risiko, an einem Herzinfarkt zu sterben ist bei RA-Patienten annähernd gleich hoch wie bei Patienten mit Diabetes.³⁵ Grundsätzlich ist aber sowohl in der Normalbevölkerung als auch bei RA-Patienten ein Rückgang kardiovaskulärer Erkrankungen feststellbar. Dafür verantwortlich zeigen sich in beiden Fällen das bessere Verständnis der Ärzte, die frühere Diagnose und das damit verbundene frühzeitige Therapiemanagement. Daher wird hinsichtlich RA-Patienten vielmehr auf ein rechtzeitiges und aggressives Behandeln

mit speziellem Augenmerk auf Entstehung und Unterbindung kardiovaskulärer Risikofaktoren hingewiesen.^{36,37,38}

Neurologische Manifestationen

Eine Beteiligung des Zentralnervensystems im Rahmen der RA ist selten, allerdings kann eine periphere Neuropathie in Folge einer RA-Vaskulitis auftreten. Auch Subluxationen eines im Rahmen der RA destruierten Atlantoaxialgelenkes können, besonders bei Patienten mit schwerer und langjähriger Erkrankung, Auslöser neurologischer Manifestationen (zervikale Myelopathie), im schlimmsten Fall einer Querschnittlähmung sein.^{39,40} Nicht selten werden periphere Nerven durch Gelenksdeformierungen und/oder proliferative Synovialitis komprimiert. Ein Karpaltunnelsyndrom beispielsweise, kann durch eine aktive Handgelenksarthritis und/oder Tendosynovitis im Rahmen einer RA hervorgerufen werden.⁴¹

Rheumatoide Vaskulitis

Die rheumatoide Vaskulitis (RV) betrifft vor allem Patienten mit schwerer Arthritis und hohen Rheumafaktoren und kommt bei 1% der Patientenpopulation vor. Grundsätzlich kann die RV jeden Menschen, unabhängig dessen ethnischer Herkunft, Geschlechts, und aus jeder Altersgruppe betreffen. Meist ist die Vaskulitis auf ein oder wenige Organe limitiert, wobei prinzipiell jedes Organsystem betroffen sein kann. Am häufigsten ist die Haut betroffen, selten kommt eine RA-Vaskulitis in Lunge, Leber, Darm, Pankreas, Lymphknoten und Hoden vor.³

Augenerkrankungen

Augenmanifestationen sind bei weniger als 1% der RA-Patienten dokumentiert. Zu den wichtigsten Erscheinungen zählen die Skleritis, die Episkleritis und die Keratokonjunktivitis sicca im Rahmen eines sekundären Sjögren-Syndroms.²⁶ Erstere betrifft tiefere Strukturen des

Auges und ist ein aggressiver und schmerzhafter Prozess. Eine periphere ulzerative Keratitis, entwickelt als Erweiterung der Sklera Inflammation mit Beteiligung der peripheren Hornhaut, kann zu Hornhaut-Schmelze führen. Die Episkleritis tritt meist nur vorübergehend, selbstlimitierend und in einem leichteren Verlauf auf.^{42,43}

Hautmanifestationen

Die wichtigsten assoziierten Hauterscheinungen sind das Palmarerythem und das Pyoderma gangrenosum. Kutane Vaskulitiden lassen sich oft durch Hämosiderinablagerungen im Bereich Nagelfalz, Nagelbett und der Fingerpulpa identifizieren. Außerdem sind größere ischämische Ulzera, besonders im Bereich der Beine, als kutane Begleiterkrankungen möglich.²⁶

Malignome

Die rheumatoide Arthritis ist mit einer erhöhten Inzidenz von Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen, pulmonalen und kutanen Neoplasien assoziiert. Besonders davon betroffen sind Patienten, deren Erkrankung von persistierender entzündlicher Aktivität charakterisiert ist.⁴⁴

Infektionen

Ebenfalls zu erwähnen ist, dass Patienten, die unter einer rheumatischen Erkrankungen leiden, verstärkt von Infektionen, generellen oder auch bakteriellen, betroffen sind.

Osteoporose

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko an einer Osteoporose zu erkranken. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das relative Risiko

2,5-fach erhöht. Vor allem Patienten mit anhaltend hoher Krankheitsaktivität und langjährigem Kortikosteroidgebrauch haben das höchste Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden.⁴⁵

1.9 Klassifikation und Diagnostik

1.9.1 Diagnostik

Die Diagnose der RA wird durch das Vorliegen charakteristischer klinischer Symptome, in Zusammenschau mit dem Labor- und bildgebenden Befunden und nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen gestellt.⁷ Die wichtigsten Laboruntersuchungen, die für die Diagnostik der RA herangezogen werden sind die Bestimmung des Rheumafaktors (RF), der ACPAs und der Akut-Phase-Proteine, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein.

Beim Nachweis des RF wird das Serum von Patienten auf das Vorliegen von Antikörpern gegen das Fc Teil von Immunglobulinen getestet. Prinzipiell können IgM, IgA und IgG Isotypen des Rheumafaktors bestimmt werden, in der klinischen Routine erfolgt meist aber nur die Untersuchung des IgM Rheumafaktors. ACPAs sind im Serum vorkommende IgG Antikörper gegen zitruillierte Peptide, die mittels ELISA Technik nachgewiesen werden. RF und ACPA zeigen für das Vorliegen der RA eine vergleichbare Sensitivität von ca. 75%. Die ACPA Testung weist allerdings eine wesentlich höhere Spezifität als der RF auf (>95% versus 75%).⁴⁶

Die aus dem Gelenk punktierte Synovialflüssigkeit zeigt sich meist sehr zellreich mit vielen Granulozyten und hohem Proteinanteil.

Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik ist nach wie vor das konventionelle Röntgen, wenngleich die RA typischen Schäden, wie Erosionen, Gelenksdestruktionen und (Sub-)Luxationen heute eigentlich

vermieden werden sollten. Aus diesem Grund nehmen funktionelle bildgebende Untersuchungen, wie die Sonografie und Magnetresonanztomografie an Bedeutung zu. Mit diesen Methoden kann neben strukturellen Veränderungen auch die aktive Gelenkentzündung nachgewiesen werden und aktuellen Studien zufolge scheinen diese Methoden auch empfindlicher zu sein als die klinische Untersuchung.⁴⁷

1.9.2 Klassifikationskriterien

Die derzeit für die RA verfügbaren Klassifikationskriterien wurden primär für klinische Studien entwickelt, dennoch werden die Kriterien in der klinischen Praxis häufig auch zur Diagnose eingesetzt. Die 1987 veröffentlichten Kriterien des ACR galten viele Jahre als Goldstandard.⁴⁸ Die Kriterien zeichneten sich vor allem durch eine hohe Spezifität von 89% aus, während die Sensitivität vor allem in Frühphasen der Erkrankung sehr gering ist.⁴⁹ Zudem sind extraartikuläre Manifestationen und chronische Schäden der RA, welche durch das moderne Management der Erkrankung eigentlich vermieden werden sollten, integraler Bestandteil dieser Kriterien.

Um Patienten mit früher RA besser identifizieren zu können, wurden 2010 in einem Kooperationsprojekt der ACR und EULAR, European League against Rheumatism, neue Klassifikationskriterien für die RA veröffentlicht.⁷ Diese beinhalten die Anzahl der entzündeten Gelenke, den Autoantikörperstatus, die Akut-Phase Reaktion und die Dauer der Symptome. In einem direkten Vergleich zwischen den 1987 und 2010 Kriterien, bei dem eine persistierende Arthritis oder der Beginn einer DMARD Therapie als Surrogat für das Vorliegen einer RA herangezogen wurde, zeigten die neuen Kriterien eine deutlich höhere Sensitivität als die 1987 Kriterien, allerdings auch eine geringere Spezifität.⁵⁰

Inwieweit es daher durch die neuen Klassifikationskriterien zu einer Übertherapie von Patienten mit Arthritis kommt, muss in Studien erst geklärt werden.

Tabelle 1. ACR 1987 Kriterien

ACR 1987 Kriterien¹	
Bezeichnung	Merkmale/Symptome
Morgensteifigkeit	mindestens 1h
Arthritis	bei mind. 3 Gelenksarealen
Arthritis an den Handgelenken	mind. 1 geschwollenes Gelenk
Symmetrische Arthritis	
Rheumaknoten	
Rheumafaktor (RF)	im Serum nachweisbar
Radiologisch nachweisbare Veränderungen	Erosionen, Gelenksdestruktion

Mindestens vier der oben genannten Parameter müssen present sein, besonders die Kriterien 1 bis 4 sollten für den Zeitraum von 6 Wochen bestehen.

Tabelle 2. ACR/EULAR 2010 Kriterien

ACR/EULAR 2010 Kriterien⁷	
Gelenksbeteiligung (0-5)	
Betroffene Gelenke	Einstufung
1 mittleres bis großes	0
2 – 10 mittlere bis große	1
1 – 3 kleine	2
4 -10 kleine	3
> 10 davon mind. 1 kleines	5

Serologische Parameter (ACPA / Rheumafaktor) (0-3)		
Rheumafaktor/ACPA	Auswertung	Einstufung
Rheumafaktor ACPA	negativ negativ	0
Rheumafaktor ACPA	niedrig positiv niedrig positiv	2
Rheumafaktor ACPA	noch positiv hoch positiv	3

Akut Phase Reaktion (0-1)		
CRP/Blutsenkung	Auswertung	Einstufung
CRP Blutsenkung	normal normal	0
CRP Blutsenkung	erhöht erhöht	1

Dauer der Arthritis (0-1)	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

Diese *ACR/EULAR 2010 Kriterien* decken 4 Domäne, wie Gelenksbeteiligung, Serologie, Akut Phase Reaktion und Dauer der Erkrankung, der RA ab. Die Skala reicht von 0 bis 10 zu erreichenden Punkten. Bei 6 erreichten Punkten und mehr ist eine Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis sichergestellt.

1.10 Follow-up, Methoden zur Verlaufsbeurteilung

Zur Verlaufsbeurteilung der RA werden die Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt und den Patienten sowie die BSG und CRP herangezogen.

Diese Parameter werden zu Composite Scores, wie dem DAS, disease activity score, CDAI, clinical disease activity index, oder SDAI, simplified

disease activity index, kombiniert, welche eine kontinuierliche Zahl als direktes Maß für die Krankheitsaktivität ergeben.

1.10.1 Klinische Scores zur Messung der Krankheitsaktivität

DAS 28

Der DAS 28 ist einer der bekanntesten Instrumente zur Krankheitsaktivitätsmessung. Der DAS-28 wurde aus dem ursprünglichen DAS - Index, welcher 44 definierte Gelenke berücksichtigt, modifiziert und validiert.⁵¹

Der DAS 28 wird durch folgende Parameter berechnet:

1. *Summe druckschmerzhaftes Gelenke (0-28)*
2. *Summe geschwollene Gelenke (0-28)*
3. *Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h)*
4. *Krankheitsaktivitätseinschätzung durch Patienten anhand einer visuellen Analogskala von 0 (=beste) bis 100mm (=schlechteste) (PGA)*

Beim DAS-28 werden die PIP, MCP, Handgelenke, Ellbogen, Schulter- und Kniegelenke berücksichtigt, während eine isolierte Aktivität im Bereich der Zehengelenke lediglich durch die Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Patienten erfasst werden kann.

Formel zur Berechnung des DAS-28:

DAS-28 =

$$0,56 \times \sqrt{(TJC\ 28)} + 0,28 \sqrt{(SJC\ 28)} + 0,70 \times \ln\ BSG + 0,014 \times VAS\ pat.$$

VAS Visuelle Analogskala von 0-100 (a=Arzt und pat.=Patient)
TJC Tender Joint Count (Zahl druckschmerzhafter Gelenke von insges. 28 möglichen)
SJC Swollen Joint Count (Zahl geschwollener Gelenke von insges. 28 möglichen)
CRP C-reaktives Protein; BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

Eine Sonderform des DAS 28 ist der DAS 28 mit nur 3 Variablen, bei dem die Patienteneinschätzung nicht berücksichtigt wird. Weiters gibt es den DAS-CRP, der anstelle der Blutsenkungsgeschwindigkeit den CRP-Wert beinhaltet um sensibler und schneller auf kurzfristige Veränderungen der Krankheitsaktivität zu reagieren.⁵¹

Der DAS-28 kann Werte zwischen 0.49 und 9.07 erreichen, wobei 0.49 keine Aktivität und 9.07 die maximale Aktivität bedeutet. Folgende Stadien der Krankheitsaktivität und die entsprechenden cut-offs wurden veröffentlicht:

- Remission: ≤ 2.6
- niedrige oder keine Aktivität, (low disease activity): *2.61 bis 3.2*
- mittlere Aktivität, (moderate disease activity): *3.2 bis 5.1*
- hohe Aktivität, (high disease activity): > 5.1

Neben den absoluten Werten bei einzelnen Visiten kann mit Hilfe des DAS-28 auch die relative Veränderung gegenüber der Vor- (oder einer anderen) Untersuchung bestimmt werden.⁵²

Dabei wurden von der EULAR folgende Kategorien bezüglich der Verbesserung der Krankheitsaktivität vorgeschlagen:

>1,2: good Improvement

>0,6 < 1,2: moderate Improvement

<0,6: no Improvement/no change

51,52

SDAI

Der SDAI, simplified disease activity score, lässt sich aus folgenden Parametern errechnen:

1. *Summe druckschmerzhaftes Gelenke (0-28)*
2. *Summe geschwollene Gelenke (0-28)*
3. *CRP (C-reaktives Protein); 0,1-10mg/dl*
4. *Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (patient global assessment, PGA); 0-10 in cm*
5. *Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (evaluator global assessment, EGA); 0-10 in cm*

Formel zur Berechnung des SDAI ⁵¹:

$$SDAI = SJC\ 28 + TJC\ 28 + VAS\ pat. + VAS\ a. + CRP$$

VAS Visuelle Analogskala von 0-100 (a=Arzt und pat.=Patient)
TJC Tender Joint Count (Zahl druckschmerzhafter Gelenke von insges. 28 möglichen)
SJC Swollen Joint Count (Zahl geschwollener Gelenke von insges. 28 möglichen)
CRP C-reaktives Protein; BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

Im Vergleich zum DAS-28 wird beim SDAI anstelle der BSG das CRP verwendet. Zusätzliches Unterscheidungsmerkmal ist die unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Faktoren.⁵³

Folgende Stadien der Krankheitsaktivität sind für den SDAI etabliert:

- Remission: ≤ 3.3
- niedrige Aktivität, (low disease activity): $> 3.3 \text{ und } \leq 11$
- mittlere Aktivität, (moderate disease activity): $> 11 \text{ und } \leq 26$
- hohe Aktivität, (high disease activity): > 26

51

CDAI

Der CDAI, Clinical Disease Activity Score, ist eine Abwandlung des SDAI, der keine Akut-Phase-Reaktion beinhaltet und somit auch dann berechnet werden kann, wenn CRP und BSG nicht zur Verfügung stehen.⁵¹

Folgende Parameter fließen in den CDAI:

1. *Summe druckschmerzhaftes Gelenke (0-28)*

2. *Summe geschwollene Gelenke (0-28)*
3. *Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (patient global assessment, PGA); 0-10 in cm*
4. *Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (evaluator global assessment, EGA); 0-10 in cm*

Formel zur Berechnung des CDAI ⁵¹:

$$\text{CDAI} = \text{SJC } 28 + \text{TJC } 28 + \text{VAS pat.} + \text{VAS a.}$$

VAS Visuelle Analogskala von 0-100 (a=Arzt und pat.=Patient)
 TJC Tender Joint Count (Zahl druckschmerzhafter Gelenke von insges. 28 möglichen)
 SJC Swollen Joint Count (Zahl geschwollener Gelenke von insges. 28 möglichen)
 CRP C-reaktives Protein; BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die CDAI-Werte werden in folgende Bereiche unterteilt⁵⁴:

- Remission: ≤ 2.8
- niedrige Aktivität (low disease activity): $2.8 \text{ und } \leq 10$
- mittlere Aktivität (moderate disease activity): $> 10 \text{ und } \leq 22$
- hohe Aktivität (high disease activity): > 22

HAQ

Beim HAQ, health assessment questionnaire handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der Behinderung durch die entzündlich rheumatische Gelenkserkrankung.^{55,56} Die am häufigsten verwendete Version des HAQ ist der „Full HAQ“, welcher die Domänen Behinderung, Beschwerden und Schmerzen, Medikamenten-Nebenwirkungen und Kosten, beinhaltet.⁵⁷ Die Patienten bewerten die eigenen Fähigkeiten in

8 alltäglichen Funktionsbereichen: aufstehen, Körperpflege, anziehen, gehen, essen, Gegenstände reichen, greifen, andere Tätigkeiten.

Die Eigenbeurteilung reicht von 0-3 pro Tätigkeit - 0 bedeutet ohne Schwierigkeit, 1 mit Mühe, 2 mit fremder Hilfe und 3 Tätigkeit nicht möglich. Der HAQ-Behinderungsindex ergibt sich aus dem Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die in den oben angegebenen Funktionsbereichen erhoben werden. Das Ergebnis liegt zwischen 0.0 und 3.0. Ein hoher HAQ spricht dabei für einen hohen Behinderungsgrad.

Der HAQ kann entweder selbstverwaltet, per Gespräch in einer klinischen Einrichtung oder per Telefongespräch erhoben werden. Die Dauer eines Tests beträgt zwischen 20 und 30 Minuten und sollte alle 6 Monate wiederholt werden.^{55,57}

Der HAQ wird von mehreren Faktoren beeinflusst: (1) die entzündliche Aktivität, die zu funktionellen Einschränkungen und damit zu einer reversiblen Erhöhung des HAQ führt, (2) nicht RA bezogene Schmerzen und Gebrechen, die zu falsch hohen HAQ Werten führen, wenn mit dem Index das Maß der RA verursachten Behinderung erfasst werden soll und (3) permanente Schäden durch die RA. Vor allem bei langer destruktiver Erkrankung nehmen RA verursachte Schäden den größten Anteil des Behinderungsgrades von RA Patienten ein, während zu Beginn der Erkrankung meist die funktionellen Einschränkungen überwiegen.⁵⁹

ACR-Response Kriterien

Die ACR – Responsekriterien beschreiben eine relative Verbesserung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu einer Voruntersuchung, während beim DAS-28, SDAI und CDAI ein Zahlenwert zur Erfassung der Krankheitsaktivität zu jedem Zeitpunkt errechnet werden kann.

Sie dienen der Beurteilung des Therapieerfolges im Rahmen einer RA-Behandlung und geben den Grad der Besserung von Symptomen an. So unterscheidet man die ACR20, 50, 70, 90, wobei die Zahlen für eine prozentuelle Verbesserung der unten angeführten Parameter gegenüber dem Ausgangswertes stehen.⁵⁸

Bei einem ACR50⁵⁸ muss eine 50%ige Verbesserung folgender Werte gegenüber der Voruntersuchung bestehen:

1. Anzahl empfindlicher/druckschmerzhafter Gelenke
2. Anzahl geschwollener Gelenke

Und mindestens 3 von 5 der nachfolgenden Parameter müssen verbessert sein:

1. Physician global assessment
2. Patients global assessment
3. Schmerzbeurteilung (VAS 0-100)
4. HAQ
5. CRP

1.11 Krankheitsaktivität und Remissionsbeurteilung

In der klinischen Praxis sowie in klinischen Studien ist das erklärte Ziel der Behandlung von RA-Patienten, die Remission, da nur das völlige

Fehlen von Entzündung zu einem entsprechend guten Outcome für die Patienten führt.⁵⁹

Allerdings besteht bezüglich der Definition der Remission bei RA noch immer eine gewisse Unsicherheit, da nicht eindeutig geklärt ist, mit welchem Score bzw. mit welchen Parametern diese am besten erfasst werden kann. Es gibt eine Vielzahl von Instrumenten, die die klinische Krankheitsaktivität und die Remission bei RA beurteilen. Etabliert haben sich jedoch nur drei, nämlich der Disease Activity Score 28, DAS-28, der Simplified Disease Activity Index, SDAI und der Clinical Disease Activity Index, CDAI.⁵⁴ Diese drei Scores beinhalten und kombinieren die Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, die Ärzte (EGA) und/oder Patienten (PGA) umfassende Beurteilung der Krankheitsaktivität, sowie Akut-Phase Reaktanten, wie die BSG und das CRP.⁵¹

Aus den erhaltenen Ergebnissen mit den für die jeweiligen Scores definierten Cut-Offs können Patienten in hohe, mittlere und niedrige Krankheitsaktivität sowie Remission kategorisiert werden.

Die nachfolgende Tabelle sollte diese Cut-Offs und die jeweiligen Erkrankungsstadien veranschaulichen: (siehe Folgeseite)

Tabelle 3. Cut-Offs und Krankheitsaktivitäts-Status

Cut-Offs und Krankheitsaktivitäts-Status der aktuellen klinischen Scores ⁵¹		
Scores	Krankheitsaktivitäts-Status	Cut-off
DAS-28 (0.49-9.07)	Remission Low disease activity Moderate disease activity High disease activity	≤ 2.6 ≤ 3.2 ≤ 5.1 > 5.1
SDAI (0.1-86.0)	Remission Low disease activity Moderate disease activity High disease activity	≤ 3.3 ≤ 11 ≤ 26 > 26
CDAI (0.1-76.0)	Remission Low disease activity Moderate disease activity High disease activity	≤ 2.8 ≤ 10 ≤ 22 > 22

Die weit verbreitete Definition der Remission basierend auf dem DAS-28 wurde oft kritisiert, da auch Patienten mit bis zu 8 geschwollenen Gelenken noch einen Wert von ≤ 2.6 erreichen können.^{60,61} Auch die 1981 durch das American College of Rheumatology (ACR) entwickelte Remissionsdefinition (siehe Tabelle 4) fand keinen richtigen Anspruch in klinischen Studien. Grund dafür ist das verwenden von Parametern, wie der Morgensteifigkeit oder Schwellung von Sehnenscheiden, die in der klinischen Praxis schwer zu erheben sind und oder sich in klinischen Studien nicht bewährt hatten.⁶²

Tabelle 4. 1981 ACR-Remissions Kriterien

1981 ACR-Kriterien für Remission⁶³
1. Morgensteifigkeit nicht länger als 15min.
2. Keine Müdigkeit
3. Keine Gelenksschmerzen
4. Keine Gelenksdruckschmerzhaftigkeit oder Schmerzen bei Bewegung
5. Keine Weichteilschwellung im Bereich von Gelenken und Sehnenscheiden
6. ESR weniger als 30mm/h bei Frauen/ 20mm/h bei Männern

Erst kürzlich erschien eine neue Definition für die klinische Remission der RA durch eine Arbeitsgruppe aus Mitgliedern des ACR, EULAR und OMERACT.⁶⁴ Nach dieser Definition ist ein Patient in klinischer Remission, sofern er einen SDAI von 3.3 oder, falls das CRP nicht verfügbar ist, einen CDAI von 2.8 oder weniger aufweist. Die ACR-EULAR Remissionskriterien sind auch dann erfüllt, wenn alle der folgenden Parameter vorliegen: Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1 , Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dl und PGA ≤ 1 .⁶⁴ Die neue ACR-EULAR Definition der Remission ermöglichte im Vergleich zur DAS-28 Remission eine bessere Unterscheidung zwischen Patienten mit oder ohne radiologische Progression nach einem Jahr.

Dennoch zeigten 23% der Patienten, welche die ACR und EULAR Kriterien erfüllten, eine radiologische Progression, was verstärkt auf die Notwendigkeit für weitere Forschung hinweisen sollte, um die RA-Beurteilung zu optimieren.⁶⁰

1.12 Lebensqualität (SF36), Patientenfragebögen (RADAI)

Lebensqualität

Die RA ist eine Erkrankung, die ihre Patienten in ihrer Lebensqualität sehr einschränken kann. Viele Patienten können normalen Alltagsaktivitäten nicht mehr nachgehen und fühlen sich in ihrem Tagesablauf insbesondere im Berufsleben stark beeinträchtigt.

SF-36

Der SF-36, Short Form 36 Health Survey Questionnaire, ist eine Kurzversion des aus 149 Items bestehenden Health Survey Questionnaire. Er wurde in den Sechziger-Jahren in den USA im Zusammenhang mit der Medical Outcome Study (MOS) entwickelt. Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dient der Selbsteinschätzung von psychischem, körperlichem und sozialem Befinden. Beurteilt wird die subjektive Gesundheit des Menschen – die Sicht auf Funktionen und die Befindlichkeit in verschiedenen Lebensbereichen. Der Fragebogen ist international vereinheitlicht und in über 50 verschiedenen Sprachen übersetzt. Zunehmende Bedeutung findet der SF-36 auch in der Bewertung von medizinischen Therapien sowie in der Verlaufskontrolle.

Der SF-36 setzt sich aus folgenden Domänen zusammen:(siehe Tabelle 5)

Tabelle 5. Die 9 Gesundheitsdimensionen des SF-36

Die 9 Gesundheitsdimensionen des SF-36
1. körperliche Funktionsfähigkeit
2. körperliche Rollenfunktion
3. körperliche Schmerzen
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
5. Vitalität
6. Soziale Funktionsfähigkeit
7. Emotionale Rollenfunktion
8. Psychisches Wohlbefinden
9. Veränderung der Gesundheit

Alle Fragen besitzen gleiche Gewichtung und werden auf einer Skala von 1 – 6 bzw. mit ja oder nein beantwortet. Am Ende werden die vom Patienten abgegeben Antworten zusammengefügt und mit entsprechenden Normwerten verglichen.⁶⁵

Patientenfragebögen zur Erfassung der Krankheitsaktivität

Mit Hilfe des RADAI – rheumatoid arthritis disease activity index, einem standardisierten Patientenfragebogen, kann die Krankheitsaktivität der RA erfasst werden. Der RADAI umfasst fünf Dimensionen: aktuelle und frühere globale Erkrankungsaktivität (in den letzten 6 Monaten), Arthritisschmerz insgesamt, Dauer der Morgensteifigkeit und Anzahl von Gelenksschwellungen. Die definierte Gelenksliste fragt nach Schmerzen in der linken und rechten Schulter, Ellbogen, Handgelenke, Finger, Hüfte, Knie, Knöchel und Zehen. Die ersten 3 Elemente werden auf einer visuellen Analogscala von 0 bis 10cm beurteilt, wobei eine höhere Beurteilung für eine stärkere Krankheitsaktivität spricht. Die letzten beiden Dimensionen werden von 0 bis 6 (maximale Dauer) und von 0 bis 48 (maximale Gelenksschwellungen) angegeben, jedoch anschließend auch auf die Zahlenwerte 0 bis 10 umgerechnet. Sobald alle 5 Dimensionen erhoben sind, werden diese zusammengezählt und ergeben den RADAI-Wert für die aktuelle Krankheitsaktivität.⁶⁶

Ziel dieses RADAI ist eine einfache Beurteilung des Krankheitsverlaufs im Zuge einer RA.

Beim 5-Dimensionen RADAI besteht eine signifikante Korrelation mit der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, die durch den Arzt erhoben wird. Weiters korreliert er auch mit dem DAS-28, dem CDAI und dem HAQ.⁶⁶

1.13 Therapie

Vor einigen Jahrzehnten wurden RA-Patienten noch vorwiegend mit nicht steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten und Glucocorticoiden behandelt. Lediglich in Therapie refraktären Fällen wurden DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs, angewendet. Das Therapieziel damals war eine Reduktion der Symptome, hingegen konnte die strukturelle Progression nicht verhindert werden. Das Bestreben der heutigen RA-Behandlung ist neben einer kompletten Remission, die Prävention oder zumindest das Aufhalten der strukturellen Schädigung sowie der Erhalt der Funktionalität.

Heute sind zahlreiche nationale und internationale Richtlinien für die effektive Behandlung von Patienten mit RA, wie beispielsweise die Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie oder die Guidelines der European League Against Rheumatism (EULAR) verfügbar.

Gemäß diesen Guidelines sind synthetische DMARDs, im besonderen Methotrexat, als Medikamente erster Wahl zu sehen. Bei ungenügender Wirksamkeit oder Auftreten von Toxizität können auch Biologicals verwendet werden (genaues Therapiekonzept siehe Folgeseite).

Die Therapie der RA ist komplex und sollte durch eine fächerübergreifende Zusammenarbeit gekennzeichnet sein. Da sich das Krankheitsbild mit möglichen extraartikulären Manifestationen von Patient zu Patient sehr unterschiedlich zeigen kann, ist eine „maßgeschneiderte“ individuelle Therapie für jeden Einzelnen unerlässlich. Außer einem angepassten Therapiekonzept ist eine rasche Rehabilitation mit Wiedereingliederung in die Berufswelt und normale Lebensbedingungen von großer Bedeutung.

Hierfür sind neben der medikamentösen Behandlung mit DMARDs, NSAR, Glucocorticoiden und Analgetika auch nicht-pharmakologische Maßnahmen, wie körperliche, berufliche und psychologisch therapeutische Ansätze notwendig.



Abbildung 1. fächerübergreifendes Therapieschema bei RA

Die medikamentöse Rheumabehandlung macht den größten Bereich der Therapie aus. Hierfür werden 4 Hauptgruppen von Medikamentenarten verwendet:

1. Basistherapeutika (*DMARD = disease modifying antirheumatic drugs*)
 - Synthetische DMARDs
 - Biologika
2. Kortikosteroide
3. NSAR – Nicht Steroidale Antirheumatika
4. Analgetika

Da diese Medikamentengruppen an unterschiedlichen Stellen ihr Wirkspektrum haben, werden viele von ihnen oft in Kombination und gleichzeitig verwendet.

Der Erfolg dieser modernen Behandlungskonzepte (siehe Tabelle 6) ist davon abhängig, für die jeweiligen Krankheitsbilder und Symptome die passende Therapie zu finden.

Tabelle 6. moderne Behandlungskonzepte der RA-Therapie

Substanz Gruppe	Schmerzen	Lokale Aktivität (z.B. Gelenkschwellung)	Systemische Aktivität (z.B. BSG, CRP)	Radiologische Veränderungen (Erosivität)
Analgetika	+	-	-	-
Nichtsteroidale Antiphlogistika	+	+	-	-
Corticosteroide	+	+	+	+
DMARDs	+	+	+	+

Die Hauptsäule der RA-Therapie bildet der Einsatz von DMARDs. In den letzten Dekaden konnte sich die Verwendung von DMARDs wie Methotrexat (MTX), Leflunomid oder auch Sulfasalazin in Verbindung mit Glucocorticoiden als Basistherapie etablieren und gute Ergebnisse erzielen.

Von Seiten der EULAR wurde eine Empfehlung bezüglich dem RA-Management erstellt, welches sich in 3 Phasen gliedert.⁶⁷

Bei klinischer Diagnose einer RA sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen für Methotrexat mit diesem Medikament begonnen werden. Kombiniert kann diese Therapie mit Glucocorticoiden unterschiedlichster Dosierung werden. Liegen jedoch Kontraindikationen gegen MTX vor, kann auch mit Leflunomid oder Sulfasalazin, ebenfalls mit der Option einer Glucocorticoidzusatzmedikation, gestartet werden. Kann nach 3-6 Monaten das Therapieziel (Remission, oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität) erreicht werden, so hält man die begonnene Behandlung bei. Wird das gewünschte Ergebnis nicht erreicht muss auf Phase 2 erweitert werden. Hier startet man, sofern noch keine prognostisch ungünstigen Faktoren, wie Rheumafaktor, ACPA, hohe Krankheitsaktivität, Gelenksdestruktion vorliegen, mit einem zweiten synthetischen DMARD als Monotherapie mit oder ohne Kortikosteroide. Tritt diesmal ein Therapieerfolg ein, so bleibt die Medikation bestehen. Bei einem erneuten Versagen sollte ein Biologikum, wie ein TNF-alpha Rezeptor-Blocker verabreicht werden. Bei einem Behandlungserfolg führt man die Behandlung fort, anderenfalls ist auch Phase 2 unwirksam und Phase 3 beginnt. In der letzten Phase wechselt man auf ein zweites Biologikum mit der zusätzlichen Gabe eines DMARDs. Kommt es auch hier zu keinem therapeutischen Erfolg, so muss der TNF-Inhibitor entweder durch Abatacept + DMARD, Rituximab + DMARD oder Tocilizumab ± DMARD ersetzt werden.⁶⁷

1.14 Prognose (Mortalität, kardiovask. Risiko, Krebsrisiko)

Die maßgeblichen Auswirkungen persistierender Gelenkentzündungen im Rahmen der RA sind eine progressive Gelenkszerstörung mit bleibenden Funktionseinschränkungen.⁶⁸ Bei etwa 40% der Patienten kommen zusätzlich extraartikuläre Manifestationen wie in Kapitel 1.8 beschrieben vor.⁶⁹ Eine klinische Remission der Erkrankung kann durch den Einsatz synthetischer DMARDs und Biologika bei etwa 25-35% der Patienten erreicht werden.^{70,71}

Der individuelle Verlauf der RA ist schwer vorhersehbar. Der Großteil der Patienten leidet an einer persistierenden, jedoch fluktuierenden Krankheitsaktivität, deren Ausmaß hinsichtlich Gelenksdestruktion und Funktionseinschränkungen unterschiedlich sein kann. Grundsätzlich sind die Gelenke der Füße häufiger von Destruktionen und Bewegungseinschränkungen betroffen als die Gelenke der Hände. Ein für den Patienten merklicher Funktionsverlust kann bereits innerhalb der ersten beiden Jahre nach Erkrankungsbeginn auftreten. Hier sieht man jedoch auch wieder die große Variabilität des Erkrankungsverlaufs, da es auch Fälle gibt, wo Patienten erst 2 Jahren nach Erstmanifestation zum Arzt kommen. Nur 15% der RA-Patienten mit entsprechender Therapie, welche sich in einem Frühstadium befinden, haben mit geringer Entzündungsaktivität und Ausbleiben späterer Funktionseinschränkung zu rechnen.

Weniger als 20% der Betroffenen weisen nach zehn bis zwölf Jahren keine Einschränkungen der Gelenkfunktion oder keine Gelenksdestruktionen auf.

Als Risikofaktoren für eine progressive Gelenkszerstörung und Funktionseinschränkung gelten:

- *>20 entzündete Gelenke*
- *erhöhte Werte von BSG, CRP, Rheumafaktor*
- *persistierende Entzündungszeichen*
- *radiologischer Nachweis von Knochenerosionen und Rheumaknoten bei Krankheitsbeginn*
- *hohes Alter bei Krankheitsbeginn*
- *schwere Begleiterkrankungen*
- *niedriger sozioökonomischer Status und niedriger Bildungsstand*

Bei Vorhandensein mehrerer dieser Parameter ist mit einer aggressiveren Form zu rechnen. Zudem neigen Frauen eher zu einer aggressiven Form als Männer. Im Alter (>60. Lebensjahr) lässt sich eine Zunahme der RA-Inzidenz feststellen. Diese Patienten zeigen auch eine insgesamt schlechtere Prognose, da bei ihnen eine konstant höhere Krankheitsaktivität, häufiger radiologisch nachweisbare Gelenksdestruktionen sowie ein rascheres Fortschreiten der Gelenksfunktionsstörung beobachtet werden kann. Besonders davon betroffen sind Patienten mit hohen Rheumafaktoren, hingegen tritt bei Patienten mit seronegativer Arthritis eher eine mildere selbstlimitierende Form auf.^{1,3}

Die mittlere Lebenserwartung von RA-Patienten ist gegenüber der Normalbevölkerung um 3-7 Jahre verkürzt. Im Rahmen dieser Erkrankung lässt sich eine 2,5 fache Erhöhung der Mortalität feststellen. Diese Mortalitätszahlen sind allerdings auf schwerste Verlaufsformen

beschränkt und beziehen sich vorwiegend auf deren Begleiterkrankungen. Hierzu zählen im Besonderen Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Infektionen sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Eine entsprechende Erhöhung korreliert also mit der Anzahl an Komorbiditäten und extraartikulären Manifestationen. Zusätzlich sind lange Erkrankungsdauer, hohe Krankheitsaktivität, lange Glukokortikoideinnahme, hohes Erkrankungsalter bei Erstmanifestation und niedriger sozioökonomischer Status und Bildungsgrad mit einwirkend auf entsprechende Mortalitätszahlen.⁷²

Nicht zu vergessen ist auch ein erhöhtes Krebsrisiko, welches durch die vermehrte Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis gegeben ist. Diese erhöhten Werte sind im Besonderen mit einem vermehrten Risiko für Lymphome und lymphproliferative Neoplasien assoziiert.⁷³ Ebenfalls besteht eine verstärkte Prävalenz für Lungentumore, zusätzlich induziert durch Nikotinabusus.⁷⁴ Auch eine vermehrte Gefahr melanotischer und nicht melanotischer Hauttumore wurde bereits nachgewiesen.⁷⁵

2 Technische Bearbeitung der Fragestellung

Vergleich zwischen der Dynamik subjektiver Erinnerung der Krankheitsaktivität und des zeitlichen Verlaufs objektiver Messgrößen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

2.1 Einführung und Ziele der Studie

Wenn ein Patient zu einem Arzt in die Praxis oder Ambulanz kommt, ist die wohl meist gestellte Frage die der eigenen Einschätzung dessen Gesundheitszustandes, nämlich „Wie geht es ihnen heute bzw. wie geht es Ihnen im Vergleich zum letzten Mal?“. Ob diese Frage nur als Einleitung und Hineinfinden in das Arzt/Patienten-Gespräch dient oder einem wirklich schon viel über dessen Gesundheitszustand verrät, ist fraglich.

Zur Erfassung der objektiven klinischen Krankheitsaktivität von RA-Patienten sind Composite Scores wie der DAS28, CDAI oder der SDAI etabliert, während der RA-bezogene Gesundheitszustand mit Hilfe von Patientenfragebögen, wie dem HAQ erfasst wird. Um eine Änderung der Krankheitsaktivität bzw. des Gesundheitszustandes festzustellen, werden die gemessenen Scores an zwei (oder mehreren) Visiten miteinander verglichen. Ob dies aber auch mit der subjektiven Änderung der Krankheitsaktivität nach Einschätzung des Patienten korreliert ist unbekannt.

Ziel dieser Analyse war es, herauszufinden, ob diese subjektive Einschätzung der Patienten in Bezug auf die Änderung der Krankheitsaktivität mit der Änderung klinischer Scores und/oder dem HAQ korreliert und so im klinischen Alltag dem Untersucher rasch einen Eindruck über die Krankheitsaktivität und Gesundheitszustand des Patienten vermittelt.

2.2 Methoden und Materialien

2.2.1 Studiendesign

Dies ist eine retrospektive Analyse von konsekutiven ambulanten Patienten der Rheumaambulanz, Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt im Zeitraum von 7/2008 bis 5/2009. Während dieser Zeit wurden 2070 ambulante Visiten erfasst. Nach einem ersten Filter, welcher sich auf RA-Patienten beschränkte, verblieben noch 331 Probanden. Diese wurden in Patienten mit einer Visite, (n = 244) und Patienten mit >1 Visite, (n = 87), unterteilt. Die Diagnose der RA wurde vom behandelnden Arzt in Anlehnung an aktuelle Klassifikationskriterien gestellt.

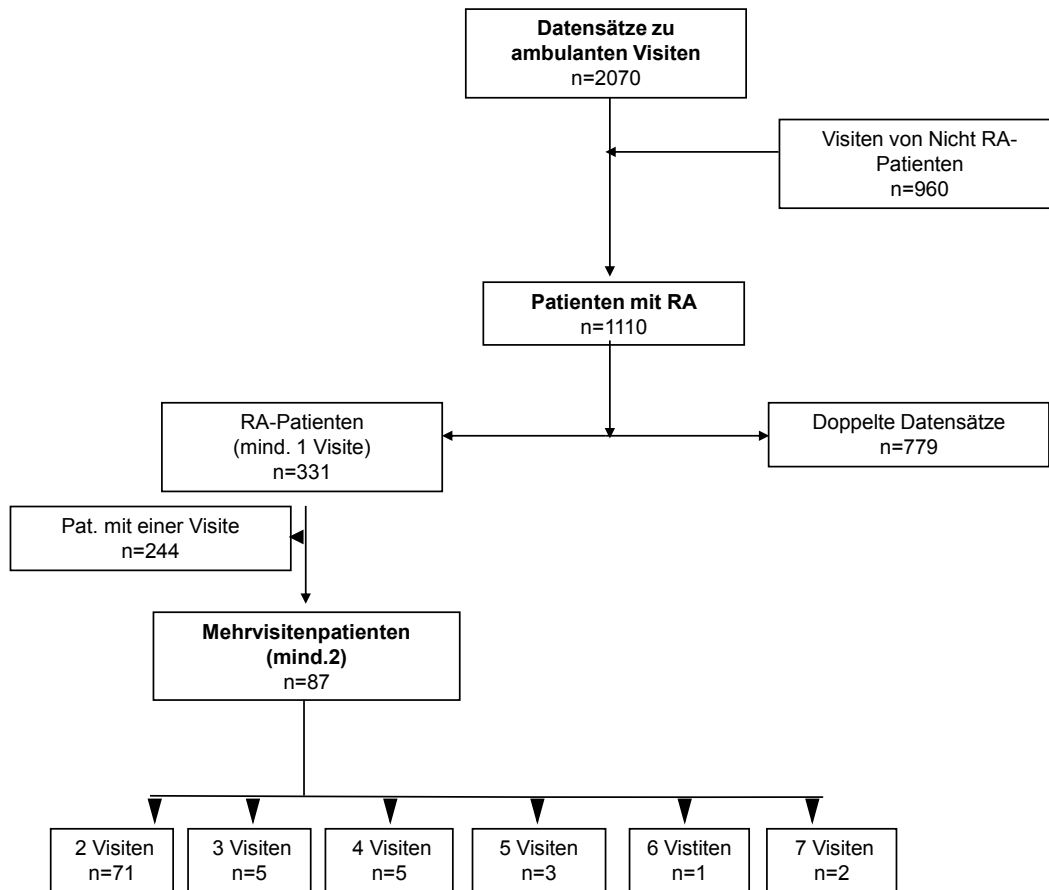


Abbildung 2. Datenfilterung

Alle Patienten wurden mit Hilfe eines standardisierten Anamnesebogens (siehe Abbildung 2) zu folgenden Aspekten befragt: Patientenzufriedenheit, Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität im Vergleich zur vorangegangenen Untersuchung, Gelenkschmerzen und –schwellungen der oberen und unteren Extremität, Morgensteifigkeit, neu aufgetretene oder Verschlechterung bestehender Rückenschmerzen, Medikamentennebenwirkungen und Therapiewunsch.

AKTUELLE BESCHWERDEN 0

1. Patientenzufriedenheit (0-100, 100 schlechteste):

2. Vergleich zur letzten Untersuchung:
viel schlechter schlechter gleich besser viel besser seit wann?

3. Gelenksbeschwerden? nein ja

Gelenkschmerzen | Gelenkschwellungen | Gelenksbeschwerden

Obere Extremitäten:		Untere Extremitäten:	
DIP rechts <input type="checkbox"/>	DIP links <input type="checkbox"/>	Hüfte rechts <input type="checkbox"/>	Hüfte links <input type="checkbox"/>
PIP rechts <input type="checkbox"/>	PIP links <input type="checkbox"/>	Knie rechts <input type="checkbox"/>	Knie links <input type="checkbox"/>
MCP rechts <input type="checkbox"/>	MCP links <input type="checkbox"/>	Sprunggelenk rechts <input type="checkbox"/>	Sprunggelenk links <input type="checkbox"/>
Daumensattel rechts <input type="checkbox"/>	Daumensattel links <input type="checkbox"/>	MTP rechts <input type="checkbox"/>	MTP links <input type="checkbox"/>
Handgelenk rechts <input type="checkbox"/>	Handgelenk links <input type="checkbox"/>	Großzehe rechts <input type="checkbox"/>	Großzehe links <input type="checkbox"/>
Ellbogen rechts <input type="checkbox"/>	Ellbogen links <input type="checkbox"/>		
Schulter rechts <input type="checkbox"/>	Schulter links <input type="checkbox"/>		

4. Morgensteifigkeit in den Gelenken: min

Kreuz und Rückenschmerzen

5. Rückenschmerzen ja nein

5a. Wo sind die Rückenschmerzen neu aufgetreten? HWS BWS Lumbosakral

5b. neu aufgetreten? ja nein

Schlechter im Vergleich zur Voruntersuchung? ja nein

5c. Pessimum der Kreuzschmerzen Nacht Sitzen/ (Auf-)Stehen/ Belastung/ Tag/ Abend Unabhängig v. allem

5d. Besserung der Kreuzschmerzen durch Bewegung? ja nein n/a

5e. Besserung der Kreuzschmerzen durch NSAR? ja nein n/a

5f. Morgensteifigkeit im Kreuz: min

6. Sollte die Therapie geändert werden?
Ja, weniger Therapie Nein, gleich belassen Ja, mehr Therapie

7. Medikamentennebenwirkungen
 ja nein wenn ja, welche?

Abbildung 3. Standardisierter Anamnesebogen zur Patientenbefragung

Von einem unabhängigen Untersucher, der über das Ergebnis der Anamnese nicht informiert war, wurde der klinische Status erhoben. Dabei wurde die Zahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (60 Gelenke wurden berücksichtigt, siehe Abbildung 3), erhoben. Weiters wurde die Beurteilung der aktuellen Krankheitsaktivität durch

den Patienten (PGA) bzw. dem Untersucher (EGA) auf einer visuellen Analogskala (VAS mit einer Länge von 0 bis 100mm, wobei 0 = keine Aktivität und 100 = höchstmögliche Aktivität bedeutet), erhoben.

Abbildung 4. Darstellung der Software zur Score-Berechnung

Mit Hilfe dieser Daten, sowie der Blutparameter BSG und CRP konnten der disease activity score of 28 joints (DAS-28), der clinical disease activity index (CDAI) und der simplified disease activity score (SDAI) errechnet werden. Weiters wurde das Ergebnis des aktuellen health assessment questionnaire (HAQ) dokumentiert (siehe Abb. 4). Die demographischen Parameter, wie Alter, Geschlecht, Erkrankungszeitpunkt und -dauer wurden aus den Krankenakten erhoben.

Bei Patienten, bei denen mehr als 2 Visiten zur Verfügung standen wurden jeweils die beiden aktuellsten Visiten für die Analyse verwendet.

Folgende Werte werden für die Composite Scores als signifikante Änderung definiert:⁵¹

Tabelle 7. Werte für signifikante Änderung der Composite Scores

Signifikante Änderung	
DAS-28	≥1.2
SDAI	≥7
CDAI	≥6.5

2.2.2 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mittels PASW Statistics SPSS (Version 18). Dabei wurde die Deskriptive Statistik für normal verteilte metrische Daten durch Angabe des Mittelwertes (\pm Standardabweichung) beschrieben. Im Falle fehlender Normalverteilung wurde der Median (Spannweite) herangezogen. Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests.

Der anschließende Vergleich kategorialer Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die metrisch unabhängigen Variablen wurden bei bestehender Normalverteilung mit dem T-Test, bei nicht normal verteilten Daten mit dem Mann Whitney U-Test überprüft und analysiert. Für die Korrelationsanalysen wurde der Spearman rank Korrelationskoeffizient herangezogen und mit Hilfe diesem getestet.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Patientencharakteristika

Die demographischen Daten aller RA Patienten sind in Tabelle 8 dargestellt. In Bezug auf demografische und klinische Daten gab es keine Unterschiede zwischen der Gesamtkohorte der RA-Patienten (n=331) und den 87 Patienten mit mindestens zwei erfassten Visiten. Bei den Patienten mit >1 Visite betrug die mittlere Zeit zwischen den einzelnen Visiten 20.9 (\pm 9.6) Wochen.

Tabelle 8. Klinische Datenfilterung von Patienten mit >1Visite (n=87) im Vergleich zur Gesamtkohorte (n=331)

	Pat.>1 V (n=87)^o	gKohorte (n=331)
Alter [Jahre]*	59.7 (±13.5)	60.8 (±13.5)
Pt.zufriedenheit [mm][#]	20.0 (0-100)	28.6 (±26,6)
BSG, [mm/1.Std][#]	11.0 (0-100)	10 (0-100)
CDAI, [#]	2.0 (0-43.95)	2.10 (0-43.95)
CRP, [mg/dl][#]	0.3 (0-7.7)	0.2 (0-13.0)
DAS-28 (n = 69)*	3.25 (±1.57)	3.16 (±1.6)
TJ [#]	1.0 (0-25.0)	1.0 (0-26.0)
SJ [#]	0.0 (0-20.0)	0.0 (0-20.0)
SDAI [#]	2.2 (0- 45.85)	2.69 (0-45.85)
HAQ [#]	0.0 (0-0.63)	0.25 (0-2.88)
Patients' global assessment*	29.8 (±29.45)	29.95 (±28.34)
Evaluator global assessment	39.5 (±30.4)	40.0(0-100)
Zeit zwischen den Visiten [Monate], [#]	24.0 (0-41.0)	

*Mittelwert (±Standardabweichung); #Median (Spannweite -min/max)

Patientenzufriedenheit mit der aktuellen Krankheitssituation, gemessen auf einer visuellen Analogscala von 0 – 100mm, wobei 0=höchstmögliche Zufriedenheit und 100=schlechteste Zufriedenheit bedeutet

BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit (Normalwert 0-10mm/1.Std.)

CRP, C-reaktives Protein (0-5mg/dl)

DAS-28, disease activity score für 28 Gelenke

TJ, Zahl der schmerzhaften Gelenke in einem 60 Gelenke umfassenden Score

SJ, Zahl der geschwollenen Gelenke in einem 60 Gelenke umfassenden Score

SDAI, simplified disease activity index

HAQ, health assessment questionnaire

Patient global assessment (PGA), subjective Einschätzung des Patienten bezüglich dessen Krankheitsaktivität

Evaluator global assessment (EGA), Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Untersucher

^oBei Patienten mit >1Visite sind die Daten der beiden aktuellsten im System verfügbaren Kontrolluntersuchung dargestellt.

2.3.2 Übereinstimmung/Korrelation der subjektiven und objektiven Änderung der Krankheitsaktivität

In Tabelle 9 findet sich eine Gegenüberstellung der Patienten mit objektiver (gemessen am SDAI) und subjektiver Änderung der Krankheitsaktivität. Ähnliche Ergebnisse wurden auch beim Einsatz des CDAI und DAS28 als Maß für die objektivierbare Krankheitsaktivität gefunden (siehe Tabellen CDAI, DAS-28).

Tabelle 9. SDAI gegenüber subjektiver Änderung der Krankheitsaktivität in 3 Kategorien, n=83 (95.4%)

SDAI	Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*		
	schlechter	gleich	besser
SDAI ↓, n(%)	4 (23.5)	9 (17.3)	1 (7.1)
SDAI →, n(%)	7 (41.2)	42 (80.8)	13 (92.9)
SDAI ↑, n(%)	6 (35.3)	1 (1.9)	0 (0)
	17 (100)	52 (100)	14 (100)

Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0.001$) nach dem Chi-Quadrat Test

SDAI, simplified disease activity index

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

↓ definiert als Verbesserung des SDAI ≥ 7 gegenüber der Voruntersuchung,

→ definiert als Änderung des SDAI < 7 gegenüber der Voruntersuchung,

↑ definiert als Verschlechterung des SDAI ≥ 7 gegenüber der Voruntersuchung

In unserer Analyse zeigten 14 Patienten eine SDAI-Verbesserung ≥ 7 gegenüber der Voruntersuchung. Von diesen 14 Patienten beschrieb lediglich 1 Patient auch in der direkten Befragung eine Verbesserung der Krankheitsaktivität. Von jenen 7 Patienten, die sich hinsichtlich des SDAI-Scores verschlechterten, stimmte das auch bei 6 Patienten mit der subjektiven Einschätzung überein. Bei 42 von 62 Patienten mit gleichbleibendem Index korrelierte das auch mit dem subjektiven Empfinden.

Tabelle 10. Krankheitsaktivität nach SDAI und Einschätzung der KH-Änderung des Patienten, n=83 (95.4%)

		Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*					
		schlechter		Gleich		Besser	
Remission⁺,n(%)	V1 V2	8 (47.1)	3 (17.6)	28 (53.8)	34 (65.4)	8 (57.1)	8 (57.1)
low disease activity[#],n(%)	V1 V2	5 (29.4)	6 (35.3)	15 (28.8)	15 (28.8)	4 (28.6)	5 (35.7)
medium disease activity[~],n(%)	V1 V2	2 (11.8)	7 (41.2)	8 (15.4)	3 (5.8)	1 (7.1)	1 (7.1)
high disease activity[°],n(%)	V1 V2	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (1.9)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
		17(100)	17(100)	52(100)	52(100)	14(100)	14(100)

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

+ definiert als SDAI – Score \leq 3.3

definiert als SDAI – Score \leq 11

~ definiert als SDAI – Score \leq 26

° definiert als SDAI – Score $>$ 26

Sowohl in Visite 1 als auch in Visite 2 gaben jeweils 8 von 14 Patienten, welche sich in Remission befanden, eine Besserung in ihrem Befinden an. Bei den Patienten mit geringer Krankheitsaktivität gaben in Visite 1 26% bzw. 21%, in Visite 2 28% bzw. 24%, eine subjektive Verbesserung bzw. Verschlechterung der Krankheitsaktivität an. Eine relative Übereinstimmung konnte bei moderater Krankheitsaktivität und subjektiver Verschlechterung des Patienten beobachtet werden: 63% gaben eine entsprechende Verschlimmerung ihrer Erkrankung an. In Visite 2 gab es lediglich einen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, der auch ein entsprechendes subjektives Befinden angab. Interessanterweise war die Mehrzahl der Patienten, die eine Verschlechterung der Erkrankung berichteten, in SDAI Remission. Zusätzliche Ergebnisse können in den Tabellen für den CDAI und den DAS-28 nachgelesen werden.

2.3.3 Gründe für Veränderungen des subjektiven Befindens

Als Gründe für eine Veränderung des subjektiven Befindens trotz gleichbleibender oder sich entgegengesetzt ändernder objektiver Krankheitsaktivität konnten neben der Morgensteifigkeit, Medikamentennebenwirkungen, bestehenden und neu aufgetretenen Rückenschmerzen auch nicht im 28 Gelenke Score berücksichtigten RA typischen und RA untypischen Gelenke herausgefiltert werden. Bei manchen Patienten konnten nur ein oder zwei Gründe erhoben werden, andere zeichneten sich auch durch mehrere mögliche Ursachen aus.

Bei unserer Analyse wurde von 40/83 Patienten keiner der oben genannten Gründe für eine mögliche Verschlechterung genannt. 33 dieser Patienten hatten keine Veränderung bzw. eine Verbesserung des SDAI. Einer der oben genannten Gründe konnte bei 26 Patienten erhoben werden (dennoch berichteten nur 4 dieser Patienten eine subjektive Verschlechterung), 2 Gründe wurden bei 10 Patienten herausgefiltert (3 davon zeigten eine subjektive und eine SDAI-Verschlechterung), bei 4 Probanden wurden 3 Gründe für eine mögliche Verschlechterung gefunden (nur 1 Patient zeigte eine SDAI Verschlechterung), 4 mögliche Gründe für eine Verschlechterung fanden sich bei 2 Patienten und 5 Ursachen bei lediglich einem Patienten. Alle der drei Letztgenannten fühlten sich hinsichtlich ihrer Aktivität schlechter, wobei bei einem sich der SDAI sogar verbessert hatte.

Tabelle 11. Gegenüberstellung der Verschlechterung in Visite2 und der subjektiven Patienteneinschätzung, n=83 (95.4%)

Verschlechterung in V2 [#]	Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*	
	schlechter	gleich/besser
MS, n(%)	9/17 (52.9)	11/66 (16.6)
RA non DAS typ, n(%)	5/17 (29.4)	3/66 (4.5)
RA non typ, n(%)	5/17 (29.4)	8/66 (12.1)
Med.NW n(%)	4/17 (23.5)	10/66 (15)
RS neu n(%)	1/17 (5.9)	0/66 (0)
bestehende RS n(%)	8/17 (47)	7/66 (10.1)

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

[#] Auflistung der Gründe für eine mögliche Verschlechterung des Pat.empfinden
MS, Morgensteifigkeit

RA non DAS typ., RA untypische DAS Gelenke – Sprunggelenk, MTF

RA non typ., RA untypische Gelenke – distal. IFG, Daumensattelgelenk, dist. Zehengelenke

Med.NW, Medikamentennebenwirkungen

RS neu, Rückenschmerzen neu aufgetreten

bestehende RS, bereits bestehende Rückenschmerzen, die sich verschlechtert haben

Bei jenen 20 Patienten, die eine Verschlechterung der Morgensteifigkeit in Visite 2 zeigten, konnte bei 45% davon auch eine subjektive Verschlechterung festgestellt werden. Auch bei den Patienten mit einer Verschlechterung der nicht im 28 Gelenke Score erfassten RA-typischen Gelenke zeigte sich bei 62.5% eine Verschlechterung der Aktivität laut Patienteneinschätzung. 13 Patienten zeigten eine Zunahme der RA untypischen Gelenke, davon gaben 5 eine entsprechende Verschlimmerung in ihrem Befinden an. Von jenen 14 Personen, bei denen in Visite 2 eine Zunahme der Medikamentennebenwirkungen festgestellt wurde, gaben jedoch 71 % ein Gleichbleiben oder eine Verbesserung ihrer Krankheitsaktivität zur Voruntersuchung an. Von allen Patienten mit einer Verschlechterung von bereits bestehenden Rückenschmerzen gaben 53% eine Verschlechterung und 47% eine Verbesserung der Krankheitsaktivität an.

2.3.4 Therapiewunsch

Tabelle 12. Subjektives Befinden in 3 Kategorien gegenüber Therapiewunsch, n=75 (86.2%)

	weniger	gleichbelassen	mehr
besser[↑], n(%)	1 (8.3)	10 (83.3)	1 (8.3)
gleich [→], n(%)	6 (12.8)	34 (72.3)	7 (14.9)
schlechter[↓], n(%)	2 (12.5)	4 (25)	10 (62.5)

Unterschiede signifikant ($p=0.001$) nach dem Chi-Quadrat Test

* Angaben des Patienten bei der Verlaufskontrolle bezüglich Weiterführung der Therapie (mehr, gleich belassen, weniger)

↑ Subjektive Patienteneinschätzung mit Verbesserung der Krankheitsaktivität gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

→ Subjektive Patienteneinschätzung mit gleichgebliebener Krankheitsaktivität gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

↓ Subjektive Patienteneinschätzung mit Verschlechterung der Krankheitsaktivität gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

Die Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der subjektiven Änderung der Krankheitsaktivität auf der einen und des Anliegens des Patienten für die weiterführende Therapie auf der anderen Seite. Von jenen 12 Patienten, die sich besser fühlten wollten 10, dass die Therapie gleichbelassen wird. Auch bei den Patienten, bei denen sich weder eine Verbesserung noch Verschlechterung ihrer Krankheit eingestellt hatte (47 Pat.), überwiegte mit 34 Patienten eine Mehrheit für das gleiche Therapievorgehen. 16 Patienten gaben hinsichtlich ihres Befindens eine Verschlechterung an. Davon gaben 10 Personen den Wunsch nach mehr Therapie an.

Tabelle 13. Gegenüberstellung des SDAI und des Therapiewunsches bei der Verlaufsvisite, n=76 (87.4%)

SDAI	Therapiewunsch des Pat. bei Verlaufsvisite*		
	weniger	gleichbelassen	mehr
SDAI↓, n(%)	1 (7.7)	6 (46.2)	6 (46.2)
SDAI→, n(%)	8 (14)	40 (70.2)	9 (15.8)
SDAI↑, n(%)	0 (0)	2 (33.3)	4 (66.7)

Unterschiede signifikant ($p=0.022$) nach dem Chi-Quadrat Test

* Patientenangabe bezüglich Weiterführung der Therapie (mehr, gleich belassen, weniger) bei der Verlaufskontrolle

↓ definiert als Verbesserung des SDAI ≥ 7 gegenüber der Voruntersuchung,

→ definiert als Änderung des SDAI < 7 gegenüber der Voruntersuchung,

↑ definiert als Verschlechterung des SDAI ≥ 7 gegenüber der Voruntersuchung

Bei 13 Patienten konnte eine signifikante Verbesserung des SDAI (≥ 7 gegenüber der Voruntersuchung) festgestellt werden. Trotzdem hatte die Hälfte dieser Patienten den Wunsch nach mehr Therapie. Bei jenen Patienten mit gleichbleibender Krankheitsaktivität (40 Pat.) stimmte das auch mit ihrem subjektiven Befinden überein. 2/3 der Patienten mit einer signifikanten SDAI-Verschlechterung zeigten durch den Wunsch nach mehr Therapie in diesem Punkt Übereinstimmung.

Ähnliche Ergebnisse zeigen die Tabellen für den CDAI und den DAS-28.

Tabelle 14. CDAIresponder gegenüber Befinden in 3 Kat., n=83 (95.4%)

CDAI	Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*		
	schlechter	gleich	besser
CDAI ↓, n(%)	3 (17.6)	9 (17.3)	1 (7.1)
CDAI →, n(%)	8 (47.1)	42 (80.8)	13 (92.9)
CDAI ↑, n(%)	6 (35.3)	1 (1.9)	0

Unterschiede signifikant ($p<0.001$) nach dem Chi-Quadrat Test

CDAI, clinical disease activity score

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

↑ definiert als Verbesserung des CDAI ≥ 6.5 gegenüber der Voruntersuchung,

→ definiert als Änderung des CDAI < 6.5 gegenüber der Voruntersuchung,

↓ definiert als Verschlechterung des CDAI ≥ 6.5 gegenüber der Voruntersuchung

Von den 13 Patienten, bei denen eine signifikante Verbesserung (≥ 6.5) im CDAI festgestellt werden konnte, gab lediglich eine Person eine entsprechende subjektive Besserung an. Hingegen schätzen 6 von 7 Patienten mit einer CDAI-Verschlechterung auch subjektiv ihre Krankheitsaktivität höher als bei der Voruntersuchung ein. Zwanzig Prozent der Patienten, bei denen es zu keiner signifikanten Änderung der objektiven Krankheitsaktivität kam, hatten hingegen das Gefühl einer Verbesserung.

Tabelle 15. Gegenüberstellung des CDAI in Visite1/Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten, n=83 (95.4%)

			Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*					
			schlechter		Gleich		Besser	
Remission⁺,n(%)	V1	V2	9 (52.9)	4 (23.5)	29 (55.8)	36 (69.2)	8 (57.1)	8 (57.1)
low disease activity[#],n(%)	V1	V2	5 (29.4)	5 (29.4)	14 (26.9)	12 (23.1)	5 (35.7)	6 (42.9)
med. disease act.[~],n(%)	V1	V2	0 (0)	7 (41.2)	8 (15.4)	3 (5.8)	0 (0)	0 (0)
high disease act.^o,n(%)	V1	V2	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (7.1)	0 (0)

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

+ definiert als CDAI – Score ≤ 2.8

definiert als CDAI – Score ≤ 10

~ definiert als CDAI – Score ≤ 22

o definiert als CDAI – Score > 22

Ähnlich wie in Tabelle 10 für den SDAI zeigen auch hier die Ergebnisse dass von jenen Patienten, die sich in Visite 2 in Remission befanden 75% angaben, dass es ihnen hinsichtlich ihrer Krankheitseinschätzung gleich ging. Die Personen mit geringer Aktivität teilten sich sowohl in Visite 1 als auch in Visite 2 bezüglich Verschlechterung bzw. Verbesserung gleichermaßen auf. 7 von 10 Patienten mit moderater Krankheitsaktivität zeigten dies auch in ihrer subjektiven Einschätzung

und stimmten für eine Verschlimmerung ihrer Erkrankung. Bei den Patienten mit hoher Aktivität fühlten sich jeweils einer schlechter bzw. gleich zur Voruntersuchung.

Tabelle 16. Gegenüberstellung des CDAI und des Therapiewunsches bei der Verlaufsvisite, n=76 (87.4%)

CDAI	Therapiewunsch des Pat. bei Verlaufsvisite*		
	weniger	gleichbelassen	mehr
CDAI ↓, n(%)	1 (8.3)	5 (41.7)	6 (50.0)
CDAI →, n(%)	8 (13.8)	41 (70.7)	9 (15.5)
CDAI ↑, n(%)	0 (0)	2 (33.3)	4 (66.7)

Unterschiede signifikant ($p=0.014$) nach dem Chi-Quadrat Test

CDAI, clinical disease activity score

*Patientenangabe bezüglich Weiterführung der Therapie (mehr, gleich belassen, weniger) bei der Verlaufskontrolle

↓ definiert als Verbesserung des CDAI ≥ 6.5 gegenüber der Voruntersuchung,

= definiert als Änderung des CDAI < 6.5 gegenüber der Voruntersuchung,

↑ definiert als Verschlechterung des CDAI ≥ 6.5 gegenüber der Voruntersuchung

Von 12 Patienten mit einer CDAI Verschlechterung wollte die Hälfte bei der Verlaufsvisite mehr Therapie. Bei jenen Patienten, die keine Änderung des CDAI's (n=58) zeigten, wollten 8 weniger und 9 mehr Therapie. 2/3 der Patienten mit einer CDAI -Verschlechterung gaben bei ihrer Verlaufsvisite auch den Wunsch nach mehr Therapie an.

Tabelle 17. EULARresponders (DAS-28) gegenüber Befinden in 3 Kategorien, n=50 (57.5%)

DAS-28	Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*		
	schlechter	gleich	besser
good responders n(%) ⁺	1 (12.5)	1 (2.9)	0 (0)
moderate responders n(%) [^]	1 (12.5)	3 (8.8)	1 (12.5)
no response n(%) [#]	4 (50)	27 (79.4)	7 (87.5)
sig. worsening n(%) [°]	2 (25)	3 (8.8)	0 (0)

Unterschiede nicht signifikant nach dem Chi-Quadrat Test

DAS-28, disease activity score für 28 def. Gelenke

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

+ definiert als Verbesserung des DAS28 $>1,2$ gegenüber der Voruntersuchung

[^] definiert als Verbesserung des DAS28 $>0,6 < 1,2$ gegenüber der Voruntersuchung

[#] definiert als keine Änderung bzw. $<0,6$ des DAS28 gegenüber der Voruntersuchung

[°] definiert als Verschlechterung des DAS28 $>1,2$ gegenüber der Voruntersuchung

Bei den good responders, also jenen Patienten, die eine deutliche Verbesserung ($>1,2$) im DAS-28 gegenüber der Voruntersuchung zeigten, gab es 50%, die sich schlechter und 50% die sich gleich fühlten. Von den Personen, die eine mäßige Veränderung ($>0,6 < 1,2$) im DAS-28 zeigten, fühlten sich jeweils ein Patient besser bzw. schlechter und 3 Personen ging es in ihrem subjektiven Befinden gleich. Bei 27 Patienten korrelierten Empfinden mit ihrem gleichgebliebenen DAS-28 Scores. Von 5 Personen, die ein deutliche Verschlechterung des DAS-Scores ($>1,2$ gegenüber der Voruntersuchung) zeigten, gaben 2 auch eine dazu passende Verschlechterung ihres Befindens an.

Tabelle 18. Gegenüberstellung des DAS-28 in Visite1 (n=65 [74.7%])/Visite2 (n=54 [62.1%]) und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten

			Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*					
			schlechter		Gleich		Besser	
Remission⁺,n(%)	V1	V2	4 (30.8)	2 (22.2)	20 (47.6)	19 (52.8)	4 (40.0)	5 (55.6)
low disease activity[#],n(%)	V1	V2	2 (15.4)	0 (0)	7 (16.7)	7 (19.4)	2 (20.0)	2 (22.2)
med. disease act.[~],n(%)	V1	V2	4 (30.8)	5 (55.6)	10 (23.8)	9 (25.0)	3 (30.0)	2 (22.2)
high disease act.[°],n(%)	V1	V2	3 (23.1)	2 (22.1)	5 (11.9)	1 (2.8)	1 (10.0)	0 (0)

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

+ definiert als CDAI – Score ≤ 2.6

definiert als CDAI – Score ≤ 3.2

~ definiert als CDAI – Score ≤ 5.1

° definiert als CDAI – Score > 5.1

Von 26 Patienten in Remission gaben nur 5 eine Verbesserung in ihrer subjektiven Aktivitätseinschätzung an. Auch die Ergebnisse für Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität hielten sich bei Visite 1 zu Visite 2 die Waage. Bei den Personen mit mäßiger Aktivitätserhöhung zeigten 31% eine entsprechende Verschlechterung in ihrem Befinden. 2/3 der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zeigten auch in ihrer subjektiven Einschätzung eine Verschlimmerung ihrer Erkrankung.

Tabelle 19. Gegenüberstellung des DAS-28 und des Therapiewunsches bei der Verlaufsvisite, n=46 (52.9%)

DAS-28	Therapiewunsch des Pat. bei Verlaufsvisite*		
	weniger	gleichbelassen	mehr
good imp. n(%) ⁺	0 (0)	2 (6.5)	2 (22.2)
moderate imp. n(%) [^]	0 (0)	2 (6.5)	1 (11.1)
no change n(%) [#]	6 (100)	27 (87.1)	4 (44.4)
sig. worsening n(%) [°]	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)

Unterschiede signifikant ($p=0.04$) nach dem Chi-Quadrat Test

DAS-28, disease activity score für 28 def. Gelenke

* Patientenangabe bezüglich Weiterführung der Therapie (mehr, gleich belassen, weniger) bei der Verlaufskontrolle

+ definiert als Verbesserung des DAS28 $>1,2$ gegenüber der Voruntersuchung

^ definiert als Verbesserung des DAS28 $>0,6 < 1,2$ gegenüber der Voruntersuchung

definiert als keine Änderung bzw. $<0,6$ des DAS28 gegenüber der Voruntersuchung

° definiert als Verschlechterung des DAS28 $>1,2$ gegenüber der Voruntersuchung

Die Hälfte der Patienten mit einer DAS-28 Verbesserung wollte die gleiche, die andere Hälfte sogar mehr Therapie. Bei jenen Personen, bei denen sich der DAS-28 nur mäßig verbessert hatte, wollten 66.6% ihre Therapie gleichbelassen. 37 Patienten zeigten keine Änderung des DAS-28, entsprechend gaben auch 27 davon den Wunsch nach keiner Änderung der Therapie an.

Tabelle 20. Gegenüberstellung der Patientenzufriedenheit in Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten zur Vorvisite, n=83 (95.4%)

Patientenzufriedenheit [°]	Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*		
	schlechter	gleich	besser
gleich n(%)	6(19.4)	24 (77.4)	1 (3.2)
besser n(%)	3 (9.7)	15 (48.4)	13 (41.9)
schlechter n(%)	8 (38.1)	13 (61.9)	0 (0)

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

° Patientenzufriedenheit mit der aktuellen Krankheitssituation, gemessen auf einer visuellen Analogscala von 0 - 100mm, wobei 0=keine Zufriedenheit und 100=höchstmögliche Zufriedenheit bedeutet

Von jenen 31 Patienten, bei denen die unabhängige Erfassung der Patientenzufriedenheit an einer VAS Scala keinen Unterschied zur

Voruntersuchung gab, stimmte das bei 2/3 auch mit der subjektiven Einschätzung überein. Bei den Patienten, bei denen es zu einer Verbesserung der Patientenzufriedenheit kam, gaben 15 von 31 eine gleichbleibende und 13 eine verbesserte Krankheitsaktivität an. Bei den Probanden, bei denen es zu einer Verschlechterung der Patientenzufriedenheit kam, gab es auch keinen, der eine subjektive Verbesserung verspürte.

Tabelle 21. Gegenüberstellung der PGA in Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten zur Vorvisite, n=83 (95.4%)

PGA [°]	Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*		
	schlechter	gleich	besser
gleich n(%)	4(10.0)	27 (67.5)	9 (22.5)
besser n(%)	4 (22.2)	11 (61.1)	3 (16.7)
schlechter n(%)	9 (36.0)	14 (56.0)	2 (8.0)

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

° Patient global assessment (PGA), subjektive Einschätzung des Patienten bezüglich dessen Krankheitsaktivität

Die gleichbleibende PGA stimmte bei 27 von 40 Patienten mit dessen subjektiver Einschätzung hinsichtlich der Änderung der Krankheitsaktivität überein. 18 Patienten zeigten eine verbesserte PGA, jedoch korrelierte das lediglich bei 3 Patienten mit ihrer subjektiven Einschätzung bezüglich der Änderung zur Vorvisite. Etwas mehr als 1/3 der Patienten mit verschlechterter PGA zeigten bei der Gegenüberstellung mit der Patientenselbsteinschätzung zur Krankheitsaktivitätsänderung Übereinstimmung.

Tabelle 22. Gegenüberstellung der EGA in Visite2 und der Einschätzung der KH-Änderung des Patienten zur Vorvisite, n=83 (95.4%)

EGA°	Einschätzung der KH-Änderung des Pt.*		
	schlechter	gleich	besser
gleich n(%)	4 (23.5)	11 (21.2)	0 (0)
besser n(%)	5 (29.4)	28 (53.8)	12 (85.7)
schlechter n(%)	8 (47.1)	13 (25.0)	2 (14.3)

* Subjektive Einschätzung der Änderung der Krankheitsaktivität von Seiten des Patienten gegenüber der Vorvisite, mittels standardisierter Anamnese erfasst

° Evaluator global assessment (EGA), Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Untersucher

Hier zeigt sich, dass die Einschätzung des Evaluators bezüglich gleichbleibender Krankheitsaktivität auch vom Großteil (11 von 15) der Patienten selbst so empfunden wurde. Von jenen 45 Patienten, die der Untersucher mit einer verminderten Aktivität eingeschätzt hatte, hatten sich 5 Patienten als schlechter und 12 als besser eingeschätzt. Die restlichen 28 fühlten sich hinsichtlich Krankheitsaktivität gleich zur Voruntersuchung. 23 Patienten wirkten auf den Untersucher verschlechtert zur Vorvisite, was bei der Hälfte der Patienten sich mit ihrem subjektiven Befinden widerspiegelte.

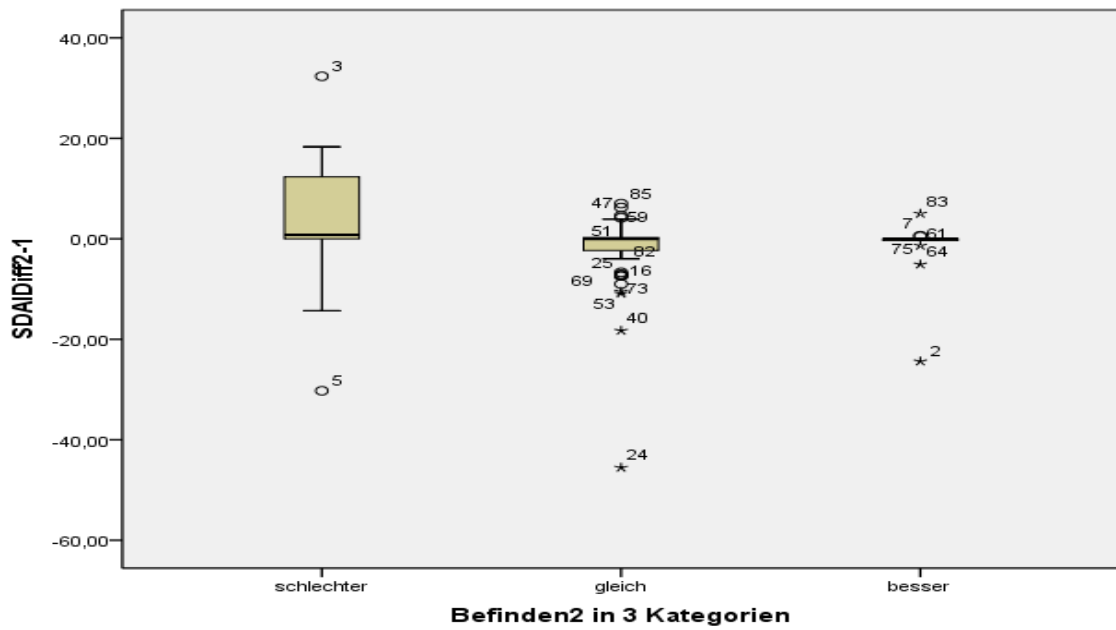


Abbildung 5. Gegenüberstellung des SDAI in Visite2 - Visite1 und dem Befinden in 3 Kategorien

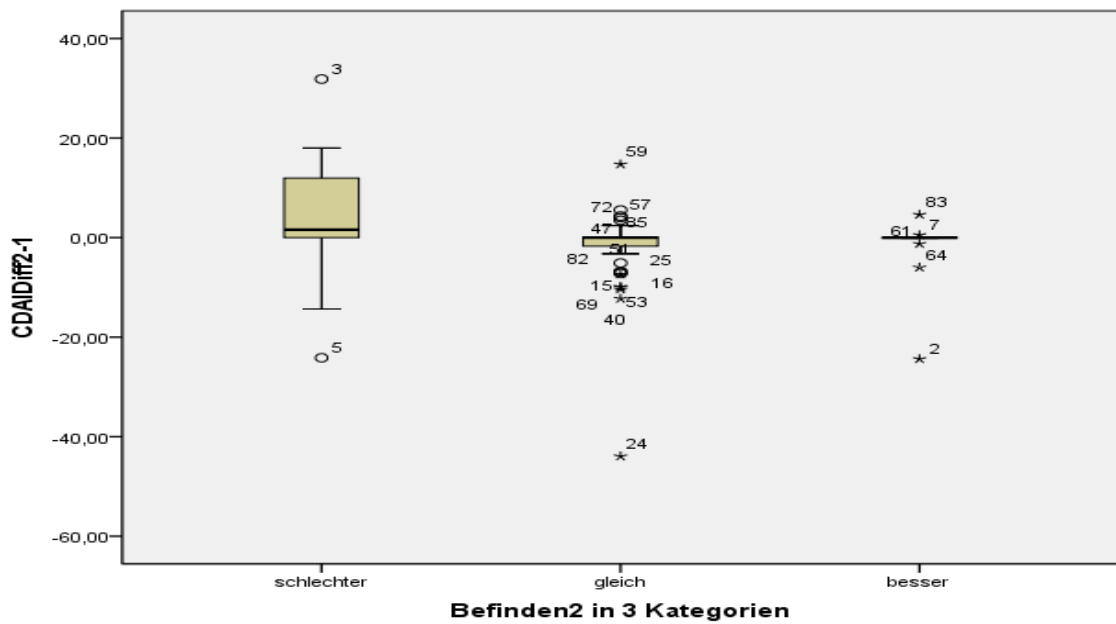


Abbildung 6. Gegenüberstellung des CDAI in Visite 2 - Visite1 und dem Befinden in 3 Kategorien

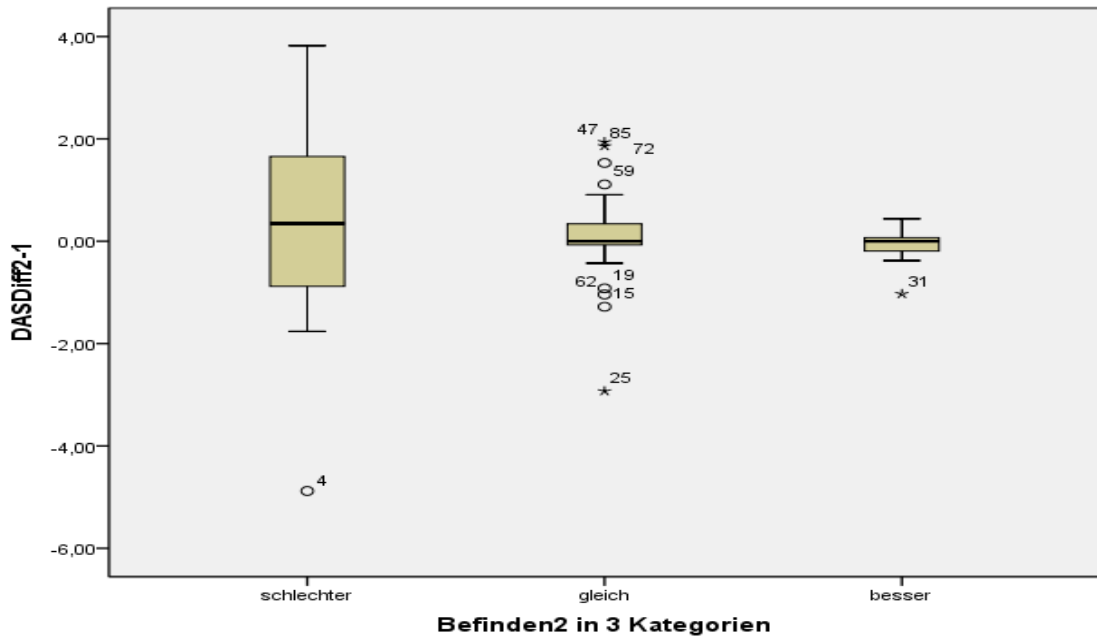


Abbildung 7. Gegenüberstellung des DAS28 in Visite2 - Visite1 und dem Befinden in 3 Kategorien

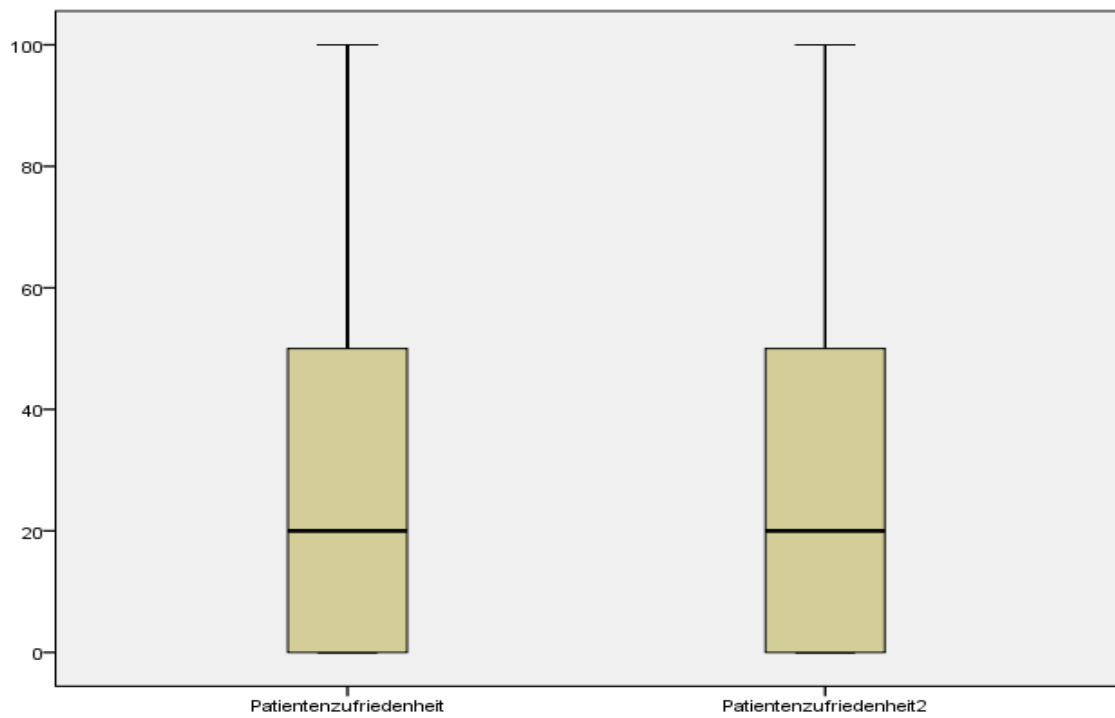


Abbildung 8. Patientenzufriedenheit in Visite1 und Visite2 (VAS 0-100cm)

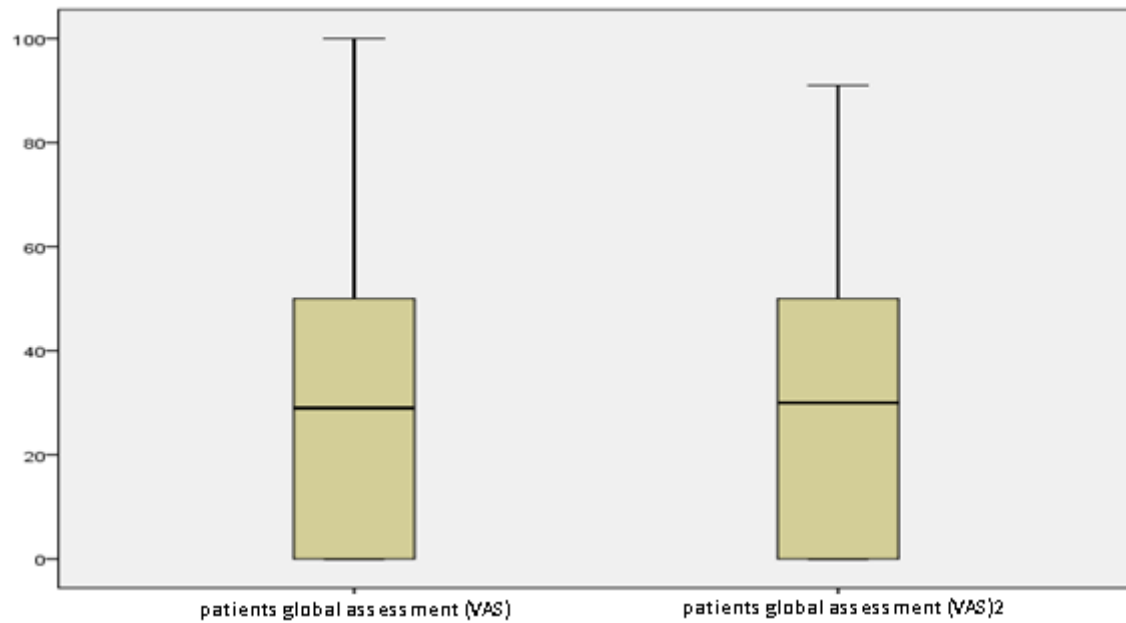


Abbildung 9. Patients global assessment (VAS 0-100cm)

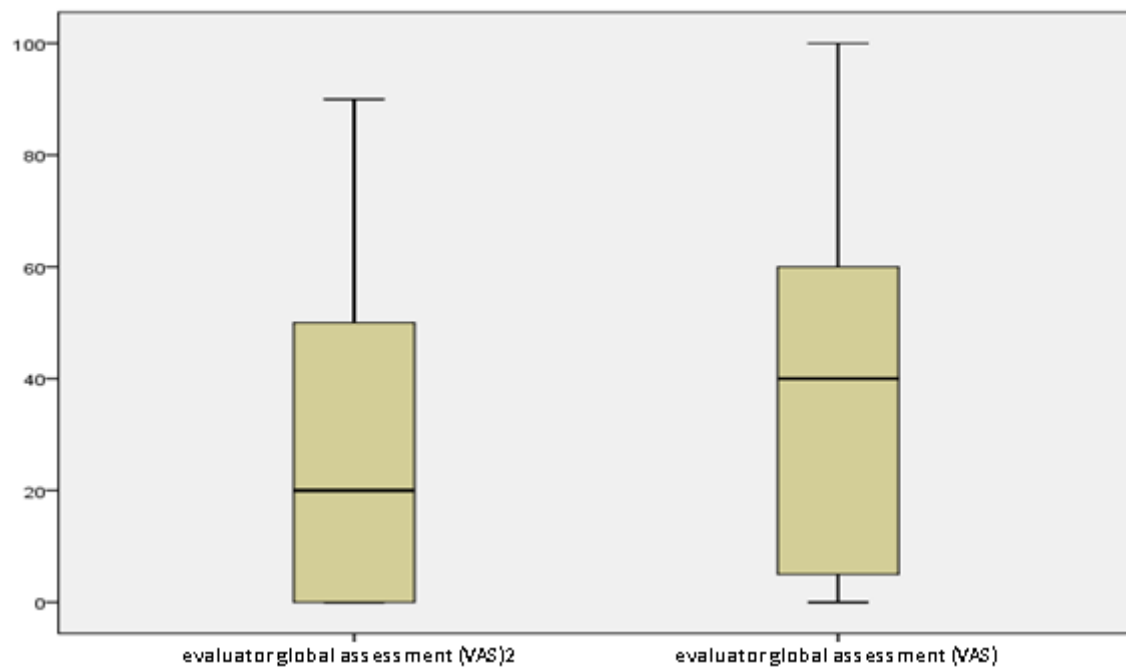


Abbildung 10. Evaluator global assessment (VAS 0-100cm)

2.4 Diskussion

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass zwischen Patientenerinnerung der Krankheitsaktivität und der Änderung der klinischen Composite Scores SDAI, CDAI und DAS-28 kein Zusammenhang besteht.

Patienten mit objektiver Verschlechterung der Krankheitsaktivität hatten häufig das Gefühl einer Verbesserung und umgekehrt: Nur einer von 14 Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung des SDAI gab dies auch in der direkten Befragung an.

Auch der Vergleich zwischen Patientenerinnerung und dem errechneten Delta der Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität an zwei Visiten ergab keinen eindeutigen Zusammenhang.

Der vom Patienten geäußerte Wunsch nach der weiteren Therapie war ebenso unabhängig von deren gemessener Krankheitsaktivität und stand nur in schwachem Bezug zur Einschätzung der globalen Aktivität (PGA) und der Patientenerinnerung.

Gründe für die Diskordanz zwischen Patientenerinnerung und objektiver Änderung der Aktivität sind möglicherweise die Zunahme der Morgensteifigkeit, Verschlechterung vorbestehender (nicht entzündlicher) Rückenschmerzen, Beschwerden an Gelenken die nicht durch den 28-Gelenke score erfasst werden und/oder Medikamentennebenwirkungen.

Nach durchgeführter Literaturrecherche (Stand 2011) im Pubmed mit den Stichwörtern „*rheumatoid arthritis*“, „*disease activity*“, „*patient's assessment*“ unter Berücksichtigung der Literatureinträge zwischen 2000 und 2012 stellten wir fest, dass unsere Fragestellung bisher nicht untersucht wurde. In einer prospektiven Studie, bei der der Einsatz einer Monotherapie mit der Kombination konventioneller DMARDs

verglichen wurde, wurden Daten zur Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität, zur Bewertung des Gesundheitszustandes und zur Patientenzufriedenheit vor und nach einjähriger Therapie erhoben, nicht aber zur Patientenerinnerung in Bezug auf die Krankheitsaktivität.⁷⁶

In einer anderen Untersuchung wurde in einer Kohorte (n=197) aus der klinischen Routine der Gesundheitszustand vor und nach eingeleiteter TNF-alpha-Inhibitor Therapie (3 Monate) ausgewertet. Es zeigte sich, dass sich der Gesundheitszustand (Schmerz) mittels visueller Analogskala ermittelt, bei den meisten Patienten verbesserte, unabhängig davon, ob sich auch die klinische Krankheitsaktivität gemessen am DAS-28 änderte.⁷⁷

Limitationen unserer Untersuchung sind die kleine Patientenzahl, das ungleiche Follow-up bezüglich Zeit, die teilweise fehlenden Daten und die fehlenden Informationen über durchgeführte Interventionen und Medikamenteneinnahme. Unsere Datenanalyse konzentrierte sich ausschließlich auf die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Patientenerinnerung und objektiver Krankheitsaktivität. Vor allem die Änderung durchgeführter Therapien könnte die subjektive Wahrnehmung der Krankheitsaktivität unabhängig von der objektiven Krankheitsaktivität beeinflusst haben, da Patienten unterschiedliche Erwartungshaltungen gegenüber durchgeführten Maßnahmen haben.

In weiteren Studien muss nun weiter geklärt werden, warum es zu einer Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Wahrnehmung der Krankheitsaktivität kommt. Geben vielleicht Patienten nur an, sich schlechter zu fühlen, um sicher zu gehen, ausreichend Therapie zu bekommen, oder treten nicht RA-bezogene Beschwerden bei Verbesserung der entzündlichen Veränderungen stärker ins Bewusstsein der Patienten? Um diesbezüglich zu verwertbaren Ergebnissen zu kommen, wäre eine große, prospektive Studie notwendig, bei der

standardisierte, Interventionen durchgeführt werden und mögliche psychosoziale Begleitumstände erfasst werden. Ebenfalls entscheidend ist die genaue Auflistung der Erkrankungsdauer, Nebenwirkungen und nicht RA-bezogene Schmerzen und Komorbiditäten.

Schlussfolgerung: Obwohl im Rahmen der ärztlichen Visite meist großer Wert auf die Patientenerinnerung der Krankheitsaktivität gelegt wird, wurde die Aussagekraft dieses Teils der Anamnese bisher nicht überprüft. Wir konnten zeigen, dass die Patientenerinnerung in keiner Beziehung zur objektiven Änderung der Krankheitsaktivität steht.

Literaturverzeichnis

- ¹ Scott DI, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010; 376: 1094-1108
- ² Smith HS, Smith AR, Seidner P. Painful Rheumatoid Arthritis. Pain Physician 2011; 14: 427-458
- ³ Manfred Dietel, Norbert Suttorp, Martin Zeitz. Harrisons Innere Medizin. 2005. Kapitel 13 – Erkrankungen von Immunsystem, Bindegewebe und Gelenken. 2115 - 2124
- ⁴ Storey GO, Comer M, Scott DL. Chronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53: 557–560.
- ⁵ Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1959; 2: 16–20
- ⁶ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315–324.
- ⁷ Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1580–1588
- ⁸ Scott DL, Coulton BL, Symmons DPM, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. Lancet 1987; 329: 1108–1111
- ⁹ Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. Ann Intern Med 1994; 120: 26–34.
- ¹⁰ Symmons D, Turner G, Webb R, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology (Oxford) 2002; 41: 793–800.
- ¹¹ Kalla AA, Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003; 17: 863–875
- ¹² Alamanos Y, Paraskevi v Voulgari, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. Semin Arthritis Rheum; 36: 182-188

-
- ¹³ Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1217–1222.
- ¹⁴ Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al, and the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 867–875.
- ¹⁵ Morgan AW, Thomson W, Martin SG, et al, and the Yorkshire Early Arthritis Register Consortium and UK Rheumatoid Arthritis Genetics Consortium. Reevaluation of the interaction between HLA-DRB1 shared epitope alleles, PTPN22, and smoking in determining susceptibility to autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2565–2576.
- ¹⁶ Auger I, Roudier J. A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK: implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. *J Clin Invest* 1997;99:1818-1822.
- ¹⁷ Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, et al. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2005;366:50-6.
- ¹⁸ McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-2219. Review
- ¹⁹ Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356-361.
- ²⁰ van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2232–2241.
- ²¹ Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3143–3150.

-
- ²² Rawlins BA, Girardi FP, Boachie-Adjei O. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:55-65.
- ²³ Mathews JA. Wasting of the small hand muscles in upper and mid-cervical cord lesions. *Q J Med* 1998;91:691-700
- ²⁴ Smith PM, Benn RT, Sharp J. Natural history of rheumatoid cervical luxations. *Ann Rheum Dis* 1972;31:431-439.
- ²⁵ Pellicci PM, Ranawat CS, Tsairis P, Bryan WJ. A prospective study of the progression of rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J Bone Joint Surg* 1981;63:342-350.
- ²⁶ Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2010; 5(4): 286-291
- ²⁷ Toussirot E, Berthelot JM, Pertuiset E, Bouvard B, Gaudin P, Wendling D, le Noach J, Lohse A, Lecuyer E, Le Cri. Pulmonary Nodulosis and Aseptic Granulomatous Lung Disease Occurring in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Tumor Necrosis Factor- α -Blocking Agent: A Case Series. *J Rheumatol* 2009;36:2421-2427
- ²⁸ Gauhar UA, Gaffo AL, Alarco ' n GS. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:430-440
- ²⁹ Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-1307.
- ³⁰ Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first-ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:70-75.
- ³¹ Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48:1309-1313
- ³² Kroot EJ, van Leuwen MA, van Rijswijk MH et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954-958.
- ³³ Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-58.

-
- ³⁴ Gunnarsson M, Alfredsson L, Jacobsson L, Klareskog L, Dahlqvist SR, Askling J. From no increase to doubled risk after ten years: morbidity and mortality from myocardial infarction in newly diagnosed rheumatoid arthritis. Abstract L5/448, ACR 2008, San Francisco.
- ³⁵ Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *Q J Med* 2011; 104:13–26
- ³⁶ Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe M. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–1177.
- ³⁷ Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905–2912.
- ³⁸ Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1121–1128.
- ³⁹ Laiho K, Kaarela K, Kauppi M. Cervical spine disorders in patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *Clin Rheumatol.* 2002;21:227–230.
- ⁴⁰ Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):213–217.
- ⁴¹ Barnes CG, Currey HLF. Carpal Tunnel Syndrome in rheumatoid Arthritis - a clinical and electrodiagnostic survey. *Ann. Rheum. Dis.* 1967; 26: 226-233
- ⁴² Fujita M, Igarashi T, Kurai T, et al. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:808–813
- ⁴³ Young S. Ocular involvement in connective tissue disorders. *Curr Allergy Asthma Res.* 2005;5:323–326.
- ⁴⁴ Wolfe F, Michaud K. Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy Analyses From a Large US Observational Study. *American College of Rheumatology.* 2007; 2886–2895

-
- ⁴⁵ Heberlein I, Demary W, Bloching H, Braun J, Buttgereit F, Dreher R, Kuhn C, Lange U, Zink A, Zeidler H, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis and rheumatoid arthritis in accordance with German guidelines Results of a survey of patients, primary care physicians and rheumatologists. *Z Rheumatol* 2011;70:592-601.
- ⁴⁶ Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R119.
- ⁴⁷ Schirmer M, Duftner C, Schmidt WA, Dejaco C. Ultrasonography in inflammatory rheumatic disease: an overview. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jul 12;7(8):479-488.
- ⁴⁸ Braun J, Sieper J: Classification criteria for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 68-73
- ⁴⁹ Charbonnier LM, Han WG, Quentin J, et al. Adoptive transfer of IL-10-secreting CD4(+)CD49b(+) regulatory T cells suppresses ongoing arthritis. *J Autoimmun* 2010; 34: 390-399.
- ⁵⁰ van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):37-42.
- ⁵¹ Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 22-29
- ⁵² Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G, Gasparini S, Grassi W, on behalf of the Epidemiology Study Group of the Italian Society of Rheumatology. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol*; 27: 552-559
- ⁵³ Otterness IG: The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 91-104.
- ⁵⁴ Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 100-108

-
- ⁵⁵ HAQ – The health assessment questionnaire
Stanford University School of Medicine – Division of Immunology & Rheumatology
<http://www.chcr.brown.edu/pcoc/ehaqdescrsoringhaq372.pdf> (Stand 2011)
- ⁵⁶ Egan BM, Lackland DT, Cutler NE: Awareness, knowledge, and attitudes of older americans about high blood pressure: implications for health care policy, education, and research. *Arch Intern Med* 2003; 163: 681-687.
- ⁵⁷ Bruce B, Fries JF: The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 14-18
- ⁵⁸ Felson DT, Anderson JJ. A review of evidence on the discriminant validity of outcome measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28: 422-426
- ⁵⁹ Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–637.
- ⁶⁰ Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52:2625–2636.
- ⁶¹ Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, *et al.* Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1410–3.
- ⁶² Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308–1315.
- ⁶³ Lilian H. D. van Tuyl, Steven C. Vlad, David T. Felson, George Wells, Maarten Boers. Defining Remission in Rheumatoid Arthritis: Results of an Initial ACR Consensus Conference. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(5): 704–710
- ⁶⁴ Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League against

Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13.

⁶⁵ Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483

⁶⁶ Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology* 2000; 39 (3): 321-327.

⁶⁷ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975

⁶⁸ Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 943-967.

⁶⁹ Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 907-927.

⁷⁰ van Tuyl LH, Vlad SC, Felson DT, Wells G, Boers M. Defining remission in rheumatoid arthritis: results of an initial American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism consensus conference. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 704-710.

⁷¹ van Tuyl LH, Felson DT, Wells G, Smolen J, Zhang B, Boers M. Evidence for predictive validity of remission on long-term outcome in rheumatoid arthritis: a systematic review *Arthritis Care Res* 2010; 62: 108-117.

⁷² Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 885-906.

⁷³ Kaiser R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 87-93.

⁷⁴ Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol* 2008; 35: 1704-1708.

⁷⁵ Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32: 2130-2135.

⁷⁶ Kovalchik SA, Charles-Schoeman C, Khanna D, Paulus HE. An association study of disease activity score components and patient satisfaction with overall health for early RA patients on non-biologic DMARD therapy. *Rheumatol Int* 2011; Springer-Verlag 2011

⁷⁷ Kievit W, Hendrikx J, Stalmeier PFM, van de Laar MAFJ, van Riel PLCM, Adang EM. The relationship between change in subjective outcome and change in disease: a potential paradox. *Qual life Res* 2010;19:985-994