

**Masterarbeit**

**Implementierung von Choosing Wisely Empfehlungen in  
der österreichischen Rheumatologie**

eingereicht von

**Dr. med. univ. René Thonhofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Business Administration  
(MBA)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt im Rahmen des

**Universitätslehrgangs Master of Health Care and Hospital  
Management**

unter Anleitung von

**Prim. Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. med. univ. Christian Dejaco, Ph.D., MBA**

## **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.

Bruck an der Mur, am 31.07.2021

Dr. René Thonhofer eh

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Primarius Professor Doktor Christian Dejaco, welcher mich bei der Erstellung dieser Arbeit maßgeblich unterstützt und angeleitet hat. Ebenso, möchte ich mich bei Doktor Martin Sprenger bedanken, der mich durch seine Ausführungen auf die Idee zu dieser Arbeit gebracht hat. Weiters darf ich mich bei der ÖGR und insbesondere bei Frau Primaria Doktorin Judith Sautner für die Hilfe und zur Verfügung Stellung des Survey monkey meinen Dank aussprechen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>PRÄAMBEL</b> .....	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>MÖGLICHE URSACHEN FÜR STEIGENDE KOSTEN DES GESUNDHEITSSYSTEMS</b> .....	<b>9</b>
3.1	3.1 ÄRZTINNEN UND ÄRZTE HANDELN IN „GUTEM GLAUBEN“ .....	9
3.2	3.2 ÄRZTINNEN UND ÄRZTE HANDELN AUF WUNSCH DER PATIENTINNEN UND PATIENTEN .....	9
3.3	3.3 MANGELNDE GESUNDHEITSKOMPETENZ DER PATIENTINNEN UND PATIENTEN .....	10
3.4	3.4 MANGELNDE MEDIKAMENTENADHÄRENZ .....	10
<b>4.</b>	<b>CHOOSING WISELY BESCHREIBUNG EINER WELTWEITEN INITIATIVE</b> .....	<b>11</b>
4.1	2.1 URSPRUNG .....	11
4.2	2.2 ZIELE DER CHOOSING WISELY INITIATIVE .....	11
4.3	2.2 MISSION ( <a href="http://www.choosingwisely.org/our-mission/">HTTP://WWW.CHOOSINGWISELY.ORG/OUR-MISSION/</a> ) .....	12
4.4	2.3 EINE WELTWEITE KAMPAGNE – BLICKPUNKT ÖSTERREICH.....	13
<b>5.</b>	<b>DIE RHEUMATOLOGIE</b> .....	<b>13</b>
5.1	RELEVANTE RHEUMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN MIT EPIDEMIOLOGISCHEN DATEN.....	14
5.2.1	<i>Rheumatoide Arthritis (RA)</i> .....	16
5.1.2	<i>Spondylarthritiden (SpA)</i> .....	18
5.1.3	<i>Polymyalgia rheumatika (PMR) und Riesenzellerarteritiden (RZA)</i> .....	21
5.1.4	<i>Metabolische Arthritiden und Kristallarthropathien</i> .....	23
5.1.5	<i>Kollagenosen</i> .....	26
5.1.6	<i>Vaskulitiden</i> .....	29
5.1.7	<i>Infektiologische Erkrankungen mit rheumatologischer Symptomatik</i> .....	31
<b>6.</b>	<b>ERSTELLUNG VON CHOOSING WISELY EMPFEHLUNGEN FÜR RHEUMATOLOGIE AM BEISPIEL DES ACR</b>	<b>36</b>
<b>7.</b>	<b>METHODEN ZUR ERSTELLUNG DER ÖSTERREICHISCHEN CHOOSING WISELY EMPFEHLUNGEN</b> .....	<b>37</b>
<b>8.</b>	<b>RECHERCHE UND ZUSAMMENFÜHRUNG DER INTERNATIONALEN CHOOSING WISELY EMPFEHLUNGEN</b>	<b>38</b>
8.1	METHODE DER RECHERCHE UND DER ZUSAMMENFÜHRUNG .....	38
8.2	RECHERCHE DER STAATEN IN WELCHEN DIE „CHOOSING WISELY“ EMPFEHLUNGEN ZUR RHEUMATOLOGIE BEREITS ETABLIERT SIND .....	38
8.3	AUFLISTUNG DER IN DEN EINZELNEN STAATEN ETABLIERTEN „CHOOSING WISELY“ EMPFEHLUNGEN FÜR RHEUMATOLOGIE IN DEUTSCHER SPRACHE.....	39
7.3.1	<i>Schweiz (<a href="https://www.smartermedicine.ch/de/top-5-listen/rheumatologie.html">https://www.smartermedicine.ch/de/top-5-listen/rheumatologie.html</a>)</i> .....	39
7.3.2	<i>Deutschland (<a href="https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/rheumatologie/">https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/rheumatologie/</a>)</i> .....	40

7.3.3 USA ( <a href="https://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-rheumatology/">https://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-rheumatology/</a> ) .....	40
7.3.4 Großbritannien ( <a href="https://www.rheumatology.org.uk/Portals/0/Documents/Policy/Guidelines/CW_recommendations_BSR.pdf?ver=2019-04-26-163845-223">https://www.rheumatology.org.uk/Portals/0/Documents/Policy/Guidelines/CW_recommendations_BSR.pdf?ver=2019-04-26-163845-223</a> ).....	41
7.3.5 Kanada ( <a href="https://choosingwiselycanada.org/rheumatology/">https://choosingwiselycanada.org/rheumatology/</a> ).....	42
7.3.6 Neuseeland ( <a href="https://evolve.edu.au/recommendations/NZRA">https://evolve.edu.au/recommendations/NZRA</a> ) .....	43
7.3.7 Australien ( <a href="https://www.choosingwisely.org.au/recommendations/ara">https://www.choosingwisely.org.au/recommendations/ara</a> ) .....	43
7.3.8 Italien ( <a href="https://choosingwiselyitaly.org/en/raccomandazioni/?wpv_view_count=4530&amp;wpv-disciplina=rheumatology&amp;wpv-eta=0&amp;wpv-tipologia=0&amp;wpv_post_search=&amp;wpv_filter_submit=Filter">https://choosingwiselyitaly.org/en/raccomandazioni/?wpv_view_count=4530&amp;wpv-disciplina=rheumatology&amp;wpv-eta=0&amp;wpv-tipologia=0&amp;wpv_post_search=&amp;wpv_filter_submit=Filter</a> ). 44	
7.3.9 Portugal ( <a href="https://ordemosmedicos.pt/choosing-wisely-portugal-escolhas-criteriosas-em-saude/recomendacoes/cw-reumatologia/">https://ordemosmedicos.pt/choosing-wisely-portugal-escolhas-criteriosas-em-saude/recomendacoes/cw-reumatologia/</a> ).....	44
8.4 ZUSAMMENFÜHRUNG DER UNTERSCHIEDLICHEN „CHOOSING WISELY“ EMPFEHLUNGEN FÜR RHEUMATOLOGIE.....	45
<b>9. ERSTELLUNG DES ONLINE FRAGEBOGENS FÜR ÖSTERREICHISCHE RHEUMATOLOGINNEN UND RHEUMATOLOGEN .....</b>	<b>48</b>
9.1 FRAGEBOGENERSTELLUNG UND VERSANDT.....	48
9.2 DER FRAGEBOGEN.....	48
9.2.1 Fragebogen 1.....	48
9.2.2 Fragebogen 2.....	49
9.3 AUSWERTUNG DER VOLLSTÄNDIGEN FRAGEBÖGEN .....	49
9.3.1 Auswertung Fragebogen 1.....	49
9.3.2 Ergebnisse der Auswertung von Fragebogen 1 (Anhang 13.2).....	49
9.3.3 Auswertung Fragebogen 2.....	50
9.3.4 Ergebnisse der Auswertung von Fragebogen 2 (Anhang 13.2).....	50
9.3.5 Top-5-Liste .....	51
<b>10. LITERATURRECHERCHE UND BEWERTUNG BZW. ABSICHERUNG DER EINZELNEN EMPFEHLUNGEN MIT DER HÖCHSTEN AKZEPTANZ DER ÖSTERREICHISCHEN RHEUMATOLOGINNEN UND RHEUMATOLOGEN .</b>	<b>52</b>
10.1 OHNE TYPISCHE ANAMNESE UND KLINIK, SOLL EINE BORRELIENSEROLOGIE NICHT BESTIMMT WERDEN.....	52
10.1.1 Relevanz dieser Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	52
10.1.2 Limitationen der Borrelienserologie .....	53
10.1.3 Problematik für Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	54
10.1.4 Bewertung der Empfehlung anhand rezenter Literatur.....	55
10.1.5 Fazit .....	57
10.2 EINE BEHANDLUNG VON LABORPARAMETERN (ZUM BEISPIEL RF POSITIV, ANA POSITIV) OHNE PASSENDE KLINIK SOLL NICHT ERFOLGEN .....	57
10.2.1 Relevanz dieser Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	57
10.2.2 Limitationen in der Bestimmung von Rheumafaktoren und Antinukleären-Antikörpern .....	58
10.2.3 Probleme für Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	63

10.2.4	Bewertung der Empfehlung anhand rezenter Literatur.....	63
10.2.5	Fazit .....	64
10.3	KEINE BESTIMMUNG VON HLA-B27 BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN OHNE SPEZIFISCHE KLINISCHE ZEICHEN EINER SPONDYLARTHROSIS.....	64
10.3.1	Relevanz der Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	65
10.3.2	Limitationen der Bestimmung von HLA-B27.....	65
10.3.3	Probleme für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	66
10.3.4	Bewertung der Empfehlung anhand relevanter Literatur.....	67
10.3.5	Fazit .....	68
10.4	KEINE BESTIMMUNG VON ANTINUKLEÄREN-ANTIKÖRPERN ALS SCREENING-TEST BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN OHNE SPEZIFISCHE KLINISCHE ZEICHEN EINER KOLLAGENOSE.....	68
10.4.1	Relevanz der Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen.....	69
10.4.2	Limitationen der Bestimmung von Antinukleären-Antikörpern.....	70
10.4.3	Probleme für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	70
10.4.4	Bewertung der Empfehlung anhand relevanter Literatur.....	71
10.4.5	Fazit .....	72
10.5	BEI ALLEN PATIENTINNEN UND PATIENTEN UNTER IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE SOLL REGELMÄßIG DER IMPFSTATUS GEPRÜFT UND IMPFUNGEN GEMÄß DEN EMPFEHLUNGEN DER IMPFKOMMISSION AUFGEFRISCHT WERDEN .....	72
10.5.1	Relevanz der Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen.....	72
10.5.2	Probleme und Chancen für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen .....	73
10.5.3	Bewertung der Empfehlung anhand relevanter Literatur.....	74
10.5.4	Fazit .....	76
<b>11.</b>	<b>ETABLIERUNG VON FÜNF EMPFEHLUNGEN ZUR RHEUMATOLOGIE ANHAND DER VORLIEGENDEN EVIDENZ UND AKZEPTANZ .....</b>	<b>77</b>
11.1	AUSARBEITUNG DER EINZELNEN EMPFEHLUNGEN MIT KOMMENTAREN UND LITERATURANGABE .....	77
11.2	KONZEPT ZUR ETABLIERUNG DER ERARBEITETEN TOP-5-LISTE IN DER ÖGR .....	82
<b>12.</b>	<b>ABSCHLIEßENDE DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>83</b>
<b>13.</b>	<b>ANHÄNGE.....</b>	<b>87</b>
13.1	BEISPIELE FÜR ORIGINALTEXTE DER VERWENDETEN „CHOOSING WISELY“ EMPFEHLUNGEN.....	87
	<i>American College of Rheumatology .....</i>	<i>87</i>
	<i>Britisch Society of Rheumatology .....</i>	<i>88</i>
	<i>Australian Rheumatology Association.....</i>	<i>89</i>
	<i>NEW ZEALAND RHEUMATOLOGY ASSOCIATION .....</i>	<i>90</i>
	<i>Canadian Rheumatology Association .....</i>	<i>91</i>
13.2	VOLLSTÄNDIGE AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN VIA SURVEY MONKEY.....	91
	<i>Auswertung Fragebogen 1 .....</i>	<i>91</i>
	<i>Auswertung Fragebogen 2 .....</i>	<i>125</i>

14.	LITERATURVERZEICHNIS .....	135
-----	----------------------------	-----

## Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre-Antikörper
ANCA	Antineutrophilen-cytoplasmatische-Antikörper
MRT	Magnetresonanztomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie Computertomographie
CT	Computertomographie
ENA	Extractable Nuclear Antigen Antibodies
dsDNA	Antikörper gegen double-stranded Desoxyribonukleinsäure
USA	Vereinigten Staaten von Amerika
DGKP	Diplomierte Gesundheits- und Krankenpflegeperson
ACR	American College of Rheumatology
ÖGR	Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie
EULAR	European League Against Rheumatology
RA	rheumatoide Arthritis
CRP	c-reaktives Protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
RF	Rheumafaktor
ACPA	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DAS28	Disease Activity Score 28
CDAI	Clinical Disease Activity Index
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SpA	Spondylarthritis
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
HLA	Human Leucocyte Antigen
ASDAS	Ankylosig Spondylitis Disease Activity Index
PMR	Polymyalgia rheumatika
RZA	Riesenzellararteritis
SLE	systemischer Lupus erythematoses
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
Ig	Immunglobulin
PLDS	Post-Lyme Disease Syndrome

## 1. Präambel

In der folgenden Arbeit wird der Verfasser häufig seine sicher subjektive Sicht von Problemen in Teilen des Gesundheitssystems, insbesondere im Blick auf die Spezialdisziplin der internistischen Rheumatologie, wiedergegeben. Der Verfasser ist durch seine zwei Jahrzehnte umfassende Tätigkeit in öffentlich-rechtlichen Krankenanstalten und seiner Privatordination geprägt. Er ist sich der Postulate des Konstruktivismus bewusst, und möchte daher die folgende Arbeit nicht als unumstößliche Wahrheit oder gar als umfassende, allgemein gültige Erkenntnis verstanden wissen.

## 2. Einleitung

In Österreich, aber auch in den meisten anderen Industrieländern, kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem kontinuierlichen Anstieg der Kosten im Gesundheitssystem. Eine wesentliche Rolle hierfür spielen die zunehmende Überalterung der Gesellschaft und die damit einhergehende Multimorbidität, die teils sehr kostenintensiven modernen Abklärungsmethoden und Therapien. Ein Teil dieser Kostensteigerung ist sehr wahrscheinlich auf nicht notwendige und / oder redundant durchgeführte, diagnostische Maßnahmen zurückzuführen. Im täglichen rheumatologischen Arbeitsalltag zeigt sich dies im Bereich von Laboruntersuchungen, insbesondere in der Bestimmung immunologischer Parameter, wie zum Beispiel ANA oder ANCA, aber auch bei bildgebenden Verfahren, wobei hier vor allem die MRT und nuklearmedizinische Verfahren (Szintigraphie, PET-CT), anzuführen sind. Auch die Übertherapie von Erkrankungen ist als Kostentreiber im Gesundheitssystem zu berücksichtigen. Beispielhaft kann hier die Therapie von Laborparametern, wie zum Beispiel von Antikörpern gegen Borrelien, ohne klinisches Korrelat oder ohne ausreichende Evidenz angeführt werden. Die Vermeidung oder zumindest Minimierung nicht indizierter oder redundanter diagnostischer Verfahren kann zur Verminderung von Kosten im Gesundheitssystem beitragen, ohne die Versorgungsqualität der Patientinnen und Patienten zu vermindern. Es kann in Anbetracht vorliegender Daten, sogar postuliert werden, dass hierdurch das Risiko für eine Schädigung Einzelner reduziert wird.(1-3) Ziel der Arbeit ist es Empfehlungen der choosing wisely Initiative für Rheumatologie auch in Österreich zu implementieren, um hierdurch eine Überdiagnostik und

Thonhofer René Dr. med. univ.

Übertherapie und die damit verbundenen Kosten zu minimieren. Hierzu werden primär die bereits etablierten Empfehlungen aus anderen Ländern recherchiert und zusammengeführt.(4) Im zweiten Schritt werden die gesammelten Empfehlungen von österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen auf ihre Relevanz und Akzeptanz bewertet und nachfolgend, im Sinne eines evidenzbasierten Zuganges einer Bewertung anhand rezenter Literatur unterzogen.(5) Final sollen jene fünf Empfehlungen, welche aufgrund der Einschätzung der Expertinnen und Experten die höchste Relevanz für Österreich haben, so aufbereitet werden, dass sie implementiert werden können.

### 3. Mögliche Ursachen für steigende Kosten des Gesundheitssystems

#### 3.1 3.1 Ärztinnen und Ärzte handeln in „gutem Glauben“

Das Wissen per se, so auch das medizinische Wissen wächst exponentiell. Das dem griechischen Philosophen Sokrates (Athen 469 vor Christus bis 399 vor Christus) zugeschriebene Wort: „Ich weiß, dass ich nicht weiß“; gewinnt im Kontext der modernen medizinischen Wissenschaften zunehmend an Brisanz. Besonders problematisch ist, dass Gesundheitsexpertinnen und Gesundheitsexperten zum Teil nicht mehr erkennen können, was sie nicht mehr wissen. Es ist daher für Ärztinnen und Ärzte, aber auch für andere Berufsgruppen des Gesundheitssystems immer schwieriger up to date zu bleiben. Zum Teil fehlt genannten Berufsgruppen der Zugang zu Information, oder aber es ist in Anbetracht des Umfanges der neuen Erkenntnisse der medizinischen Forschung schlicht unmöglich, am Puls der Zeit zu bleiben. Daher werden immer wieder diagnostische Prozeduren oder Therapien angeordnet, welche nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen.(6)

#### 3.2 3.2 Ärztinnen und Ärzte handeln auf Wunsch der Patientinnen und Patienten

Ärztinnen und Ärzte fühlen sich oft genötigt den Wünschen ihrer Patientinnen und Patienten auf weiter Abklärung nachzukommen, obwohl sie wissen, dass dies nicht immer zielführend ist.(7, 8) Als ursächlich ist dafür wohl die Angst etwas zu übersehen einerseits, und Patienten und somit Einkommen zu verlieren andererseits zu sehen. Patientinnen und Patienten werden Untersuchungen zugeführt, für welche aufgrund fehlender Vortestwahrscheinlichkeit keine Indikation besteht. Als Beispiele können folgende angeführt werden: (i) Zuweisung von beschwerdefreien Patienten ohne Risikofaktoren zu kardiologischen Untersuchungen; (ii) Bestimmung

immunologischer Parameter (zum Beispiel: ANA, ENA, ANCA, dsDNA, Komplementfaktoren) ohne typische Symptomatik; (iii) Bestimmung von Tumormarkern ohne Diagnose einer Tumorerkrankung; (iv) Bestimmung des DDimers ohne typische Klinik einer Thrombose; (v) Bestimmung von Antikörpern gegen Borrelien im Serum, ohne typische Klinik; (vi) Bildgebung ohne Indikation (zum Beispiel Röntgen oder MRT bei akuter Lumbago ohne red flags). In diesem Kontext sollte aber in Betracht gezogen werden, dass nicht indizierte Untersuchungen Patienten/innen auch Schaden zufügen können und somit der hippokratischen Tradition, dem „primum nihil nocere“ (oder vollständig „primum non nocere, secundum cavere, tertium sanare.“ nach Scribonius Largus, Arzt im ersten Jahrhundert nach Christus) zuwiderlaufen. Als zusätzlich problematisch erweist sich die Möglichkeit im österreichischen Gesundheitssystem, dass nahezu jede Untersuchungsmethode (unter Überwindung nur geringer Hürden – „Chefarztpflicht“) auch vom hierfür nicht spezialisierten Arzt angeordnet werden kann.

#### 3.3 3.3 Mangelnde Gesundheitskompetenz der Patientinnen und Patienten

Gesundheitskompetenz oder health literacy, wird als Fähigkeit verstanden, Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen und anzuwenden, um im Alltag angemessene Entscheidungen zur Gesundheit treffen zu können.(9, 10) Health literacy ist ein integraler Bestandteil von nationalen und internationalen Gesundheitszielen. Das Schlagwort Gesundheitskompetenz findet seine erste Erwähnung bereits seit den 1970er Jahren. Projekte zur Messung von health literacy in Europa (publiziert 2015), legten jedoch nahe, dass nahezu die Hälfte der Erwachsenen diesbezüglich unzureichend gebildet waren bzw. sind.(9) Als Risikofaktoren für eine geringe health literacy gelten niedriger Bildungsgrad, Arbeitslosigkeit, Pensionierung bzw. ein Alter über 66 Lebensjahren, häufige Arztbesuche, sowie chronische Erkrankungen.

#### 3.4 3.4 Mangelnde Medikamentenadhärenz

Mangelnde Gesundheitskompetenz kann mit mangelnder Medikamentenadhärenz einhergehen. Eine inadäquate Medikamentenadhärenz führt zu erhöhter Morbidität, Mortalität und gesteigerten Kosten, zum Beispiel durch vermehrte Besuche einer Notfallambulanz. Obwohl verstärkt Maßnahmen zur Verbesserung eingeleitet wurden, bleibt hier noch viel Spielraum zu Verbesserungen.(11)

## 4. Choosing Wisely Beschreibung einer weltweiten Initiative

### 4.1 2.1 Ursprung

Choosing wisely oder im Deutschen besser bekannt als „Gemeinsam klug entscheiden“, ist eine Initiative, welche durch das American Board of Internal Medicine, 2012 in den USA ins Leben gerufen wurde.(4, 6, 12) Choosing Wisely entwickelte sich aus der grundlegenden Kooperation von drei Fachgesellschaften, dem American Board of Internal Medicine, der American College of Physicians Foundation und der European Federation of Internal Medicine.(4) Die Kollaboration der drei genannten Fachgesellschaften führte 2002 zur Publikation der „Physician Charter“, welche auf drei fundamentalen Prinzipien beruht, nämlich Patientenwohl, Autonomie der Patientinnen und Patienten und sozialer Gerechtigkeit.(13-15) Neben den Idealen der Physician Charter fußt die choosing wisely Initiative auf Publikationen von Brody H, Grady D und der National Physicians Alliance.(13, 16-18)

### 4.2 2.2 Ziele der choosing wisely Initiative

Die choosing wisely Kampagne wird hauptsächlich von zwei treibenden Kräften getrieben: i) der starken Kostensteigerung in den Gesundheitssystemen von Industrieländern und dem ii) ineffizienten Einsatz der Gelder im Gesundheitssystemen.(6, 19)

Im Kontext der, nahezu in allen westlichen Industrieländern, so auch in Österreich (siehe Anhänge und Tabellen – Quelle Statistik Austria), steigenden Kosten für die Gesundheit, kam und kommt es zu unterschiedlichen Versuchen, diese einzudämmen. Ursächlich für die Initiative der American Board of Internal Medicine war die Erkenntnis, dass Ärzte mit ihren Entscheidungen für etwa 80 Prozent der Gesundheitsausgaben in den USA verantwortlich sind und das etwa 30 Prozent dieser Ausgaben nicht zwingend notwendig, oder gar vermeidbar sind.(20) Viele der anfallenden Kosten könnten somit eingespart werden, was in Zeiten des steigenden Kostendruckes auf das Gesundheitssystem und seine Exponenten (im speziellen Kontext insbesondere Ärztinnen und Ärzte) von großer Bedeutung wäre. Hauptziel der choosing wisely Kampagne ist es somit, Expertinnen und Experten in Gesundheitssystemen, Werkzeuge in die Hand zu geben, diese nicht notwendigen Kosten zu minimieren.

Ein weiteres wesentliches Ziel ist es, die Patientinnen und Patienten miteinzubinden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Studien belegen, dass ein Teil der unnötigen Ausgaben in Gesundheitssystemen, insbesondere bei bildgebenden

Verfahren, auf die Einforderung dieser durch Patientinnen und Patienten, zurückzuführen ist.(7, 8, 19, 21) In diesem Kontext ermutigt choosing wisely Ärztinnen und Ärzte zur offenen Diskussion mit Patientinnen und Patienten, über potentielle Risiken oder auch Schäden, sowie die ökonomischen Folgen, von Untersuchungen und Eingriffen mit unklarem Nutzen.

#### 4.3 2.2 Mission (<http://www.choosingwisely.org/our-mission/>)

Die Mission von choosing wisely ist die Kommunikation von Ärztinnen und Ärzten mit Patientinnen und Patienten zu fördern, um letzteren zu helfen die richtigen Entscheidungen für ihre Gesundheit zu treffen (“sparking conversations between health care providers and patients to ensure the right care is delivered at the right time”). Diese Entscheidung soll auf wissenschaftlicher Evidenz beruhen, keine doppelten Tests und Untersuchungen beinhalten und (möglichst) keinen Schaden verursachen. Alle durchgeführten Untersuchungen und Therapien sollten unumgänglich notwendig sein.

Weder eine Unter- noch eine Überversorgung ist für Patienten und Patientinnen, noch für das Gesundheitssystem gut und akzeptabel. Hauptziel der choosing Wisely-Initiative ist es somit eine Fehlversorgung zu vermeiden. Hierzu ist es notwendig den Gesundheitsexpertinnen und Gesundheitsexperten Werkzeuge in die Hand zu geben, welche es ihnen erleichtern eine wissenschaftlich fundierte und adäquate Versorgung von Patienten zu ermöglichen.

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist es auch Patientinnen und Patienten entsprechend aufzuklären und zu bilden, um ihnen eine entsprechende Gesundheitskompetenz zu ermöglichen.(9, 10) Zur Stärkung der Gesundheitskompetenz von Patienten/Innen, stellt choosing wisely auf der Homepage (<http://www.choosingwisely.org/patient-resources/>), mehrere Links, speziell für Patienten zur Verfügung. Diese reichen von der Erklärung wie Medikamente korrekt dosiert und eingenommen werden sollten, bis hin zur Indikationsstellung von bildgebenden Verfahren bei Rückenschmerzen. Daneben, existieren jedoch auch noch zahlreiche andere nationale und internationale Initiativen, welche Patientinnen und Patienten das Verstehen von medizinischen Informationen (zum Beispiel Mini Med Studium; <https://www.minimed.at>) und die Medikamenteneinnahme (zum Beispiel illustrierter Medikamentenplan) erleichtern sollen.

Als Werkzeuge für Gesundheitsexpertinnen und Gesundheitsexperten (im Speziellen Ärztinnen u. Ärzte, DGKP, sowie Therapeutinnen und Therapeuten) wurden von

unterschiedlichen Fachgesellschaften Listen mit zu vermeidenden Untersuchungen, medizinischen Eingriffen, aber auch Physiotherapien erstellt, für welche keine ausreichende Evidenz besteht. Die gesamte Liste, kann unter <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/> abgerufen werden.

Zahlreiche medizinische Fachgesellschaften (entsprechende Liste findet sich auf der choosing wisely Homepage), traten der Initiative bei und erstellten Listen bzw. Evidenz basierte Empfehlungen zu nicht notwendigen Untersuchungen und Eingriffen. Einzelne Empfehlungen unterschiedlicher Fachgesellschaften, sind redundant.

#### 4.4 2.3 Eine Weltweite Kampagne – Blickpunkt Österreich

Von den USA aus, wurde die choosing wisely Initiative in andere Länder, darunter auch Österreich getragen. Die Kampagne wendet sich an Fachgesellschaften, Ärztinnen und Ärzte, sowie an Patientinnen und Patienten. Über die Homepage der Initiative können sämtliche Empfehlungen, sowie auch eine App geladen werden. Nationale Fachgesellschaften werden angehalten die internationalen Empfehlungen zu übernehmen bzw. an nationale Empfehlungen zu adaptieren. In Österreich findet sich die Initiative unter dem Namen „Gemeinsam gut entscheiden“ (<https://www.gemeinsam-gut-entscheiden.at>). In Österreich wurden Empfehlungen für Allgemeinmedizin, Geriatrie und zu Vorsorgeuntersuchungen bereits etabliert und können über die oben angeführte Homepage abgerufen werden.

Während zum Beispiel in den USA eine Veröffentlichung fünf wesentlicher Empfehlungen für das Fachgebiet der Rheumatologie auf der Homepage des American College of Rheumatology (ACR) erfolgte, ist dies bisher über die Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) noch nicht geschehen.(22)

## 5. Die Rheumatologie

Rheumatologische Erkrankungen umfassen ein weites Spektrum, welches von der Arthrose bis hin zu potentiell tödlichen Erkrankungen mit schlechter Prognose wie Kollagenosen und Vaskulitiden reicht. Auch die Therapieoptionen sind divers und bedürfen einer genauen Abstimmung auf die Grunderkrankung, sowie allfälligen Comorbiditäten der betroffenen Patientinnen und Patienten.(23-36) Rheumatologische Erkrankungen und hieraus resultierende Comorbiditäten reduzieren die Lebensqualität der Betroffenen und verursachen zusätzliche Kosten

für das Gesundheitssystem.(37, 38) Auch die Mortalität und die Rate an Infektionen ist bei nicht oder falsch behandelten Patientinnen und Patienten erhöht.(39, 40)

Wie in mehreren European League Against Rheumatism (EULAR)- Guidelines zu rheumatologischen Erkrankungen (als Beispiel wird nachfolgend jene zur Rheumatoiden Arthritis zitiert) explizit empfohlen wird, sollten Rheumatologinnen und Rheumatologen in der Behandlung dieser speziellen Erkrankungen federführend sein („Rheumatologists are the specialists who should primarily care for patients with RA.“) und die Behandlung im Konsens mit dem Patienten der Patientin erfolgen („Treatment of patients with RA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist.“).(6, 41) Weiters sollten durch diese Spezialisten und Spezialistinnen bei der Therapie auch individuelle Risikofaktoren und die Sicherheit („Treatment decisions are based on disease activity and other patient factors, such as progression of structural damage, comorbidities and safety issues.“), sowie die Kosten der Behandlung („RA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist.“) berücksichtigt werden.(42, 43)

Im Mittelpunkt der rheumatologischen Therapie steht heute das „treat to target“ Konzept. Dieses Prinzip findet bei zahlreichen chronischen Erkrankungen, wie dem Diabetes, der arteriellen Hypertonie, sowie der Hyperlipidämien seine Anwendung und zielt auf die Normalisierung krankheitsspezifischer Parameter ab. In der Rheumatologie ist die Zieldefinition ungleich komplexer, da nicht die Veränderung einzelner Parameter im Vordergrund steht, sondern eine Kombination aus multiplen Symptomen und Laborveränderungen, die Krankheiten kennzeichnen, und da mehr als bei obigen Erkrankungen die Krankheitsaktivität das Wohlbefinden der Patienten stark beeinträchtigt.(44) Am Beispiel der RA konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass treat-to-target das outcome der Betroffenen verbessert, sodass dieses Therapiekonzept in European League Against Rheumatism- Empfehlungen verankert wurde.(30, 44-46)

### 5.1 Relevante rheumatologische Erkrankungen mit epidemiologischen Daten

Die nachfolgend kurz beschriebenen Krankheitsbilder und deren epidemiologischen Daten sollen die Relevanz der Fachdisziplin der Rheumatologie für das Gesundheitssystem widerspiegeln. Patientinnen und Patienten mit einer entzündlich aktiven rheumatologischen Erkrankung leiden unter reduzierter Lebensqualität, bedingt durch Schmerzen, Fatigue, Depression sowie körperliche Behinderungen,

eingeschränkter Arbeitsfähigkeit und gehäuft Besuchen in medizinische Einrichtungen.(47-60) Durch alle rheumatologischen Erkrankungen ergeben sich somit direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem.(61-65) Wesentlich für die Prognose aller entzündlich rheumatologischen Erkrankungen ist, da Gelenksdestruktion bzw. Endorganschädigung unmittelbar beginnen, eine frühe Diagnose, sowie eine möglichst rasche, individuell abgestimmte Therapie.(30, 41, 43, 45, 66-69)

Die sich aus den epidemiologischen Daten ergebenden Fallzahlen legen nahe, dass eine effiziente und hochspezifische Betreuung und Therapie dieser Patientinnen und Patienten, durch entsprechende Expertinnen und Experten, und unter Berücksichtigung internationaler Standards, auch eine Kostenersparnis für das Gesundheitssystem bewirken könnte.(70-73) Die Vermeidung einer Überdiagnostik, insbesondere durch nicht indizierte Untersuchungen, ist wesentlich. Die Diagnosestellung und initiale Therapieeinleitung alleine, reicht jedoch nicht aus um Rheumapatientinnen und Rheumapatienten optimal zu versorgen. Regelmäßige Kontrollen durch Rheumatologinnen und Rheumatologen, zur raschen Adaption der Medikation, je nach Therapieansprechen und Krankheitsaktivität ist entscheidend für die Prognose.(45) Durch adäquate Kontrollen und entsprechende Therapieadaption, kann die Arbeitsfähigkeit erhalten werden, die primären und sekundären medizinischen Kosten reduziert werden und darüber hinaus auch die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden.(74-80) Wesentlich bei der Betreuung von Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Grunderkrankungen ist auch das leitliniengerechte Management von Komorbiditäten, wie zum Beispiel der Osteoporose oder kardio-vaskulärer Erkrankungen.

Eine adäquate Aufklärung, sowie eine strukturierte Schulung, der Betroffenen über die diagnostizierte Grunderkrankung, die verwendeten Medikamente und notwendige Kontrollen werden von internationalen Fachgesellschaften, explizit empfohlen und fördern die Compliance und Adhärenz.(30, 81-84) Dadurch kann das outcome verbessert und direkte, sowie indirekte Kosten eingespart, werden.

Im Folgenden werden lediglich die häufigsten entzündlich rheumatologische Systemerkrankungen kurz beschrieben. Die differentialdiagnostisch durchaus wesentlichen degenerativen Gelenks- und Wirbelsäulenveränderungen, werden nicht dargestellt.

### 5.1.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

#### - Epidemiologie

Die RA ist eine chronisch entzündlich rheumatologische Systemerkrankung und betrifft zumindest ein Prozent der Bevölkerung, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer.(85) Der Altersgipfel bei Diagnosestellung liegt um das 50. Lebensjahr.(85) Die jährliche Inzidenz wird mit 40.9/100,000 Einwohner (95% CI 37.2, 44.7) und die Prävalenz mit 0,72 Prozent (0,5-1 Prozent) der Bevölkerung über 18 Lebensjahren angegeben.(86-89) Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der RA dürfte anhand vorliegender Daten zunehmen.(86) Eine positive Familienanamnese erhöht das Risiko an einer RA zu erkranken um das Drei- bis Fünffache, was auf die Wichtigkeit genetischer Faktoren in der Pathogenese schließen lässt.(87-89)

#### - klinische Befunde

Das klassische, klinische Bild der RA ist eine symmetrische Polyarthritits, welche bevorzugt die Metacarpophalangeal-Gelenke, die Metatarsal-Gelenke, die proximalen Interphalangeal-Gelenke, die Handgelenke, die Sprunggelenke, aber auch Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke betrifft.(90) Initial zeigen sich die betroffenen Gelenke geschwollen (durch Verdickung der Synovia und Gelenkerguss), druckschmerzhaft, gerötet und sind eingeschränkt beweglich.(90) Im späteren Verlauf finden sich neben Subluxationen auch Ankylosen.(90) Zusätzlich leiden die Betroffenen häufig unter Allgemeinsymptomen wie Fatigue, Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust und Depression.(90) Weiters finden sich bei schlecht therapierter RA auch extra-artikuläre Manifestationen wie Rheumaknoten, Episkleritis / Skleritis, Sicca-Symptomatik, Lungenfibrose, Pleuraergüsse, Peri- und Myokarditis, hämatologische und neurologische Komplikationen oder auch Vaskulitiden.(90)

#### - laborchemische Befunde

Neben erhöhtem CRP, beschleunigter BSG, Anämie und Thrombozytose finden sich auch erhöhte RF und ACPA.(90) Insbesondere die beiden Letztgenannten werden auch zur Diagnose und Klassifikation der RA herangezogen.(91)

#### - bildgebende Befunde

Dem klassischen Röntgen kommt in der Initialdiagnostik kaum noch Bedeutung zu, es ist jedoch für Verlaufskontrollen, insbesondere zur Beurteilung des langfristigen Therapieansprechens von Wichtigkeit.(92)

Die MRT ist sowohl für die Frühdiagnostik als auch für den Verlauf und das Ansprechen auf die Therapie, als Goldstandard der Bildgebung anzusehen.(92) Als Nachteile der MRT sind der Kostenaufwand und der limitierte Zugang anzumerken.

In den letzten Jahren, hat insbesondere die Arthrosonographie als leicht zugängliche, kostengünstige und nebenwirkungsfreie bildgebende Methode an Wichtigkeit in der täglichen klinischen Routine massiv an Bedeutung gewonnen.(92, 93)

- Diagnose der RA

Für die RA wurden mehrere Klassifikationskriterien, wie zum Beispiel jene von American College of Rheumatology und European League Against Rheumatology 2010, publiziert.(91) Diese können jedoch zur Diagnose lediglich unterstützend beitragen und sind keinesfalls als diagnostischer Goldstandard anzusehen. Die Diagnose wird von Expertinnen und Experten, anhand anamnestischer Symptome (Morgensteifigkeit, symmetrische Arthralgie), klinischer Befunde (symmetrische Polyarthritits), sowie unter Zuhilfenahme von Laborparametern (CRP, BSG, ACPA, RF) und bildgebender Verfahren (Arthrosonographie, MRT) gestellt.

- Therapie und Monitoring der RA

Die Therapie und Monitoring der RA erfolgt abgestimmt auf die Krankheitsaktivität, individuelle Risikofaktoren und Comorbiditäten der Patientinnen und Patienten. Dies soll gemäß publizierten Leitlinien durch entsprechend ausgebildete Spezialistinnen und Spezialisten, im Konsens mit den Erkrankten erfolgen.(30) Hierzu wurden von den internationalen Fachgesellschaften, zum Beispiel der European League Against Rheumatology, Guidelines publiziert und regelmäßig aktualisiert.(30, 41) Eingesetzt werden csDMARD, bDMARD und tsDMARD. In Tabelle 1 werden die wesentlichsten DMARD aufgelistet.

<b>Tabelle 1: Relevante DMARD in der Therapie der RA</b>	
csDMARD	Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxy- u. Chloroquin,
bDMARD	Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab, Rituximab
tsDMARD	Tofacitinib, Baricitinib, Upatacitinib, Filgotinb

Weiters werden als Begleittherapien weiterhin Glukokortikoide, Nichtsteroidale Anti-Rheumatika, Physio- und Ergotherapien angewandt.

Therapeutisches Ziel einer modernen RA- Therapie ist das Erreichen einer Remission, oder so dies nicht möglich, zumindest einer niedrigen Krankheitsaktivität.(30) In zahlreichen Studien, aber auch in der täglichen klinischen Routine hat sich hier das treat to target Konzept bewährt und nachweislich die Prognose von Patientinnen und Patienten mit RA verbessert.(30, 45, 46) Zur Dokumentation, bzw. für das Monitoring der entzündlichen Aktivität und des Therapieansprechens, werden zahlreiche Scores, welche sich aus unterschiedlichen Komponenten (zum Beispiel Zahl der geschwollen und druckschmerzhaften Gelenke, Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Ärztin / Arzt und Patientin / Patient, CRP, BSG, Schmerzskalen), sogenannte composit scores, wie der DAS28, CDAI oder SDAI verwendet.(30, 43, 94, 95)

Neben engmaschigen Kontrollen der Krankheitsaktivität, bzw. des Therapieansprechens durch Rheumatologinnen und Rheumatologen, sollten durch diese auch die Comorbiditäten und Impfstatus monitiert und gegebenenfalls leitliniengerecht therapiert, bzw. aufgefrischt werden.(26, 42, 43, 45, 96-102)

### 5.1.2 Spondylarthritiden (SpA)

Die SpA ist eine Gruppe durchaus heterogener Krankheitsbilder, zu welcher die Psoriasis Arthritis, ankylosierende Spondylitis, die enteropathische Arthritis, die reaktive Arthritis und die undifferenzierte SpA gerechnet werden.(103-106)

#### - Epidemiologie

Die Prävalenz der SpA wird mit ein bis 1,4 Prozent angegeben. Als differentialdiagnostische und organisatorische Herausforderung ist hier der chronische, nicht entzündlich bedingte Rückenschmerz mit einer Prävalenz von 13,8 bis 19,3 Prozent abzugrenzen.(107, 108) Der Entstehung der SpA liegt eine starke genetische Komponente zugrunde. Für die gesamte Krankheitsgruppe findet sich ein hohes Maß an Heritabilität, mit hoher recurrence risk ratio für Geschwister und erstgradig Verwandte.(109-114)

#### - klinische Befunde

Basierend auf den dominanten klinischen Leitsymptomen, werden SpA in eine vorzugsweise axiale SpA oder prädominant periphere SpA unterteilt.(115)

#### • axiale SpA

Das Kardinalsymptom bei Befall des Axialskelettes ist der entzündliche Rückenschmerz.(116) Dieser wird wie folgt charakterisiert: i) chronische Rückenschmerzen länger als drei Monate bei Patientinnen und Patienten jünger als

45 Jahre, ii) schleichender Beginn der Rückenschmerzen, iii) Morgensteifheit länger als 30 Minuten, iv) schmerzbedingtes nächtliches Erwachen, v) alternierender Gesäßschmerz, vi) Besserung des Schmerzes auf Bewegung und Nichtsteroidale Anti-Rheumatika.(117)

- periphere SpA

Diese Form präsentiert sich vorwiegend mit asymmetrischer Oligoarthritis, Daktylitiden und Enthesitiden.(115)

Gemein ist beiden Formen die Beteiligung von Strukturen außerhalb des muskuloskelettalen Systems. Zu erwähnen sind die Beteiligung der Haut (zum Beispiel Psoriasis, eines Pyoderma gangränosum, Hidradentis suppurativa, oder Erythema nodosum), der Augen (Uveitis) und des Gastrointestinaltrakts (chronisch entzündliche Darmerkrankungen).(118-120)

- laborchemische Befunde

Laborchemische Befunde sind zur Diagnosestellung der SpA oft wenig hilfreich, da Inflammationsparameter wie das CRP oft nicht, oder lediglich moderat erhöht sind. SpA und insbesondere die ankylosierende Spondylitis zeigen jedoch eine hochgradige, weltweit nachweisbare Assoziation mit HLA- Markern.(113, 121) Genetische Marker, wie HLA-B27 sind daher von Bedeutung für die Diagnose der SpA, was sich auch in den Klassifikationskriterien widerspiegelt.(122-124) Die Prävalenz des HLA-B27 variiert in unterschiedlichen Populationen deutlich, wobei sich im Allgemeinen die Prävalenz der ankylosierenden Spondylitis jedoch proportional zur Frequenz des HLA-B27 verhält.(113, 125)

- bildgebende Befunde

In der Diagnosestellung aber auch für die Klassifikationskriterien nehmen bildgebende Verfahren eine Schlüsselstellung ein. Konkordant zur RA hat das konventionelle Röntgen zur Frühdiagnostik der SpA kaum noch Bedeutung. In der Diagnostik fortgeschrittener Krankheitsstadien ist es jedoch hilfreich und kann auch zur Therapieevaluation bzw. Verlaufskontrolle herangezogen werden.(126)

Goldstandard der bildgebenden Verfahren, bei prädominant axialer SpA ist die MRT, welche nicht nur zur Unterstützung der Diagnosestellung, sondern auch zur Therapieevaluation herangezogen wird.(124, 126-128) Für die Diagnose einer Sacroileitis werden sowohl T1 (mit Fettsuppression) als auch T2 gewichtete MRT-Sequenzen notwendig. In den Ersteren werden aktive entzündliche Prozesse, hier im Sinne eines subchondralen Knöchelmarködems, dargestellt, in den Zweiteren

postinflammatorische Veränderungen wie Erosionen, Sklerosierung, Ankylosen und fettige Läsionen dargestellt.(129) Im Kontext mit klinischen Manifestationen ist ein Knöchelmarködem im Bereich der Sacroiliakalgelenke sehr spezifisch. Andere Ursachen, wie Fehl- oder Überbelastung, müssen als Differentialdiagnosen jedoch stets in Betracht gezogen werden.(130)

Die Arthrosonographie ist zur Evaluierung von Enthesitiden, subklinischen Arthritiden und Daktylitiden, insbesondere bei prädominant peripheren SpA als wesentliches diagnostisches Tool anzusehen.(126, 131)

#### - Diagnose

Im Laufe der letzten Jahrzehnte, wurden zahlreiche Klassifikationskriterien für die SpA publiziert, es existiert jedoch, ident zur RA, kein diagnostischer Goldstandard. Die Diagnose wird von einer erfahrenen Rheumatologin oder einem erfahrenen Rheumatologen unter Beachtung der Anamnese, klinischer und laborchemischer (bzw. genetischer) Marker und bildgebender Befunde gestellt. Rudwaleit M, et al., haben zur Unterstützung der Diagnostik die Verwendung einer Pyramide aus Wahrscheinlichkeiten bei Vorliegen bestimmter Symptome und Befunde beschrieben.(132) Hierbei wird das Produkt der likelihood ratios unterschiedlicher Items (zum Beispiel periphere Arthritis, HLA-B27 Positivität, Sacroileitis in MRT oder konventionellen Röntgen) verwendet um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer SpA zu kalkulieren.(132) Ein anderer Zugang wird von Poddubnyy D, mit einer Waage verglichen. Hierbei wird die Diagnose, nach Ausschluss anderer Ursachen, durch das gegeneinander „abwiegen“ gewichteter Items (zum Beispiel Uveitis anterior, Nachweis einer Sacroileitis im MRT, HLA-B27 Positivität), unterstützt.(115) In anderen Worten – die Diagnose einer SpA kann niemals durch einen positiven Test, sondern immer nur durch die Kombination unterschiedlicher Parameter gestellt werden.

#### - Therapie und Monitoring der SpA

SpA sind potentiell schwerwiegende Erkrankungen, welche eine multidisziplinäre (optimale Kombination medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung), von Rheumatologinnen und Rheumatologen koordinierte Therapie benötigen. Die Therapie zielt primär darauf ab, progressive strukturelle Schäden zu vermeiden, die Lebensqualität, Mobilität und Erwerbsfähigkeit der Betroffenen zu erhalten und sollte auf einem Konsens von Patientin / Patient bzw. Rheumatologin / Rheumatologe beruhen.(81)

Bei prädominant axialer SpA kommen initial meist NSAR und Physiotherapie zum Einsatz. Ist hiermit keine zufriedenstellende Krankheitskontrolle zu erreichen, werden nach Ausschluss von Kontraindikationen bDMARD verordnet.(81) Tabelle 2 listet die bei SpA verwendeten DMARDs auf.

<b>Tabelle 2: Relevante DMARD in der Therapie der SpA</b>		
axiale SpA	bDMARD	Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Ixekizumab, Secukinumab
periphere SpA	csDMARD	Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin
	bDMARD	Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Ixekizumab, Secukinumab, Abatacept
	tsDMARD	Apremilast

Bei prädominant peripherer SpA kommen neben den oben genannten Therapien auch csDMARD und tsDMARD zum Einsatz. Welche medikamentöse Therapiestrategie eingesetzt wird, richtet sich nach den klinischen Manifestationen der Erkrankung.(133)

Ähnlich wie bei der RA gelangen auch beim Monitoring bzw. der Beurteilung des Therapieansprechens bei SpA, neben klinischen Parametern auch patient-reported outcomes, Laborparametern und bildgebenden Verfahren, auch composite scores, wie der ASDAS, zur Verwendung.(81)

### 5.1.3 Polymyalgia rheumatika (PMR) und Riesenzellerarteritiden (RZA)

Aufgrund der zugrundeliegenden pathophysiologischen Ähnlichkeiten, werden die PMR und die RZA als zwei Erkrankungen des selben Spektrums angesehen und nachfolgend gemeinsam abgehandelt.(134)

#### - Epidemiologie der PMR und RZA

Die Inzidenz der PMR wird mit 63,9 Fälle pro 100000 Einwohner (größer 50 Lebensjahre) und Jahr und ihre Prävalenz mit 701 pro 100000 Einwohner (größer 50 Lebensjahre) oder 0,37 bis 0,62 Prozent angegeben.(135-137)

Die RZA betrifft häufiger Frauen als Männer im Alter über 50 Lebensjahren und ist in diesem Alterssegment der europäischen Bevölkerung, somit die häufigste primäre Vaskulitis.(138-140) Die Inzidenz der RZA beträgt 63,9 Fälle pro 100000 Einwohner (größer 50 Lebensjahre) und Jahr und ihre Prävalenz mit 204 pro 100000 Einwohner (größer 50 Lebensjahre).(136)

Die Inzidenz und Prävalenz beider Erkrankungen nehmen mit höherem Lebensalter zu.(141)

- klinische Befunde der PMR und RZA

Die PMR ist eine entzündliche Erkrankung des Menschen über 50 Lebensjahren, welche klinisch durch meist muskelkaterartigen Schmerzen im Schulter- und Beckengürtel, begleitender Steifheit und Bewegungseinschränkung charakterisiert wird.(142) Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsverlust, Depression und Fieber sind häufig.(142, 143)

Die RZA ist die häufigste Vaskulitis, tritt nur bei Personen jenseits des 50. Lebensjahres auf und befällt definitionsgemäß die Aorta und ihre großen Abgänge. Die bekannteste Manifestation der RZA ist bei Befall der Temporalarterien die sogenannte Arteritis temporalis (Morbus Horton). Klinisch manifestiert sich die RZA klassischer Weise mit neu aufgetretenen, oft massiven Kopfschmerzen, Druckschmerzhaftigkeit der Kopfhaut, Schmerzen der Kaumuskulatur, Fieber, Augensymptomatik (Amaurosis fugax bis permanente Erblindung), Gewichtsverlust, allgemeinem Krankheitsgefühl und Anorexie. Neben dem Risiko für einen permanenten Visusverlust, können als weitere Komplikationen Insulte, Myokardinfarkte, sowie eine Claudicatio der Extremitäten auftreten.

- laborchemische Befunde der PMR und RZA

CRP und BSG, als unspezifische, entzündungsanzeigende Laborparameter, sind bei beiden Erkrankungen meist deutlich erhöht.(142) Anämie und Thrombozytose können zusätzlich in Erscheinung treten. Spezifisch Laborparameter zur Diagnose sind weder für die PMR noch für die RZA etabliert. In Anbetracht der möglichen Komplikationen, insbesondere des Risikos eines Visusverlustes, ist eine rasche Diagnose und Therapie dringend notwendig.

- bildgebende Befunde der PMR und RZA

Für die PMR existiert zur Zeit kein bildgebender Goldstandard, wobei die Verwendung von Sonographie, MRT und PET-CT zur Diagnosestellung und zum Monitoring hilfreich sein kann.(144) Rezente Studien zeigen jedoch auf, dass bildgebende Verfahren, wie MRT und PET-CT, zur Verlaufskontrolle und zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen, bedeutsam sein könnten.(145)

Abhängig vom Befallsmuster, werden bei der RZA unterschiedliche bildgebende Verfahren empfohlen. Bei Befall der extrakraniellen Arterien, oder jener der Extremitäten, können Sonographie und bei fehlender Verfügbarkeit bzw. fehlender

Expertise hierzu auch die MRT zum Einsatz gelangen.(146, 147) Bei Gefäßabschnitten, welche dem Ultraschall nicht zugänglich sind, kann neben dem MRT auch das PET-CT verwendet werden.(148) Eine routinemäßige Wiederholung bildgebender Verfahren zur Verlaufskontrolle wird nicht empfohlen.(146)

#### - Therapie und Monitoring der der PMR und RZA

Basis der Therapie von PMR und RZA bilden gegenwärtig noch immer Glukokortikoide, wobei die eingesetzte Dosis sich zwischen den Erkrankungen deutlich unterscheidet. Während bei der PMR auch initial lediglich Dosen von maximal 15mg bis maximal 25mg Prednisonäquivalent zum Einsatz gelangen, werden bei der RZA anfänglich 60mg und bei Risiko für eine Erblindung im Rahmen einer Pulstherapie auch bis zu 1g/Tag verwendet.(82, 84, 134, 142, 149, 150)

Medikamente, die eine Einsparung von Glukokortikoiden zum Ziel haben (Methotrexat oder Tocilizumab) sind bei der PMR nicht zugelassen, können aber in einzelnen therapieresistenten Fällen mit speziellen Komorbiditäten in Betracht gezogen werden.(82, 142, 149)

Bei der RZA hingegen, wird der Einsatz von DMARD wie Tocilizumab, insbesondere bei hohem Glukokortikoidbedarf oder Komorbiditäten bereits frühzeitig empfohlen.(84, 149, 151)

Im Gegensatz zur RA und SpA, welche häufig eine lebenslange Therapie benötigen, kann bei PMR und RZA von ein bis drei Jahren Therapie bis zum Erreichen einer Langzeitremission ohne Medikation ausgegangen werden.(149, 150)

Das Monitoring der Krankheitsaktivität, sowie die entsprechende Therapiemodifikationen, erfolgen anhand klinischer und laborchemischer Parameter.

### 5.1.4 Metabolische Arthritiden und Kristallarthropathien

Im Folgenden, werden die Arthritis urica und die Chondrokalzinose als die beiden wesentlichsten Vertreter dieser Erkrankungsgruppe angeführt.

#### - Epidemiologie der Kristallarthropathien

Die Arthritis urica ist weltweit die häufigste entzündliche Arthritis und weist in Europa eine Prävalenz von 0,9 bis 2,5 Prozent (populationsabhängig Prävalenz bis zehn Prozent) auf.(152-155) Die Inzidenz der Arthritis urica wird mit 0,58 bis 2,89 pro 1000 angegeben und hat sich auf Grund veränderter Demographie und Ernährung, in den letzten zwanzig Jahren verdoppelt.(153-156) Ursächlich für die Entstehung der Gicht sind neben diätologischen Faktoren, wie purinreiche Nahrung und Alkohol, auch eine genetische Prädisposition, sowie die Therapien mit Diuretika und Salizylaten.(157)

Die Chondrokalzinose, im Sinne einer Ablagerung von Pyrophosphaten in kartilaginären Strukturen, kann in radiologischen Studien in sieben bis 14 Prozent der Bevölkerung nachgewiesen werden.(158-160) Genaue Inzidenz- und Prävalenzdaten, zu Krankheitsmanifestation, wie der akuten Mon-, Oligo- oder Polyarthritiden, entzündlichen Veränderungen des Axialskelettes oder aggravierte Arthrosen, liegen nicht vor.(161) Fakt ist jedoch eine massive Zunahme der symptomatischen Formen mit steigendem Lebensalter (insbesondere nach dem 60. Lebensjahr).(162, 163)

- klinische Befunde

Die Schmerzcharakteristik bei Kristallarthropathien wird von den Betroffenen meist als stechend, brennend oder nagend beschrieben.(164) Die befallenen Gelenke präsentieren neben der stark druckschmerzhaften Schwellung meist zusätzlich eine Rötung und Überwärmung. Neben der Arthritis, können auch Schleimbeutel (Bursitis), Sehnen (Tendinitis, Tendovaginitis) und Entesen (Enthesitis) mitbetroffen sein.(164) Vereinzelt werden die akuten Anfälle auch von Fieber, Schüttelfrost oder auch deliranten Zustandsbildern begleitet, was eine Abgrenzung zur septischen Arthritis notwendig macht.(165)

- Arthritis urica

Die Gicht ist eine metabolische Arthritis, welche durch die Ablagerung von Uratkristallen bedingt wird. Die Erstmanifestation der Arthritis urica ist meist eine akute, hochentzündliche Monarthritiden, bevorzugt der unteren Extremitäten, oft im Sinne einer Podagra.(164) Bei ungenügender Therapie erhöht sich das Risiko für oligo- bis polyartikuläre Flares der Erkrankung. Die Häufigkeit der akuten Anfälle einer Arthritis urica ist kaum vorhersagbar, korreliert aber mit der Schwere der Hyperurikämie, Diätfehlern, Gelenkstraumata und anderen schweren Erkrankungen.(166) Obwohl die Entwicklung einer chronischen, polyartikulären, tophösen Form der Erkrankung bereits früh im Verlauf möglich ist, handelt es sich hierbei meist um Manifestationen einer lange bestehenden Erkrankung ohne adäquate Kontrolle der Serum-Harnsäure-Werte.(167, 168)

- Chondrokalzinose

Die Chondrokalzinose ist durch die Ablagerung von Kalziumpyrophosphat Kristallen in Gelenken und Weichgeweben bedingt. Sie manifestiert sich als akute oder chronische Mon-, Oligo- oder Polyarthritiden, oder aber auch als lediglich asymptomatische Ablagerung spezifischer Kristalle, vorzugsweise in der älteren

Population.(169) Von der Arthritis werden bevorzugt Kniegelenke, Handgelenke, Sprunggelenke, Zehen, Schulter- und Hüftgelenke betroffen.(170) Die Chondrokalzinose ist eine idiopathische Erkrankung, zeigt jedoch eine Assoziation mit Polyarthrose, Hämochromatose, Hyperparathyroidismus und Magnesiummangel.(169)

- laborchemische Befunde

Gemein ist beiden Erkrankungen eine signifikante Erhöhung der laborchemischen Inflammationsparameter (CRP, BSG) im akuten Anfall.

Bei der Arthritis urica findet sich meist eine Erhöhung der Serum-Harnsäure-Werte, während für die Chondrokalzinose keine spezifischen Labountersuchungen existieren werden. Erhöhte Serum-Harnsäure-Werte finden sich jedoch bei bis zu 20 Prozent der männlichen und vier Prozent der weiblichen Bevölkerung, daher ist dieser Laborwert alleine für die Diagnosestellung insuffizient.(164, 171)

Als diagnostischer Goldstandard gilt bei den Kristallarthropathien, mikroskopische Nachweis von phagozytierten Urat-Kristallen bzw. Pyrophosphaten im Gelenkspunktat.(164, 169)

- bildgebende Befunde

In Fällen diagnostischer Unsicherheit, insbesondere dann, wenn der mikroskopische Nachweis der spezifischen Kristalle im Gelenkspirat unmöglich ist, kommt der Bildgebung eine bedeutende Rolle zu.

- Arthritis urica

Während das konventionelle Röntgen zum Zeitpunkt der Diagnose einer Arthritis urica meist unauffällig ist, zeigen sich im Verlauf bzw. bei fortgeschrittener Erkrankung, sehr wohl typische Veränderungen.

Die Sonographie ist ein wesentliches Tool zur Abklärung. Mit ihr gelingt der Nachweis von Tophie in Gelenken, periartikulären Weichgeweben und Bursae. Zusätzlich kann an hyalinen Knorpeln auch ein Doppelkontur-Zeichen nachgewiesen werden.(172)

Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis von Urat Depositionen und damit zur Absicherung der Diagnose, bietet die Dual-Energy CT.(173-176)

- Chondrokalzinose

Das konventionelle Röntgen ist in der Diagnostik des akuten Anfalls bzw. der Erstmanifestation der Chondrokalzinose wenig hilfreich, kann jedoch im Verlauf die

Ablagerung der Kalziumpyrophosphat Kristalle und Sekundärveränderungen detektieren.(169)

Mit der Arthrosonographie, kann neben den Zeichen der akuten Arthritis und Periarthritis auch die Ablagerung der Kalziumpyrophosphat Kristalle im hyalinen Knorpel peripherer Gelenke gut dargestellt werden.(169, 177)

Zur Diagnose und insbesondere zur Abgrenzung von der Arthritis urica, ist das Dual-Energy CT geeignet.(176, 177)

- Therapie und Monitoring
  - Arthritis urica

Wesentlich für das Management der Gicht ist die Kontrolle der Hyperurikämie und der akuten Anfälle. Die Serum-Harnsäure-Werte sollten auf 6,0mg/dl und bei tophöser Arthritis urica oder häufigen Anfällen auf 5mg/dl reduziert werden. Dies erfolgt durch Education der Betroffenen, diätologische Interventionen und so nicht ausreichend durch die Verabreichung von harnsäuresenkenden Medikamenten (Uricosstatika wie Allopurinol und Febuxostat, sowie Uricosurica wie Benzbromeron oder Lesinurad).(83, 164) Eine Prophylaxe von Flares während der Einleitungsphase dieser Medikamente über einen Zeitraum von sechs Monaten wird empfohlen. Das am häufigsten Verwendete Medikament für diese Prophylaxe ist Colchicin.(83) Akute Gichtanfälle sind, in Abhängigkeit der Begleiterkrankungen, mit NSAR, Glukokortikoiden, Colchicin, Canakinumab und / oder Anakinra zu behandeln.(83) Die inadäquate Therapie der Arthritis urica führt zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem, sowie zu einer relevanten Reduktion der Lebensqualität und erhöhten Mortalität.(178, 179)

- Chondrokalzinose

Gegenwärtig ist keine Medikation bekannt, welche die Bildung und Deposition von Kalziumpyrophosphat Kristallen vermindert oder verhindert.(180) Die Therapie beschränkt sich daher auf eine adäquate Symptomkontrolle der akuten und chronischen Form der Chondrokalzinose.(180) Die Therapieoptionen ähneln jenen eines akuten Gichtanfalls und umfassen Colchicin, Interleukin-1 Antagonisten, Hydroxychloroquin, Glukokortikoide, NSAR und Magnesiumsupplementation.(180, 181)

### 5.1.5 Kollagenosen

Zur Gruppe der Kollagenosen zählen unter andern der Lupus erythematoses, die systemische Sklerose, der Morbus Sjögren, sowie die Myositiden. Es handelt sich

um sehr seltene Erkrankungen, welche meist eine schlechte Prognose aufweisen und komplexer Therapie und Kontrolle bedürfen. Häufig sind stationäre Aufenthalte zur Diagnose und Therapie, bzw. Behandlung der Komplikationen notwendig. Die Inzidenz und Prävalenz wird beispielhaft für den systemischen Lupus erythematoses (SLE) beschrieben.

- Epidemiologie

Die Inzidenz des SLE wird in rezenten Publikationen mit 0,3 bis 23,3 pro 100000 Personen und Jahr und einer Prävalenz von 9 bis 241 Personen angegeben, wobei Frauen deutlich häufiger als Männer betroffen sind.(182)

Im Weiteren wird beispielhaft für die Gruppe der Kollagenosen, der SLE abgehandelt.

- klinische Befunde des SLE

Es handelt sich um eine chronische meist in Schüben verlaufende Autoimmunerkrankung, wobei insbesondere die Beteiligung der Nieren (Lupusnephritis) und neuropsychiatrische (Epilepsie, Psychosen, Vaskulitis des Zentralnervensystems als Beispiele) Verlaufsformen mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet sind.(183) Als Multisystemerkrankung kann sich der SLE klinisch höchst unterschiedlich präsentieren. An der Haut finden sich neben akuten Zeichen, wie dem Schmetterlingserythem und generalisiertem Exanthem auch chronische Veränderungen, wie depigmentierte Läsionen und vernarbende Plaques. Ein Zusammenhang, insbesondere der akuten Hautveränderungen mit UV- Strahlung im Sinne einer Photosensitivität ist typisch. An den Gelenken finden sich neben Arthralgien auch nicht erosive Arthritiden, deren fortgeschrittenes Bild eine sogenannte Jaccoud Arthropathie sein kann.(184) Eine kardiale Beteiligung kann sich als Perikarditis oder Myokarditis zeigen. Die Manifestationen an der Lunge reichen von der pulmonal arteriellen Hypertonie über interstitielle Lungenerkrankung und eine Pneumonitis bis hin zur pulmonalen Hämorrhagie. Das Auftreten einer Polyserositis ist klassisch für die Erkrankung und manifestiert sich zum Beispiel als Pleuritis mit beidseitigen Pleuraergüssen und begleitenden atemabhängigen Schmerzen, aber auch Dyspnoe. Wesentlich sind auch Allgemeinsymptome wie Fieber, Krankheitsgefühl und Fatigue.

- laborchemische Befunde des SLE

Neben den unspezifischen Markern der Entzündung, wie CRP und BSG, finden sich beim SLE auch mehr als 100 assoziierte Autoantikörper, sowie Änderungen der

Komplementfaktoren. Anzumerken ist, dass Veränderungen dieser Laborparameter nicht spezifisch für den SLE sind und dass deren Bestimmung nur bei relevantem klinischem Verdacht, idealerweise von Expertinnen und Experten erfolgen sollte. Teilweise werden diese Antikörper und Komplementfaktoren in der klinischen Routine zur Diagnose und zum Monitoring genutzt.(185) Eine Auflistung der wesentlichen immunologischen Parameter beim SLE erfolgt in Tabelle 3.

<b>Tabelle 3: Relevante Autoantikörper beim SLE</b>	
SLE spezifisch	Double-stranded DNA, Nukleosomen, Chromatin, Sm, Ribosomal P, PCNA
SLE assoziiert	SSA/Ro60, R052 (TRIM21), U1RNP, cN1A
(Tabelle modifiziert nach Bossyt, X, et al. (185))	

Abhängig von den Organmanifestation sind auch andere Laborparameter, wie zum Beispiel die Nierenfunktion oder eine Proteinurie bei Nierenbeteiligung, für die Prognose und Therapie wesentlich. Eine zentralnervöse Beteiligung, kann eine Liquordiagnostik erforderlich machen.

- bildgebende Befunde des SLE

Allfällige Bildgebung richtet sich nach den Krankheitsmanifestationen. Während Arthritiden oder Serositiden oft gut in der Sonographie dargestellt werden können, bedarf es zum Beispiel für die Diagnostik einer Beteiligung des Zentralnervensystems einer MRT- Untersuchung.(186)

- Therapie und Monitoring des SLE

Der SLE ist eine schwerwiegende Autoimmunerkrankung, bei welcher Patientinnen und Patienten, noch bis vor wenigen Jahren eine durchwegs schlechte Prognose aufwiesen. Die verbesserte Frühdiagnostik, Rehabilitation, aber insbesondere durch neue Therapieansätze konnte die fünf-Jahres-Überlebensrate von 50 Prozent in den 1950er Jahren auf heute 85 Prozent verbessert werden.(187, 188)

Der SLE ist eine Multisystemerkrankung, deren Manifestationen in unterschiedlichen Organsystemen eine komplexe und individuell adaptierte Therapie erfordern. Wesentliches Therapieziel ist das Erreichen einer Remission, sowie die Minimierung von Komorbiditäten und von Medikamententoxizität.(44, 189, 190) Für einzelne Krankheitsmanifestationen wie die Lupusnephritis, existieren gut etablierte Therapieschemata.(191)

Zum Monitoring der Therapieziele, kommen neben den klassischen klinischen und laborchemischen Parameter auch komplexe Scores wie der SLE Disease Activity Score oder der British Isles Lupus Assesment Score zum Einsatz.(190)

Aufgrund fehlender oder inkonklusiver Studiendaten werden viele Medikamente, insbesondere bei schweren oder therapieresistenten Verlaufsformen off-label eingesetzt. Tabelle 4 listet beispielhaft zugelassene und nicht zugelassene medikamentöse Therapien auf.

<b>Tabelle 4: Medikamente bei SLE (beispielhafte Aufzählung)</b>	
zugelassen	Belimumab, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Methotrexat
off-label	Mycophenolat, Rituximab, Abatacept, Ustekinumab, Sirukumab, Tocilizumab, Anifrolumab, Baricitinib
Aktuell in Studien	Ocrelizumab, Ofatumumab, Veltuzumab und Obinutuzumab, Atacicept, Ruplizumab, Toralizumab

Selten gelangen zur Therapie schwerer SLE- Formen auch Verfahren wie eine Immunadsorption, Plasmapharese oder eine autologe Stammzelltransplantation zur Anwendung.

Aufgrund der Komplexität der Diagnose, der Therapie und des Monitorings sollte das Management des SLE, aber auch anderer Kollagenosen, Rheumatologinnen und Rheumatologen vorbehalten bleiben.(190)

#### 5.1.6 Vaskulitiden

Unter diesem Punkt wird die Epidemiologie der ANCA und nicht ANCA assoziierten Vaskulitiden mit Ausnahme der RZA behandelt. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit höchst variablem, klinischen Bildern, deren Diagnostik und Therapie eine Herausforderung ist und daher oft einen stationären Aufenthalt notwendig macht.(192) Zugehörig sind die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, die mikroskopische Polyangiitis, sowie die Panarteritis (Polyarteritis) nodosa. Noch deutlich seltener treten Entzündungen der Blutgefäße in einzelnen Organen (single organ vasculitis) auf.(193-196) Obwohl es sich um seltene Erkrankungen handelt, sind sie aufgrund der Notwendigkeit von Spitalsaufenthalten, Kosten für die Therapie, aber auch von Komplikationen mit deutlichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.(197)

Im Folgenden werden beispielhaft Epidemiologie, Klinik, Laborparameter sowie Therapie und Monitoring für die GPA beschrieben.

- Epidemiologie

Die Inzidenz der GPA wird mit 2 bis 12 Fällen pro 1000000 Einwohner und Jahr, die Prävalenz mit 24 bis 157 Fällen pro 1000000 Einwohner angegeben.(140, 195, 198, 199) In einer rezenten Norwegischen Publikation wurde die jährliche Inzidenz der GPA 15,6 pro 1000000 Einwohner und die Prävalenz (für das Jahr 2013) mit 261 pro 1000000 Einwohner angegeben.(200) Frauen und Männer erkranken gleich häufig an einer GPA. Diese Studie bestätigt ebenso wie eine Publikation von Herlyn K, et al. aus 2014 eine Zunahme der Prävalenz der ANCA- Vaskulitiden im Allgemeinen und der GPA im Speziellen.(140, 200)

- klinische Befunde der GPA

Die GPA ist als idiopathische Vaskulitis kleiner und mittel großer Blutgefäße, eine Multisystemerkrankung mit äußerst variablem klinischen Bild, welches durch die betroffenen Organsysteme und die entzündliche Aktivität bedingt wird. Am häufigsten ist der obere und untere Respirationstrakt und die Niere befallen, wobei jedoch jedes Organ betroffen sein kann.(201, 202) Meist werden im Verlauf mehrere, selten nur ein Organsystem von der GPA betroffen.

- laborchemische Befunde der GPA

Bei GPA sind die unspezifischen Entzündungsparameter wie BSG und CRP, meistens deutlich erhöht. Bedeutsamer für die Diagnose ist der Nachweis von ANCA, welche 70 bis 93 Prozent der von einer GPA betroffenen Patientinnen und Patienten, nachweisbar sind.(201, 203) Bei Nierenbeteiligung (Glomerulonephritis), findet sich ein nephritisches Harnsediment (Hämaturie mit Akanthozyten, Zylinder) und meist auch eine deutliche Proteinurie.

- bildgebende Befunde der GPA

Die Art der verwendeten bildgebenden Verfahren hängt klar vom Befallsmuster der Erkrankung ab. Bei der häufigen Beteiligung der Lunge, finden sich meist bereits im nativ Röntgen typische Befunde wie multiple noduläre Infiltrate und auch Kavernen. Für den Nachweis der granulomatösen Inflammation im Bereich des Kopfes wird das MRT eingesetzt.

- Therapie und Monitoring der GPA

Als Paradigma gilt die engmaschige lebenslange Überwachung der Patientinnen und Patienten durch entsprechend ausgebildete Spezialistinnen und Spezialisten, sowie

eine eingehende Aufklärung und Schulung der Betroffenen.(204) Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit des Schweregrades der GPA. Zur Induktion von Remission bzw. zur Behandlung eines Relapses gelangen Cyclophosphamid oder Rituximab in Kombination mit hochdosierten Glukokortikoiden zum Einsatz.(204) Zum Remissionserhalt wird die Gabe von niedrigdosierten Glukokortikoiden in Kombination mit Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat oder Rituximab empfohlen.(204)

### 5.1.7 Infektiologische Erkrankungen mit rheumatologischer Symptomatik

Viren, Bakterien und Parasiten können zu akuten oder chronischen Krankheitsbildern mit typischen Symptomen rheumatologischer Erkrankungen führen. Systemische Infektionen durch Mikroorganismen können mit Arthralgien, Myalgien, Myositiden und Arthritiden einhergehen.(205) Krankheitserreger können jedoch auch für die Entwicklung von typischen Autoimmunerkrankungen, wie der Multiplen Sklerose, mitverantwortlich sein.(206) Eine für Rheumatologinnen und Rheumatologen relevante Differentialdiagnose, insbesondere bei Monarthritis, ist die durch eine direkte Infektion eines Gelenkes (hämatogene Streuung, nach Gelenksoperationen oder Verletzung) entstehende septische Arthritis.(207) Nicht zu vernachlässigen ist in diesem Kontext auch das erhöhte Risiko für Infektionen von Patientinnen und Patienten mit Glukokortikoid- und / oder DMARD- Therapien.(208, 209)

Die bekanntesten rheumatologischen Krankheitsbilder, welche einen infektiösen Erreger als Auslöser haben, sind in Europa wohl das rheumatische Fieber, die reaktive Arthritis und die Borreliose.(210-213)

Im Weiteren wird, da für die folgenden Abschnitte dieser Arbeit relevant, die Borreliose bearbeitet.

- Borrelien assoziierte Erkrankungen mit rheumatologischer Symptomatik

Die (Lyme) Borreliose, verursacht durch Spirochäten der Gattung *Borrelia burgdorferi* sensu lato, ist die häufigste von Ixodida übertragenen Erkrankung in Europa und Nordamerika.(213, 214) Der *Borrelia* sensu lato Komplex beinhaltet 20 differente Spezies, von welchen vier (*Borrelium burgdorferi* sensu stricto, *afzelii*, *garinii* und *bavariensis*) für die Masse der Infektionen bei Menschen verantwortlich sind.(215) Diese Organismen sind in der Lage eine Multisystemerkrankung, welche in erster Linie Haut, Gelenke und das Nervensystem , seltener auch andere Organe wie das Herz und Auge, betrifft zu verursachen.(213)

- Epidemiologie

In den USA ist die Borreliose mit 82 Prozent aller von Zecken (vorallem *Ixodes scapularis*) bzw. mit 63 Prozent aller durch Vektoren übertragen Erkrankungen, die häufigste.(216-219) Auch in Europa ist die Borreliose die häufigste Vektor assoziierte Erkrankung, mit einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle, entsprechend dem Verbreitungsgebiet von *Ixodes ricinus*, dem Wirt von *Borrelia afzelii* und *garinii*.(220-223) Die meisten Fälle in Zentraleuropa sind in Österreich und Slowenien nachgewiesen.(216) Die Inzidenz für Europa, wird in einer slowenischen Untersuchung, mit 315 pro 10000 Einwohner beziffert (Institute of Public Health of the Republic of Slovenia. Registered communicable diseases in Slovenia in 2009. Ljubljana 2010). Eine rezente belgische Metaanalyse weist als Inzidenz für unterschiedliche Manifestationen einer Borrelien assoziierten Erkrankung 2,4 (*Erythema chronicum migrans*) bis 1,4 (*Borrelien-Arthritis*) pro 100000 Einwohner aus.(224) Serologische Untersuchungen legen eine hohe Zahl asymptomatischer oder subklinischer Infektionen von Personen, welche in Endemiegebieten leben, nahe.(216, 225-228) Während in den USA lediglich zehn Prozent der mit Borrelien infizierten Patientinnen und Patienten asymptomatische Verläufe zeigen, sind es in Europa an die 50 Prozent.(226, 227) Dies, sowie differente klinische Verläufe, zeigen die Unterschiede dieser Erkrankung zwischen den USA und Europa, wohl bedingt durch unterschiedliche Borrelien-Spezies, auf.(215) Im weiteren wird auf die Charakteristik der Infektionen in Europa Bezug genommen.

- Klinik der Borrelieninfektionen

Die klinischen Manifestationen einer Infektion mit Borrelien ist sehr unterschiedlich und kann mehrere Organsysteme betreffen. Die theoretische Unterteilung in ein frühes (*Erythema chronicum migrans*, Neuroborreliose, Lyme Arthritis) und spätes (*Acrodermatitis chronica atrophicans*) Stadium der Borrelieninfektion, ist im klinischen Alltag, zu mindestens manchmal, nicht nachvollziehbar.(214, 229)

Das am häufigsten betroffene Organ ist die Haut, welche auch die klinisch spezifischsten Befunde aufweist. Bei klinisch manifesten Infektionen, ist das *Erythema chronicum migrans* mit einer Frequenz von 83,4 Prozent, die mit Abstand häufigste Hautmanifestation. Das *Erythema chronicum migrans* tritt Tage bis Wochen nach der Primärinfektion in Erscheinung und beginnt klassischer Weise als roter Fleck oder Pappel, die sich im Zeitraum von Tagen bis Wochen ausbreitet und dabei häufig eine zentrale Abblasung zeigt.(230) Eine verlässliche Diagnosestellung ist nur dann möglich, wenn die Läsion um den Ort des Zeckenstiches herum auftritt und

einen Durchmesser von mindestens fünf Zentimeter erreicht.(230) Das Auftreten multipler Erythema chronicum migrans Läsionen ist möglich, wobei für eine sichere Diagnose zumindest eine Veränderung die zuvor genannten Kriterien erfüllen muss.(230) Lokal ist in etwa der Hälfte der Betroffenen ein geringer Juckreiz oder geringfügiges Brennen zu erheben. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten berichten auch systemische Symptome, wie Müdigkeit, Krankheitsgefühl, sowie Myalgien und Arthralgien mit wechselnder Lokalisation, während das Auftreten von Fieber selten ist.(215) Eine spontane Abheilung des Erythema chronicum migrans ist möglich.

Das Borrelien-Lymphozytom ist die seltenste Hautveränderung und tritt in Kindern häufiger als bei Erwachsenen in Erscheinung. Charakterisiert wird es durch eine solitäre, livide Schwellung im Bereich des Ohrläppchens, der Areola mammae und sehr seltener an der Nase, den Armen, den Schultern oder auch am Scrotum.(215, 231) Das Borrelien-Lymphozytom kann dem Auftreten des Erythema chronicum migrans vorangehen, gemeinsam mit oder nach diesem auftreten. Chronische aber auch selbstlimitierende Verläufe sind möglich.(215, 231)

Eine Acrodermatitis chronica atrophicans kann in etwa sechs Prozent der manifesten Infektionen auftreten und ist ein spätes Symptom der Borreliose. Diese Hautveränderung ist primär meist unilateral an den Streckseiten von Händen und Füßen lokalisiert und kann im Verlauf symmetrisch werden. Das Initialstadium zeigt eine ödematöse Rötung mit Schwellung unterschiedlich starker Ausprägung.(215) Nach Monaten bis Jahren findet sich eine Regredienz des Ödems und die betroffene Hautregion zeigt sich zunehmend atroph, mit runzeliger, trockener, bläulicher Morphologie.(215, 230) Zusätzlich sind prominente Blutgefäße und eine gesteigerte Vulnerabilität vorliegend.(215)

Weitere mögliche, sehr seltene Hautveränderungen einer Borrelieninfektion sind eine Scleroderma circumscripta, der Lichen sclerosus et atrophicus, sowie Hautlymphome.(215)

Die Neuroborreliose ist nach Berglund J, et al., die häufigste extrakutane Manifestation einer Borrelieninfektion in Europa und tritt in den ersten Wochen bis Monaten des Krankheitsverlaufes in Erscheinung.(215, 232) Häufigste Manifestation am Nervensystem ist eine Meningoradikuloneuritis, welche sich durch nächtlich betonte, im Verlauf zunehmende, meist ausgeprägte Nervenwurzelschmerzen auszeichnet und unbehandelt zu Paresen führen kann. Das Auftreten einer

Borrelienmeningitis oder Meningopolyneuritis, welche ohne adäquate Therapie zu einer disseminierten Encephalomyelitis führen kann ist möglich.(233) Als rare Spätform der Neuroborreliose, wird meist im Konnex zu einer Acrodermatitis chronica atrophicans, eine periphere Neuritis beschrieben.(233)

Eine Beteiligung des Herzens, im Sinne einer Lyme Karditis tritt in 0,5 Prozent der Fälle auf und ist somit eine seltene Komplikation einer Borrelieninfektion.(232) Klinisch manifest wird eine Beteiligung des Herzens meist durch unterschiedliche atrioventrikuläre Blockbilder und eine begleitende Myo-perikarditis.(234)

Weitere seltene, für Rheumatologinnen und Rheumatologen differenzdiagnostisch zu erwägende, Erscheinungsbilder einer Infektion mit Borrelienspezies sind die Augenbeteiligung, eine eosinophile Fasciitis, Myositiden, Panniculitis und Osteomyelitis.(235-239)

Die für Rheumatologinnen und Rheumatologen wohl wesentlichste Manifestation einer Infektion mit Borrelien ist die Lyme Arthritis. Diese tritt meist als Mon-, selten als Oligoarthritis großer Gelenke, oft eines Kniegelenks, in Erscheinung.(240) Das klinische Bild zeigt neben ausgedehnten Gelenksergüssen meist auch einen Überwärmung, wobei jedoch im Vergleich zu anderen infektiösen Arthritiden die Schmerzsymptomatik, insbesondere bei Bewegung und Belastung, nur geringgradig ist.(241, 242) Während in den USA bis zu zehn Prozent der Infektionen mit einer Arthritis vergesellschaftet sind, ist diese in Europa seltener und wird in einer epidemiologischen Studie aus Südschweden mit sieben Prozent angegeben.(215, 232, 243) Die Inkubationszeit zwischen Zeckenbiss und dem Auftreten der Arthritis ist nur schwer zu erfassen und wird von Herzer P, et al. mit einem Zeitrahmen von zehn Tagen bis 16 Monaten (im Median drei Monate) zugeordnet.(244) Die Lyme Arthritis, kann anderen typischen Manifestationen vorangehen, oder aber wie von Berglund J, et al. beschrieben, mit einem Erythema chronicum migrans, mit einer Neuroborreliose, mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans und einer Karditis, einhergehen.(232) Die Arthritis zeigt unbehandelt einen rekurrenden Verlauf, mit kürzeren Attacken am Beginn und längeren im späteren Verlauf. In zehn Prozent tritt eine chronische Arthritis auf.(240)

Deutlich häufiger als Arthritiden treten Arthralgien auf. Diese wurden in europäischen Untersuchungen in einem Prozentsatz von 12 bis 27 Prozent beschrieben.(245, 246)

- laborchemische Befunde der Lyme Arthritis

Entzündungsparameter wie CRP, BSG und eine Leukozytose sind bei Lyme Arthritis oft nicht oder nur geringgradig erhöht.(215, 241) Grundlage der Diagnose ist daher neben der Klinik, der serologische Nachweis typischer IgG- und IgM- Antikörper in zwei unterschiedlichen Testverfahren (Enzym-linked Immunoabsorbant Essay und Western Blot).(215, 247, 248) In Gelenkspunktaten, kann insbesondere vor antibiotischer Therapie, in 40 bis 96 Prozent der Fälle, die DNA mittels Polymerase-Ketten-Reaktion nachgewiesen werden.(215, 249, 250) Eine Analyse der Gelenksflüssigkeit kann vorallem zur Abgrenzung einer septischen Arthritis, hilfreich sein, da sich meist weniger Entzündungszellen (10000 bis 25000 Leukozyten pro Mikroliter, Range 500 bis 100000 Leukozyten pro Mikroliter) finden.(240, 241) Die Anzuchtung von Borrelien in Zellkulturen gelingt meist nicht und spielt daher für die Diagnostik eine untergeordnete Rolle.(215, 241)

- bildgebende Befunde Lyme Arthritis

Nativ radiologisch zeigt die Borrelieninfektion keine spezifischen Befunde, wenn auch chronische Verläufe in späten Stadien erosive Veränderungen aufweisen können.(215, 251) In der Arthrosonographie findet sich bei Borrelienarthritis am Kniegelenk ein ausgeprägter Gelenkserguss, eine geringe Verdickung der Synovia und mäßige Power-Doppler-Synovitis (Grad I bis II) (eigene unpublizierte Beobachtung an vier Patienten). Insgesamt sind diese Veränderungen jedoch, konkordant zu ähnlichen Befunden in MRT- Untersuchungen, als eher unspezifisch zu interpretieren.(241, 251, 252)

- Therapie und Monitoring Lyme Arthritis

Die evidenzbasierte Therapie der Lyme Arthritis fußt auf mehreren kleinen doppelblinden oder randomisierten Studien.(241) Entsprechend den Empfehlungen der Infectious Disease Society of America, sollten Betroffene in erster Linie mit Doxycycline 100 Milligramm zweimal täglich für 30 Tage oder Amoxicillin 500 Milligramm dreimal täglich behandelt werden.(214) Einzelne Patientinnen und Patienten mit refraktärer Arthritis, bedürfen auch längerer oder alternativer, antibiotischer Therapieschemata.(241, 253, 254) Zur Symptomkontrolle und Reduktion der Entzündung werden NSAR und gelegentlich auch Glukokortikoide verwendet.(241) Bei antibiotikaresistenten Verläufen der Lyme Arthritis, werden nach Ausschluss von Differentialdiagnosen auch DMARD wie Methotrexat und Hydroxychloroquin oder Biologika eingesetzt.(241, 253) Als weitere Alternative wird auch die Synovektomie als Option beschrieben.(255)

## 6. Erstellung von choosing wisely Empfehlungen für Rheumatologie am Beispiel des ACR

Unterschiedliche rheumatologische Fachgesellschaften haben die an choosing wisely angelehnten Empfehlungen auf differenten Wegen generiert. Als Beispiel wird nachfolgend die Entwicklung der Empfehlungen des ACR beispielhaft dargelegt. Als Grundlage hierfür wird die Publikation von Yazdany J, et al., „Choosing Wisely: The American College of Rheumatology`s Top 5 List of Things Physicians and Patients Should Question“ herangezogen.(22)

Nach Kreierung einer „Top 5 Task Force“, wurden drei Prinzipien formuliert: i) die Ideen der für die rheumatologische Top 5 Liste sollte von klinisch tätigen Rheumatologinnen und Rheumatologen, basierend auf deren Erfahrungen und Beobachtungen generiert werden und Leistungen die für diese Spezialisierung wesentlich sind, adressieren, ii) der Prozess sollte die Gesamtheit der US-Rheumatologie involvieren und darüber zu einer nationalen Diskussion führen und schließlich einen professionellen Konsensus erreichen, und iii) Durchführung eines Literaturreviews um die wissenschaftliche Qualität und Evidenz der erhaltenen Items zu überprüfen.

Nachfolgend wurden in einer ad hoc Gruppe von klinisch tätigen Rheumatologinnen und Rheumatologen eine Reihe von Empfehlungen unter der Zuhilfenahme des Delphi-Prozesses erstellt. Bei der Kreation der Gruppe wurde auf Ausgewogenheit von Geschlecht, geographischer Herkunft und Arbeitsumfeld geachtet. Die Gruppe wurde instruiert, Items anhand der folgenden Kriterien auszuwählen: i) häufig von Rheumatologinnen und Rheumatologen angefordert oder angeboten, ii) unter den teuersten Leistungen die von Rheumatologen Rheumatologinnen und Rheumatologen angefordert oder angeboten werden, iii) aktuell ohne ausreichende Evidenz um einen bedeutsamen Nutzen zu belegen.

In der zweiten Delphi-Runde erfolgte die Bewertung der generierten Items anhand einer 5-Punkt Likert Skala. Zusätzlich konnten zehn Items benannt werden, von welchen die Expertinnen und Experten meinten, sie würden einen starken Einfluss auf die Eindämmung von unnützen Ausgaben im Gesundheitssystem haben. Weiters wurde die Möglichkeit für neue Ideen und zusätzliche Items gewährt. Die erhaltenen Daten wurden dann weiterverwendet, wenn i) eine hohe Übereinstimmung (größer 70 Prozent) und zusätzlich ii) hohe Prävalenz der Einschätzung oder iii) oder hoher Impact im Rating der genannten Items vorlag.

In der dritten Delphi-Runde erhielten die Rheumatologinnen und Rheumatologen anonymisierte Datensätze der vorangegangenen Bewertungsrunde und sollten nun mit dem Wissen über die Einschätzungen der Kolleginnen und Kollegen die Items neu bewerten. Die Items die wie oben angeführt hohe Bewertungen erhielten, wurden weiterverwendet und per Mail an alle ACR-Mitglieder zu einer finalen Bewertung gesandt. Die erhaltenen Ergebnisse wurden erneut bewertet, in wesentliche Gruppen zusammengefasst auf gemeinsame Themen erforscht.

In Folge wurden die so erhaltenen Items, von einem Team akademischer Rheumatologinnen und Rheumatologen, bezüglich der dazu vorliegenden Evidenz evaluiert. Die Top 5 Items wurden anhand der „Stärke“ der wissenschaftlichen Evidenz, sowie anderer Faktoren (zum Beispiel abschneiden im Rating) ausgewählt und nachfolgend noch Patientinnen und Patienten zur Bewertung vorgelegt. Die finalen Ergebnisse wurde dem ACR Board of Directors zur Ratifizierung vorgelegt. Nach Empfehlungen der Letztgenannten wurde das endgültige Wording festgelegt. Die so generierte Top-5-Liste wird nachfolgend im Anhang (Punkt 13.1) angeführt.

## 7. Methoden zur Erstellung der österreichischen choosing wisely Empfehlungen

Aufgrund eingeschränkter Ressourcen und limitierter Zeit konnte für die Generierung der österreichischen Top-5-Liste kein gesamter Delphi-Prozess, wie zuvor beschrieben, durchlaufen werden.

Daher erfolgte die primäre Identifikation für Österreich potentiell relevanter Items aus bereits publizierten choosing wisely Empfehlungen anderer nationaler Fachgesellschaften (Punkt 8.3). Alle dort erhaltenen Empfehlungen wurden nach Ausscheidung redundanter Items zusammengefasst und ins Deutsche übersetzt (Punkt 8.4). Die so erhaltenen Empfehlungen wurden in einem online Fragebogen integriert und mit einer 5 Punkte Likert like Skala versehen. Der Fragebogen wurde anschließend an ausgewiesene Expertinnen und Experten in allen österreichischen Bundesländern versandt. Die Rheumatologinnen und Rheumatologen wurden ersucht die einzelnen Empfehlungen auf ihre Wichtigkeit für die österreichische Rheumatologie hin zu bewerten. Zur Auswertung wurden lediglich jene Empfehlungen herangezogen, welche von mindestens 79 Prozent der Befragten mit vier oder fünf Punkten bewertet wurden. Im zweiten Fragebogen wurden nur mehr

jene Empfehlungen weiterverfolgt, welche in der ersten Runde die entsprechend hohe Bewertung erhielten. Im zweiten Fragebogen wurden die Expertinnen und Experten ersucht die Fragen mit sehr relevant und weniger relevant (für die österreichische Rheumatologie) zu bewerten. Die hier nun von den meisten Befragten mit sehr relevant beurteilten Empfehlungen wurden mit rezenter Literatur abgesichert und mit klinisch tätigen Rheumatologinnen und Rheumatologen diskutiert und schließlich in die endgültige Form gebracht.

## 8. Recherche und Zusammenführung der internationalen choosing wisely Empfehlungen

### 8.1 Methode der Recherche und der Zusammenführung

Es erfolgte eine Suche nach choosing wisely Empfehlungen für Rheumatologie über die jeweilige Homepage der nationalen Gesellschaften für Rheumatologie, aber auch die jeweilige nationale Homepage von choosing wisely. Verwendet wurden Empfehlungen die in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Englischsprachige Empfehlungen wurden zur weiteren Verwendung in die deutsche Sprache übersetzt. In Folge wurden die Empfehlungen der einzelnen nationalen Fachgesellschaften für Rheumatologie, nach Entfernung der redundanten Punkte, zusammengeführt.

Die Evidenzen, im Sinne der zitierten Literaturstellen, werden wo vorhanden eingefügt.

### 8.2 Recherche der Staaten in welchen die „choosing wisely“ Empfehlungen zur Rheumatologie bereits etabliert sind

Die Suche nach choosing wisely Empfehlungen für Rheumatologie erfolgt unter Verwendung von Google (<https://www.google.at>) unter Verwendung der Schlagworte „choosing wisely“, „rheumatology“, „rheumatologie“. Unter Verwendung dieser keywords, wurden Empfehlungen für Rheumatologie in den USA, Groß Britannien, Kanada, Australien, Neu Seeland, Deutschland, Schweiz, Italien, Portugal, Brasilien, Korea und Japan gefunden. Nach der Identifikation der oben angeführten Länder, erfolgte die weitere Recherche auch über die Homepage der jeweiligen nationalen Gesellschaft für Rheumatologie. Für die Empfehlungen aus Brasilien, Korea und Japan, war keine adäquate Übersetzung ins Deutsche möglich. Daher wurden die Empfehlungen dieser Länder nachfolgend nicht weiterverwendet.

Die Empfehlungen für Rheumatologie der aufgelisteten Länder, wurden mit unterschiedlichen Verfahren erstellt, sind jedoch definitiv nach wesentlicher wissenschaftlicher Literatur ausgerichtet. Die Literaturstellen zu den einzelnen Empfehlungen werden auf der jeweiligen Homepage der Fachgesellschaften, angeführt und werden in dieser Arbeit, jeweils bei den entsprechenden Empfehlungen, zitiert.

Der Prozess der Etablierung, wurde anhand des Verfahrens in den USA, unter Punkt 6. beispielhaft beschrieben. An dieser Stelle wird nochmals angemerkt, dass die rheumatologischen Fachgesellschaften unterschiedlicher Länder, die an choosing wisely angelehnten Empfehlungen, auf unterschiedliche Weise etabliert haben.

In diesem Kontext wurde auch nach choosing wisely Empfehlungen für die Rheumatologie, speziell in Österreich gesucht. Weder unter „Gemeinsam gut entscheiden“ (<https://gemeinsam-gut-entscheiden.at>), noch über die Publikationen und Internetseiten der ÖGR (<https://www.rheumatologie.at>), konnten solche ausfindig gemacht werden.

### 8.3 Auflistung der in den einzelnen Staaten etablierten „choosing wisely“ Empfehlungen für Rheumatologie in deutscher Sprache

#### 7.3.1 Schweiz (<https://www.smartermedicine.ch/de/top-5-listen/rheumatologie.html>)

1. Keine Bestimmung von Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) ohne vorherigen positiven Screening Test für Anti-Nukleären-Antikörpern (ANA) und ohne klinischen Verdacht auf eine immunvermittelte Erkrankung.(256-258)
2. Keine Untersuchung auf Borreliose als Ursache unspezifischer muskulo-skelettaler Symptome.(214, 259, 260)
3. Keine Durchführung einer Magnetresonanz-Tomographie (MRT) der peripheren Gelenke, in der Verlaufsbeobachtung einer entzündlichen Arthritis.(43, 261, 262)
4. Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen öfter als einmal alle zwei Jahre.(263)
5. Keine Verschreibung von Opioidanalgetika bei unspezifischen Rückenschmerzen.(264-266)

### 7.3.2 Deutschland (<https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/rheumatologie/>)

1. Bei nichtspezifischem Kreuzschmerz unter sechs Wochen ohne „Red Flags“ soll eine Bildgebung nicht erfolgen.
2. Ohne typische Anamnese und Klinik soll eine Borrelien-Serologie nicht bestimmt werden.(213, 267-269)
3. Eine längerfristige Glukokortikoidtherapie in einer Dosis von mehr als 5 mg/d Prednisonäquivalent soll nicht durchgeführt werden.(40, 270, 271)
4. Eine entzündlich-rheumatische Erkrankung soll als Diagnose nicht verworfen werden, nur weil die Laborwerte (Entzündungsmarker, Serologie) normal sind.(272-275)
5. Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel Rheumafaktor (RF) positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.(276-278)
6. Nach Gichtanfall soll eine harnsäuresenkende Therapie nicht ohne niedrig-dosierten Colchicin-Schutz begonnen werden.(169, 279)
7. Jede unklare akute Gelenkschwellung soll unverzüglich durch Gelenkpunktion/Punktatuntersuchung abgeklärt werden.(280, 281)
8. Bei allen Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) aufgefrischt werden.(26, 97, 101)
9. Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen soll bestimmt und gegebenenfalls reduziert werden.(96, 98-100)
10. Bei konkretem klinischen Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis („Arteritis temporalis“) soll unverzüglich mit einer Glukokortikoid- Therapie begonnen werden; die anstehende Diagnostik soll den Therapiebeginn nicht verzögern.(282)

### 7.3.3 USA (<https://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-rheumatology/>)

1. Keine Bestimmung von spezifischen Anti-Nukleären-Antikörpern (ANA) ohne vorherigen positiven Screening Test für ANA und ohne klinischen Verdacht auf eine immunvermittelte Erkrankung.(256-258)

2. Keine Untersuchung auf Borreliose als Ursache unspezifischer muskuloskelettaler Symptome.(214, 259, 260)
3. Keine Durchführung von MRT der peripheren Gelenke, in der Verlaufsbeobachtung einer entzündlichen Arthritis.(43, 261)
4. Keine Verschreibung von biologischen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARD) bei rheumatoider Arthritis vor einer Therapie mit Methotrexat (oder einem anderen konventionellen DMARD).(43, 283)
5. Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen öfter als einmal alle zwei Jahre.(262, 263)

### 7.3.4 Großbritannien

[https://www.rheumatology.org.uk/Portals/0/Documents/Policy/Guidelines/CW\\_recommendations\\_BSR.pdf?ver=2019-04-26-163845-223](https://www.rheumatology.org.uk/Portals/0/Documents/Policy/Guidelines/CW_recommendations_BSR.pdf?ver=2019-04-26-163845-223)

1. Die Testung von ANA und ENA, sollte auf Patienten/Innen mit der Verdachtsdiagnose einer Kollagenose, zum Beispiel Lupus beschränkt werden. Testung von ANA und ENA sollte bei isolierter Schmerz- oder Müdigkeitssymptomatik vermieden werden. Die wiederholte Testung von ANA und ENA sollte nur bei signifikanter Änderung des klinischen Bildes erfolgen.(22, 256-258, 284-289)
2. Patienten/Innen mit suspizierter rheumatoider Arthritis, sollten ohne Verzögerung einer Rheumatologin / einem Rheumatologen zugewiesen werden. Rheumafaktor (RF) und Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (ACPA) sind wichtige Parameter, sollten jedoch als Screening Test vermieden werden, da ein negatives Testergebnis eine rheumatoide Arthritis ausschließt und ein positives Testergebnis nicht mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gleichzusetzen ist. Eine Wiederholte Testung von RF und ACPA ist normalerweise nicht indiziert.(287, 290)
3. Für alle sollte eine Vitamin D3- Supplementation während der Wintersaison in Betracht gezogen werden. Für Personen mit begrenzter Sonnenlichtexposition (zum Beispiel für Menschen in Pflegeeinrichtungen, dunkler Hautfarbe oder Menschen die ihre Haut ganzjährig bedecken), sollte eine ganzjährige Vitamin D3- Supplementation in Betracht gezogen werden.
4. Eine Therapie mit Biphosphonaten sollte nach drei bis fünf Jahren evaluiert und eine Therapiepause in Betracht gezogen werden. Eine Therapiepause

sollte im Sinne einer „shared decision“ zwischen Ärztin / Arzt und Patientin / Patient, nach eingehender Nutzen-Risiko-Abschätzung einer fortgesetzten Therapie, erfolgen.

5. Vor der Verabreichung von intraartikulären Glukokortikoid- Injektionen und / oder Glukokortikoid- Infiltrationen von Weichgeweben, bei nicht-entzündlichen muskulo-skelettalen Problemen, sollten nicht-invasive Maßnahmen, wie Sport und Physiotherapie in Betracht gezogen werden. Jeder invasive Eingriff (wie zB. Injektionen und Infiltrationen) bedarf der Zustimmung der Patientin / des Patienten und darf nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiko, sowie Aufklärung der Patientinnen / Patienten durch die Ärztin / den Arzt erfolgen.(291-298)
6. C3, C4 und dsDNA sind wichtig für die Diagnose und die Abschätzung der Krankheitsaktivität bei Lupus. Ihre Bestimmung sollte Spezialistinnen und Spezialisten zur Überwachung der Krankheitsaktivität vorbehalten werden und als Screening-Testung vermeiden werden.(258, 299-303)

#### 7.3.5 Kanada (<https://choosingwiselycanada.org/rheumatology/>)

1. Keine Bestimmung von ANA als Screening-Test bei Patientinnen / Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome eines systemischen Lupus erythematoses oder einer anderen Kollagenose.(256-258)
2. Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patientinnen / Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.(123, 304-306)
3. Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen öfter als einmal alle zwei Jahre.(263, 307, 308)
4. Keine Biphosphonat-Therapie bei Patienten/Innen mit geringem Risiko für eine (osteoporotische) Fraktur.(309-311)
5. Keine Durchführung eines Ganzkörperscans (zum Beispiel Szintigraphie) als diagnostisches Screening einer peripheren und axialen Arthritis bei Erwachsenen.(312-315)
6. Keine Verschreibung von Opioiden zur Schmerztherapie bei Patienten/Innen mit chronisch rheumatologischen Erkrankungen, ohne zuvor sämtliche Mittel einer opioid-freien Schmerztherapie ausgeschöpft zu haben.(316, 317)

### 7.3.6 Neuseeland (<https://evolve.edu.au/recommendations/NZRA>)

1. Keine Arthroskopie mit Lavage und / oder Debridement oder partielle Meniskotomie bei Patientinnen / Patienten mit symptomatischer Gonarthrose und / oder degenerativer Meniskusruptur.(318-321)
2. Keine Verordnung einer höheren, als der minimal effektiven Dosis von Glukokortikoiden (10-20mg Prednisonäquivalent pro Tag), als Initialtherapie bei Polymyalgia rheumatika.(82, 322)
3. Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen zur Diagnose einer Osteoporose öfter als einmal alle fünf Jahre, bei Patientinnen / Patienten mit gutem Gesundheitszustand und ohne Risikofaktoren für eine gesteigerten Verlust von Knochenmasse oder Frakturen und einem T-Score größer als -2,00.(263, 323-325)
4. Keine Bestimmung von Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) bei Patienten/Innen mit negativen Anti-Nukleären- Antikörpern (ANA).(326)
5. Keine Bestimmung von Antikörpern gegen doppelstrang DNA (dsDNA) bei ANA negativen Patientinnen / Patienten, außer bei hochgradigem Verdacht auf einen systemischen Lupus erythematodes.(326)

### 7.3.7 Australien (<https://www.choosingwisely.org.au/recommendations/ara>)

1. Keine Arthroskopie mit Lavage und / oder Debridement oder partielle Meniskotomie bei Patientinnen / Patienten mit symptomatischer Gonarthrose und / oder degenerativer Meniskusruptur.(318, 320, 321, 327-330)
2. Keine Bestimmung von ANA als Screening-Test bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer systemischen rheumatologischen Erkrankung.(257, 326)
3. Keine Bildgebung bei Patientinnen / Patienten mit (nichtspezifischem) Kreuzschmerz ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer schwerwiegenden, zugrundeliegenden Erkrankung.(331-334)
4. Keine Verwendung einer sonographisch-gelenkten Injektion in den subacromialen Raum, da diese keine Vorteile gegenüber einer über anatomische Landmarken geführten Injektion bietet.(335, 336)

5. Keine Bestimmung von Antikörpern gegen doppelstrang DNA (dsDNA) bei ANA negativen Patientinnen / Patienten, außer bei hochgradigem Verdacht auf einen systemischen Lupus Erythematoses.(326, 337)

#### 7.3.8 Italien

([https://choosingwiselyitaly.org/en/raccomandazioni/?wpv\\_view\\_count=4530&wpv-disciplina=rheumatology&wpv-eta=0&wpv-tipologia=0&wpv\\_post\\_search=&wpv\\_filter\\_submit=Filter](https://choosingwiselyitaly.org/en/raccomandazioni/?wpv_view_count=4530&wpv-disciplina=rheumatology&wpv-eta=0&wpv-tipologia=0&wpv_post_search=&wpv_filter_submit=Filter))

1. Keine Bestimmung von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (ACPA) bei Arthralgien.(338-340)
2. Keine Bestimmung von Anti-Neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) bei klinischem Verdacht auf eine Kollagenose, ohne adäquate und dokumentierte Evaluierung oder evidenten klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis.(288, 341, 342)
3. Keine Bestimmung von ENA bei Patienten/Innen mit Raynaud-Phänomen ohne zuvor durchgeführte Kapillaroskopie. (343-345)
4. Keine Durchführung eines konventionellen Röntgens bei Verdacht auf eine Früh-Arthritis.(346-348)

#### 7.3.9 Portugal (<https://ordemosmedicos.pt/choosing-wisely-portugal-escolhas-criteriosas-em-saude/recomendacoes/cw-reumatologia/>)

1. Keine Durchführung eines Ganzkörperscans (zum Beispiel Szintigraphie) als diagnostisches Screening einer peripheren und axialen Arthritis bei Erwachsenen.(313)
2. Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen öfter als einmal alle zwei Jahre.(349)
3. Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patientinnen / Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.(123)
4. Keine Bestimmung von spezifischen Anti-Nukleären-Antikörpern (ANA) ohne vorherigen positiven Screening Test für ANA.(22, 256, 258)
5. Keine Bestimmung von spezifischen Anti-Nukleären-Antikörpern (ANA) ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome auf eine immunvermittelte Erkrankung.(22, 256, 258)

## 8.4 Zusammenführung der unterschiedlichen „choosing wisely“ Empfehlungen für Rheumatologie

Im Rahmen der Zusammenführung der Empfehlungen der unterschiedlichen Staaten wurden redundante Aussagen entfernt. Zur besseren Übersichtlichkeit erfolgte die Gliederung in Labor/Abklärung, Bildgebung, Therapie und Sonstiges.

### Labor/Abklärung

1. Patienten/Innen mit suspizierter rheumatoider Arthritis, sollten ohne Verzögerung einer Rheumatologin / einem Rheumatologen zugewiesen werden. Rheumafaktor (RF) und Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (ACPA) sind wichtige Parameter, sollten jedoch als Screening Test vermieden werden, da ein negatives Testergebnis eine rheumatoide Arthritis ausschließt und ein positives Testergebnis nicht mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gleichzusetzten ist. Eine Wiederholte Testung von RF und ACPA ist normalerweise nicht indiziert.
2. Keine Bestimmung von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (ACPA) bei Arthralgien.
3. Keine Bestimmung von Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) ohne vorherigen positiven Screening Test für Anti-Nukleären-Antikörpern (ANA) und ohne klinischen Verdacht auf eine immunvermittelte Erkrankung.
4. Keine Bestimmung von ANA als Screening-Test bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome eines systemischen Lupus erythematodes oder einer anderen Kollagenose.
5. Keine Bestimmung von ENA bei Patientinnen / Patienten mit Raynaud-Phänomen ohne zuvor durchgeführte Kapillaroskopie.
6. Die Testung von ANA und ENA, sollte auf Patienten/Innen mit der Verdachtsdiagnose einer Kollagenose, zum Beispiel Lupus beschränkt werden. Testung von ANA und ENA sollte bei isolierter Schmerz- oder Müdigkeitssymptomatik vermieden werden. Die wiederholte Testung von ANA und ENA sollte nur bei signifikanter Änderung des klinischen Bildes erfolgen.

7. C3, C4 und dsDNA sind wichtig für die Diagnose und die Abschätzung der Krankheitsaktivität bei Lupus. Ihre Bestimmung sollte Spezialistinnen und Spezialisten zur Überwachung der Krankheitsaktivität vorbehalten werden und als Screening-Testung vermeiden werden.
8. Keine Bestimmung von Antikörpern gegen doppelstrang DNA (dsDNA) bei ANA negativen Patientinnen / Patienten, außer bei hochgradigem Verdacht auf einen systemischen Lupus Erythematoses.
9. Keine Bestimmung von Anti-Neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) bei klinischem Verdacht auf eine Kollagenose, ohne adäquate und dokumentierte Evaluierung oder evidenten klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis.
10. Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patientinnen / Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.
11. Ohne typische Anamnese und Klinik soll eine Borrelien-Serologie nicht bestimmt werden.
12. Eine entzündlich-rheumatische Erkrankung soll als Diagnose nicht verworfen werden, nur weil die Laborwerte (Entzündungsmarker, Serologie) normal sind.
13. Jede unklare akute Gelenkschwellung soll unverzüglich durch Gelenkpunktion / Punktatuntersuchung abgeklärt werden.

## Bildgebung

14. Keine Durchführung eines konventionellen Röntgens bei Verdacht auf eine Früh-Arthritis.
15. Bei nichtspezifischem Kreuzschmerz unter sechs Wochen ohne „Red Flags“ soll eine Bildgebung nicht erfolgen.
16. Keine Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) der peripheren Gelenke, in der Verlaufsbeobachtung einer entzündlichen Arthritis.
17. Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen öfter als einmal alle zwei Jahre.
18. Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen zur Diagnose einer Osteoporose öfter als einmal alle fünf Jahre, bei Patientinnen / Patienten mit gutem Gesundheitszustand und ohne Risikofaktoren für einen gesteigerten Verlust von Knochenmasse oder Frakturen und einem T-Score größer als -2,00.

## Therapie

19. Eine längerfristige Glukokortikoidtherapie in einer Dosis von mehr als 5 mg/d Prednisonäquivalent soll nicht durchgeführt werden.
20. Keine Verordnung einer höheren, als der minimal effektiven Dosis von Glukokortikoiden (10-20mg Prednisonäquivalent pro Tag), als Initialtherapie bei Polymyalgia rheumatika.
21. Keine Verschreibung von biologischen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARD) bei rheumatoider Arthritis vor einer Therapie mit Methotrexat (oder einem anderen konventionellen DMARD).
22. Nach einem Gichtanfall soll eine harnsäuresenkende Therapie nicht ohne niedrig-dosierten Colchicin-Schutz begonnen werden.
23. Keine Verschreibung von Opioidanalgetika bei unspezifischen Rückenschmerzen.
24. Keine Verschreibung von Opioiden zur Schmerztherapie bei Patienten/Innen mit chronisch rheumatologischen Erkrankungen, ohne zuvor sämtliche Mittel einer Opiod-freien Schmerztherapie ausgeschöpft zu haben.
25. Für alle sollte eine Vitamin D3- Supplementation während der Wintersaison in Betracht gezogen werden. Für Personen mit begrenzter Sonnenlichtexposition (zum Beispiel für Menschen in Pflegeeinrichtungen, dunkler Hautfarbe oder Menschen die ihre Haut ganzjährig bedecken), sollte eine ganzjährige Vitamin D3- Supplementation in Betracht gezogen werden.
26. Eine Therapie mit Biphosphonaten sollte nach drei bis fünf Jahren evaluiert und eine Therapiepause in Betracht gezogen werden. Eine Therapiepause sollte im Sinne einer „shared decision“ zwischen Ärztin / Arzt und Patientin / Patient, nach eingehender Nutzen-Risiko-Abschätzung einer fortgesetzten Therapie, erfolgen.
27. Keine Biphosphonat-Therapie bei Patientinnen / Patienten mit geringem Risiko für eine (osteoporotische) Fraktur.
28. Vor der Verabreichung von intraartikulären Glukokortikoid- Injektionen und / oder Glukokortikoid- Infiltrationen von Weichgeweben, bei nicht-entzündlichen muskulo-skelettalen Problemen, sollten nicht-invasive Maßnahmen, wie Sport und Physiotherapie in Betracht gezogen werden. Jeder invasive Eingriff (wie zum Beispiel Injektionen und Infiltrationen) bedarf der Zustimmung der

Patientin / des Patienten und darf nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiko, sowie Aufklärung der Patientinnen / Patienten durch die Ärztin / den Arzt erfolgen.

29. Keine Verwendung einer sonographisch-gelenkten Injektion in den subacromialen Raum, da diese keine Vorteile gegenüber einer über anatomische Landmarken geführten Injektion bietet.
30. Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel RF positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.

#### Sonstiges

31. Bei allen Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) aufgefrischt werden.
32. Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen soll bestimmt und gegebenenfalls reduziert werden.

## 9. Erstellung des online Fragebogens für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

### 9.1 Fragebogenerstellung und Versand

Die Erstellung der Fragebögen, deren Versandt und primäre Auswertung, erfolgt online, unter Verwendung von Survey Monkey (<https://de.surveymonkey.com>). Die genannte Software wurde dankenswerterweise von der ÖGR für diese Arbeit kostenlos zur Verfügung gestellt.

Die Fragebögen wurden an 22 Rheumatologinnen und Rheumatologen aus allen Bundesländern ausgesandt. 15 beantworteten den Fragebogen 1 vollständig. Von 14 wurde sowohl der Fragebogen 1 als auch der Fragebogen 2 vollständig beantwortet. Diese 15 bzw. 14 Expertenbewertungen wurden für die nachfolgende Auswertung herangezogen.

### 9.2 Der Fragebogen

#### 9.2.1 Fragebogen 1

Der Erste Fragebogen beinhaltete sämtliche unter Punkt 8.4 angeführten Empfehlungen. Diese wurden von österreichischen Expertinnen und Experten aus allen Bundesländern für Rheumatologie nach einem Punktesystem (1-5 Punkte)

bewertet. Die Auswertung erfolgte über Survey monkey, wobei sämtliche detaillierte Ergebnisse in den Anhängen, unter Punkt 13.2, angeführt sind.

Zusätzlich wurde im Fragebogen 1 auch die grundsätzliche Akzeptanz von an choosing wisely angelehnte Empfehlungen für die österreichische Rheumatologie erhoben.

### 9.2.2 Fragebogen 2

Der Fragebogen 2 beinhaltete nur mehr jene zehn Empfehlungen, welche seitens der österreichischen Expertinnen und Experten in der ersten Runde als am Wesentlichsten beurteilt wurden. Die Rheumatologinnen und Rheumatologen wurden ersucht lediglich die für sie persönlich fünf wichtigsten Empfehlung als relevant, die anderen als weniger relevant zu bewerten. Die Auswertung erfolgte über Survey monkey, wobei sämtliche Ergebnisse in den Anhängen, unter Punkt 13.2, angeführt sind.

## 9.3 Auswertung der vollständigen Fragebögen

### 9.3.1 Auswertung Fragebogen 1

Wie oben bereits angeführt, erfolgte die Bewertung des Fragebogens 1 nach einem Punktesystem, in Anlehnung an einen Delphi-Prozess. Die einzelnen Empfehlungen, wurden dann als relevant betrachtet, wenn sie seitens der Expertinnen und Experten mit vier oder fünf Punkten bewertet wurden. Zur weiteren Verwendung im Fragebogen 2 gelangten nur jene Empfehlungen, welche seitens der Rheumatologinnen und Rheumatologen am Häufigsten vier oder fünf Punkte erhielten. Der cut-off im Sinne einer positiven Bewertung wurde mit größer 79 Prozent Zustimmung festgelegt. Für den zweiten Fragebogen verblieben somit nur mehr zehn Empfehlungen.

### 9.3.2 Ergebnisse der Auswertung von Fragebogen 1 (Anhang 13.2)

- Einschätzung der choosing wisely Initiative für die österreichische Rheumatologie

- choosing wisely reduziert die Überversorgung

40% (6) der befragten Expertinnen und Experten stimmen dieser Aussage voll und ganz zu, 40% (6) stimmen eher zu, 20% (3) geben an, dass dies eher nicht zutrifft.

- choosing wisely reduziert Kosten für die Versorgung von Patientinnen und Patienten

40% (6) der befragten Expertinnen und Experten stimmen dieser Aussage voll und ganz zu, 46,67% (7) stimmen eher zu, jeweils 6,67% (1) geben an, dass dies eher nicht, oder überhaupt nicht zutrifft.

- die choosing wisely Initiative ist für Österreich sinnvoll

73,33% (11) der befragten Expertinnen und Experten stimmen dieser Aussage voll und ganz zu, 13,33% (2) stimmen eher zu, jeweils 6,67% (1) geben an, dass dies eher nicht, oder überhaupt nicht zutrifft.

- ich würde die Etablierung einer Top-5-Liste für die Rheumatologie in Österreich positiv bewerten

66,67% (10) der befragten Expertinnen und Experten stimmen dieser Aussage voll und ganz zu und 33,33% (5) stimmen eher zu. Keine befragte Expertin / kein befragter Experte votierte mit trifft eher nicht zu oder trifft überhaupt nicht zu.

### 9.3.3 Auswertung Fragebogen 2

Die Rheumatologinnen und Rheumatologen wurden ersucht lediglich die für sie persönlich fünf wichtigsten Empfehlung als „sehr relevant“, die anderen als „weniger relevant“ zu bewerten. Zur weiteren Verwendung gelangten nun nur mehr jene sechs Empfehlungen, welche seitens der Expertinnen und Experten, am Häufigsten als sehr relevant bewertet wurden.

### 9.3.4 Ergebnisse der Auswertung von Fragebogen 2 (Anhang 13.2)

Nach Auswertung des Fragebogen 2, wurden sechs der zehn Empfehlungen seitens der befragten Rheumatologinnen und Rheumatologen, als für Österreich sehr relevant beurteilt.

1. Ohne typische Anamnese und Klinik, soll eine Borrelienserologie nicht bestimmt werden.
2. Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel RF positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.
3. Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.
4. Keine Bestimmung von ANA als Screening-Test bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome eines systemischen Lupus erythematodes oder einer anderen Kollagenose.

5. C3, C4 und dsDNA sind wichtig für die Diagnose und die Abschätzung der Krankheitsaktivität bei Lupus. Ihre Bestimmung sollte Spezialistinnen und Spezialisten zur Überwachung der Krankheitsaktivität vorbehalten werden und als Screening-Testung vermieden werden.
6. Bei allen Patientinnen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Impfkommision aufgefrischt werden.

### 9.3.5 Top-5-Liste

Da in der finalen Auswertung der Fragebögen drei Empfehlungen die gleiche prozentuelle Gewichtung (78,57 Prozent) erhielten, standen sechs Empfehlungen zur weiteren Bearbeitung an. Da eine Liste mit lediglich fünf Empfehlungen erarbeitet werden sollte, war eine weitere Reduktion der Empfehlungen notwendig. Aus zeitlichen und organisatorischen Gründen erfolgte diese nicht erneut durch die Aussendung eines Fragebogens, sondern durch eine direkte Diskussion der generierten Empfehlungen, mit vorwiegend klinisch tätigen Expertinnen und Experten, vor Ort. In der Diskussion wurde insbesondere auf potentielle Kosteneinsparung, Klarheit der Formulierung, Verminderung von Zuweisungen an eine rheumatologische Einrichtung und Wertigkeit für Patientinnen und Patienten fokussiert. Unter Einbezug von Erfahrungen aus dem klinischen Alltag, wurde im Konsens entschieden die Empfehlung 5, angeführt in Punkt 8.3.4, nicht in die Top-5-Liste aufzunehmen. Die wesentlichsten Punkte die zu dieser konsensuellen Entscheidung führten, waren i) keine Verminderung der Zuweisungsfrequenz an rheumatologische Praxen oder Ambulanzen zu erwarten, ii) geringste Auswirkung auf die Qualität der Versorgung von Patientinnen und Patienten.

Weiters empfahlen die Expertinnen und Experten im Rahmen der Diskussion, ACPA in die Empfehlung 2 aufzunehmen, sowie den Terminus „systemischer Lupus erythematodes“ aus der Empfehlung 4 zu streichen.

Somit werden nachfolgende Empfehlungen weiterbearbeitet und nachfolgend zur Publikation auf der Homepage der ÖGR und „Gemeinsam gut entscheiden“ empfohlen.

1. Ohne typische Anamnese und Klinik, soll eine Borrelienserologie nicht bestimmt werden.

2. Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel RF positiv, ACPA positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.
3. Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patientinnen und Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.
4. Keine Bestimmung von ANA als Screening-Test bei Patientinnen und Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Kollagenose.
5. Bei allen Patientinnen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Impfkommision aufgefrischt werden.

## 10. Literaturrecherche und Bewertung bzw. Absicherung der einzelnen Empfehlungen mit der höchsten Akzeptanz der österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen

### 10.1 Ohne typische Anamnese und Klinik, soll eine Borrelienserologie nicht bestimmt werden

Diese Empfehlung wurde von allen befragten österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen als wesentlich erachtet. Sie ist auch in den choosing wisely Empfehlungen der Deutschen und Schweizer Gesellschaft für Rheumatologie enthalten und wurde mit Evidenzen aus Studien und publizierten Guidelines abgesichert.(213, 214, 259, 260, 267, 269)

#### 10.1.1 Relevanz dieser Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Die Borreliose ist in Europa die häufigste Vektor assoziierte Erkrankung, wobei in Zentraleuropa Österreich, gemeinsam mit Slowenien, die höchste Fallzahl aufweist.(216-219) Die Diagnose wird vorrangig anhand typischer klinischer Symptome gestellt und fordert daher von Ärztinnen und Ärzten ein fundiertes Wissen über die möglichen Manifestationen, sowie auch ein hohes Maß an Erfahrung.(215) Standard Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren erbringen unauffällige, oder für eine Borrelieninfektion unspezifische Befunde. Zahlreiche Differentialdiagnosen bedürfen der Beachtung.(241)

Die Borreliose ist für klinisch tätige Rheumatologinnen und Rheumatologen in Anbetracht der Zahl der möglichen Betroffenen, aber insbesondere auch aufgrund der in einem hohen Prozentsatz auftretenden muskuloskelettalen Symptome von großer differentialdiagnostischer Bedeutung. Arthritiden die in Europa bis zu sieben Prozent, und Arthralgien welche 12 bis 27 Prozent der Erkrankten aufweisen, sind als wesentliche Ursache für die Zuweisung zu einer rheumatologischen Abklärung anzunehmen.(232, 245, 246, 350) Ein weiterer Grund für Zuweisungen an Rheumatologinnen und Rheumatologen ist die sogenannte Post-Lyme oder Post-Lyme-treatment Erkrankung, welche im weiteren zusammengefasst als Post-Lyme Disease Syndrome (PLDS) bezeichnet wird.(351-353) Weitzner E et al., beschreiben die Häufigkeit von möglichem PLDS, in einer Studie mit durch Erregerkulturen gesicherter Diagnose einer Borreliose, mit 10,9 Prozent.(353) Obwohl die Betroffenen zahlreiche Symptome aufwiesen (Arthralgien, Myalgien, Kopfschmerzen, Fatigue, Konzentrationsstörungen) traten auch nach jahrelangem Verlauf keine wesentlichen funktionellen Einschränkungen auf.(353) In methodisch sauberen Studien konnte kein Benefit für eine antibiotische Therapie nachgewiesen werden.(351, 354, 355) Die Abgrenzung des PLDS von wesentlichen rheumatologischen Erkrankungen, wie der Fibromyalgie bedingt wohl die Zuweisung an rheumatologische Einrichtungen. Bemerkenswert ist in diesem Kontext auch eine Publikation von Auwaerter PG et al., welche pseudowissenschaftliche Praktiken und finanzielle Interessen als Treiber für nicht notwendige klinische Abklärungen, Laboruntersuchungen und Therapien adressiert.(267)

#### 10.1.2 Limitationen der Borrelienserologie

Serologische Untersuchungen (zum Beispiel Enzym-linked Immunoabsorbant Essay, Western Blot, Immunblot, Chemolumineszenz-Verfahren und Luminex) auf Borrelien Antikörper vom IgG- und IgM- Typ im Serum unterstützen die Diagnose. Diese Testverfahren sind von wesentlicher Bedeutung, da Serum leicht zugänglich ist und der direkte Erregernachweis in Kulturverfahren nur selten gelingt.(215) Zur Diagnose der Borreliose wird die Positivität in zwei Testverfahren, dem Enzym-linked Immunoabsorbant Essay und Western Blot gefordert.(214, 215, 247) Die Limitationen der serologischen Nachweisverfahren müssen jedoch beachtet werden: i) es existiert keine europaweit anerkannte Standardisierung (356, 357) ii) eingeschränkte Sensitivität (bis 50 Prozent der Betroffenen mit typischer klinischer Symptomatik, wie zum Beispiel einem Erythema chronicum migrans weisen keinen

detektierbaren Antikörper auf) (214, 248, 358) und iii) eingeschränkte Spezifität.(248, 359) In einer deutschen Untersuchung unterschiedlicher Labore, fanden sich unter Verwendung eines polyvalenten Enzym-linked Immunoabsorbant Essay 3,7 bis 18 Prozent falsch negative und 0,4 bis 88,2 Prozent falsch positive Ergebnisse.(357) Neue Testverfahren, könnten die Sensitivität und Spezifität verbessern.(360)

Hinzu kommt noch die Problematik, dass genesene Personen oder Menschen die eine der häufigen asymptomatischen Infektionen durchlaufen haben, ebenso hohe Antikörpertiter gegenüber Borrelien aufweisen können.(215, 228, 232) In anderen Worten – Seropositivität (gegenüber Borrelien-Antikörpern) alleine ist für Die Diagnose einer Borrelien-Erkrankung nicht ausreichend.(361) Ohne die typische klinische Symptomatik, ist eine Unterscheidung zwischen abgelaufener oder aktiver Infektion, somit nicht zu treffen.(215)

Obwohl bereits in der Vergangenheit klare Richtlinien und Empfehlungen zur klinischen Diagnose einer Borreliose für Europa publiziert wurden, kommt es entgegen dieser Guidelines, weiterhin häufig zur serologischen Bestimmung von spezifischen Antikörpern gegenüber Borrelien Spezies, in unterschiedlichen klinischen Situationen, wo eine solche nicht empfohlen wird.(213, 357, 362) In einer Studie aus den USA belegen Ramsey AH, et al., das lediglich 20 Prozent der durchgeführten Borrelienserologien indiziert waren und zahlreiche Testungen auf Druck von Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden.(363)

Da hohe Titer von Borrelien-Antikörpern auch Jahre nach einer antibiotisch behandelten Erkrankung persistieren können, wird ein serologisches Follow-up nicht empfohlen.(361, 364, 365)

Die Bestimmung einer Borrelienserologie ist somit zum jetzigen Zeitpunkt ohne typische klinische Befunde, oder zumindest eines profunden Verdachtes (zum Beispiel über Anamneseerhebung), nicht sinnvoll.

### 10.1.3 Problematik für Rheumatologinnen und Rheumatologen

Aufgrund der Limitationen der serologischen Antikörpertestes, sowie der vielfältigen klinischen Symptomatik und hier insbesondere des PDLs, sind bei unreflektierter Testung nicht notwendige Zuweisungen an Rheumatologinnen und Rheumatologen, aber auch nicht zielführende, potentiell mit Nebenwirkungen behaftet Antibiotikatherapien, möglich.

#### 10.1.4 Bewertung der Empfehlung anhand rezenter Literatur

Die Bewertung der Empfehlung anhand rezenter Literatur erscheint in diesem Kontext als notwendig, da die zitierten Publikationen, welche sowohl den Empfehlungen der Schweiz und Deutschland zugrundeliegen, möglicherweise nicht mehr aktuell sind. Untersucht wird im Weiteren lediglich die Literatur, welche sich auf die für Rheumatologinnen und Rheumatologen relevante muskulo-skelettalen Manifestationen und Labordiagnostik einer Borrelieninfektion bezieht. Die Literaturrecherche wird auf den Zeitraum der Jahre 2018 bis 2021 und „PubMed“ begrenzt.

Unter Verwendung der Suchbegriffe „lyme“, „borrelia“ und „borreliosis“, verknüpft mit „or“, fanden sich 1453 Publikationen. Unter Verwendung der Filter „Humans“, „Meta-Analyses“, „Review“ und „Systematic Review“ erfolgte eine weitere Einschränkung des Suchergebnisses, sodass final 92 Artikel auf ihre Relevanz für die Arbeit untersucht und gegebenenfalls, untenstehend, zitiert werden.

Sowohl in den USA als auch in Frankreich wurden in diesem Zeitraum Guidelines zur Diagnose und Therapie der Borreliose publiziert.(350, 361, 366)

- Anamnese und klinisches Bild

Die Anamnese und das klinische Bild steht auch in den rezenten Publikation im Zentrum der Diagnosestellung.(216, 350, 366, 367) Bei seltenen oder atypischen Symptomen, sollten primär Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.(366)

- Laboruntersuchungen

In den gemeinsam von Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology verfassten Guidelines wird die Prävention, Diagnostik und Therapie von unterschiedlichen Manifestationen einer Borrelien-Erkrankung vorgegeben.

Klar abgelehnt wird jedweder Testung asymptomatischer Patientinnen und Patienten („strong recommendation, moderate-quality evidence“).(350)

Bei klassischem Erythema chronicum migrans, wird einer klinischen Diagnose gegenüber einer Laboruntersuchung klar der Vorzug gegeben. („strong recommendation, moderate-quality evidence“).(350) Bei nicht typischer Klinik, wird eine Untersuchung auf Borrelien-Antikörper im Serum in der Akutphase der Erkrankung und sofern diese einen negativen Befunde ergibt, ein zweites Mal auch in der Rekonvaleszenzphase empfohlen. Den Borrelien-Antikörper Testungen wird

auch hier der Vorzug gegenüber einem direkten Erregernachweis mittels PCR oder Kultur eingeräumt („strong recommendation, low-quality evidence“).(350)

Bei suspizierter Lyme Arthritis eine Testung auf Borrelien-Antikörper im Serum, gegenüber einer PCR- Untersuchung, oder dem kulturellen Nachweis des Erregers im synovialen Gewebe oder Gelenksflüssigkeit der Vorzug eingeräumt.(350) In Patientinnen und Patienten mit positiver Borrelienserologie, bei welchen eine Infektion vermutet wird und zur weiteren Therapieentscheidung ein weiterer diagnostischer Nachweis angestrebt wird, sollte besser eine PCR- Untersuchung auf Borrelien- DNA aus synovialen Gewebe oder Gelenksflüssigkeit eher als eine Kultur durchgeführt werden.(350) Diese Empfehlungen erhielten von den Autoren, bei Evidenz moderater Qualität, jedoch den Stellenwert einer starken Empfehlung („strong recommendation, moderate-quality evidence“).(350)

Auch die seitens der französischen wissenschaftlichen Gesellschaft publizierten Guidelines, sprechen sich klar gegen eine unreflektierte serologische Testung auf Borrelien-Antikörper aus.(366) Hervorgehoben wird die fehlende Notwendigkeit zur serologischen Testung insbesondere beim Erythema chronicum migrans und im Follow-up.(361) Auch bei Verdacht auf eine mit Borrelien assoziierte Arthritis, wird eine serologische Untersuchung erst nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen empfohlen.(366)

In einem Review Artikel von John TM und Taege AJ, wird die Untersuchung auf Borrelien- Antikörper im Serum als der diagnostische Goldstandard ausgewiesen und ebenso ein Zweistufiges Testverfahren empfohlen.(368) Klar herausgearbeitet werden jedoch auch hier die Limitationen wie falsch positive Tests bei polyklonalen Gammopathien und SLE, Kreuzreaktionen bei anderen Infektionen mit Spirochäten, eingeschränkte Sensitivität (insbesondere in den Frühstadien einer Infektion) und bei Persistenz der Borrelien-Antikörper nach durchgemachter oder asymptomatischer Infektion.(368) Klar sprechen sich die Autoren gegen eine serologische Testung bei Personen mit unspezifischen Symptomen (Kopfschmerz, Fatigue, Myalgien, Arthralgien) ohne objektivierbare Zeichen einer Borreliose, einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (Personen die in keinem Endemiegebiet leben, kein Hinweis für Zeckenbiss) für eine Borrelien assoziierte Erkrankung, Symptomen die innerhalb einer Woche nach einem Zeckenbiss auftreten, und eine Testung nach therapierter Lyme Erkrankung, aus.(368)

In einem weiteren Übersichtsartikel von Dessau RB, et al., wird zur Diagnose einer Borrelien assoziierten Erkrankung ein komplettes diagnostisches Workup, inklusive medizinischer Historie, objektiven klinischen Zeichen, Exposition gegenüber Zecken bzw. Zeckenbiss, und der Ausschluss anderer Erkrankungen, klar empfohlen.(352) Die Autoren sprechen sich gegen eine alleinige serologische Testung aus. Im Weiteren wird konkordant zu bereits zitierter Literatur empfohlen, auf eine serologische Testung bei Erythema chronicum migrans zu verzichten.(352) Andere Manifestationen sollten jedoch durch Antikörperbestimmung, abgesichert werden.(352)

Die hier zitierten Arbeiten werden durch zahlreiche vorangegangene Publikationen abgesichert.

#### 10.1.5 Fazit

Die Bestimmung einer Borrelienserologie ist somit zum jetzigen Zeitpunkt, ohne typische klinische Befunde, oder zumindest eines profunden Verdachtes, bzw. auch als diagnostisches follow-up nicht sinnvoll.(350, 352, 361, 368)

#### 10.2 Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel RF positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen

Diese Empfehlung wurde von 85,71 Prozent befragten österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen als wesentlich erachtet. Sie ist auch in den choosing wisely Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie enthalten und wurde mit Evidenzen aus Studien und publizierten Guidelines abgesichert.(276-278)

##### 10.2.1 Relevanz dieser Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Entgegen internationaler Empfehlungen werden Rheumafaktoren und Antinukleäre-Antikörper, von Ärztinnen und Ärzten unterschiedlicher Fachdisziplinen, weiterhin bei unspezifischen Symptomen (Cephalaea bis Arthralgie) bestimmt. Insbesondere der IgM RF wird inflationär verwendet, da viele Laboratorien diesen, mit unspezifischen Markern der Inflammation, wie CRP und BSG, en-block mitbestimmen. Diese Praxis, führt bei fehlender Vortestwahrscheinlichkeit, zu zahlreichen falsch positiven Befunden und darüber hinaus zur Zuweisung an Rheumatologinnen und Rheumatologen.(369-371) In Untersuchungen konnte für die Bestimmung der ANA gezeigt werden, dass diese in bis zu 75 Prozent nicht von Rheumatologen, sondern meist in der Primärversorgung angefordert werden. Positive Testergebnisse für ANA

sind in diesen Studien für bis zu 80 Prozent der Zuweisungen an Rheumatologinnen und Rheumatologen verantwortlich.(284, 372)

In Subgruppen von Patientinnen und Patienten kann die Bestimmung von Rheumafaktoren durch Fachexpertinnen und Experten auch ohne den Nachweis einer aktuellen Arthritis, durchaus zielführend sein. Als Beispiel sei hier eine spezielle Form der Arthralgie, die sogenannte inflammatorische Arthralgie oder clinically suspect arthralgia, angeführt. Diese wird durch symmetrische Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hände und Füße charakterisiert und wird von einer positiven Familienanamnese sowie einer typischen Morgensteifheit begleitet.(373, 374)

Insgesamt zeigt sich im klinischen Alltag, aber auch in Studien, eine schlechte Korrelation von Zuweisungsdiagnose aus der Primärversorgung und finaler Diagnose durch eine Rheumatologin oder einen Rheumatologen.(375) Dies illustriert die Notwendigkeit Diagnose und Therapie, aber auch die Bestimmung spezifischer Laborparameter, in die Hände von Spezialistinnen und Spezialisten mit entsprechender Ausbildung, zu legen.

#### 10.2.2 Limitationen in der Bestimmung von Rheumafaktoren und Antinukleären-Antikörpern

- Klassische Rheumafaktoren

Bei RF handelt es sich um Autoantikörper, welche gegen das Fc-Fragment des körpereigenen IgG gerichtet sind. In der täglichen klinischen Routine werden RF vom IgM und seltener vom IgA Typ, aus dem Serum, bestimmt. Positive RF finden sich aber auch in 1 bis 2 Prozent der gesamten, 5 Prozent der gesunden 50-jährigen und 10 bis 25 Prozent der gesunden 70-jährigen Bevölkerung.(376) Die klassischen RF können in einzelnen Patientinnen und Patienten bereits Jahre vor dem Auftreten einer Arthritis, im speziellen einer RA, positiv sein.(377) Im Verlauf einer diagnostizierten RA, sind hohe Titer von RF, auch mit einer höheren Krankheitsaktivität und schlechteren Prognose, im Sinne einer gesteigerten Morbidität und erhöhten Mortalität, verknüpft.(378, 379)

Wenn die Bestimmung von RF ohne Arthritis durch entsprechend ausgebildete Spezialistinnen und Spezialisten auch unter gewissen Voraussetzungen (zum Beispiel einer inflammatorische Arthralgie) gerechtfertigt sein kann, ist ihr Nachweis ohne die entsprechende Vortestwahrscheinlichkeit, aus mehreren Gründen, nicht zielführend.(371) Folgende Limitationen bedürfen der Beachtung:

- Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität in der Diagnostik einer RA ist für unterschiedliche Subtypen des RF different und wird für IgG, IgA und IgM RF respektive mit 72 Prozent, 44 Prozent und 69 Prozent angegeben.(380) Der in der Routine häufig verwendete Latex Fixation Test zeigt eine Sensitivität von 66 Prozent.(380)

Diese eingeschränkte Sensitivität kann ohne Beachtung der typischen Klinik dazu führen, dass Patientinnen und Patienten, keine korrekte oder eine zumindest verspätete Diagnose erhalten.

Die Spezifität in der Diagnostik der RA ist für unterschiedliche Subtypen des RF different und wird für IgG, IgA und IgM RF respektive mit 52 Prozent, 84 Prozent und 86 Prozent angegeben.(380) Der in der Routine häufig verwendete Latex Fixation Test zeigt eine Spezifität von 91 Prozent.(380)

RF sind bei zahlreichen inflammatorischen Zuständen und damit auch bei unterschiedlichen rheumatologischen, aber auch nicht rheumatologischen Erkrankungen nachweisbar. Wesentliche Morbiditäten werden in Tabelle 5 angeführt.

<b>Tabelle 5: Beispiele für Krankheiten mit möglicher RF Positivität</b>	
rheumatologische	Rheumatoide Arthritis, Morbus Sjögren, Lupus erythematodes, Mixed Connective Tissue Disease, systemische Vaskulitiden
nicht rheumatologische	Mixed Cryoglobulinemia Typ II, Cirrhosis hepatis, Primär Billiäre Cholangitis, Malignome
Infektionen	Bakterielle Endokarditis, Syphilis, Tuberkulose, Hepatitis (A, B, C), Herpes Viren, HIV, Masern, Parvo Viren, Chagas, Malaria
Modifiziert nach Ingegnoli F, et al.(381)	

Auch ein Anstieg in höherem Lebensalter, ohne Krankheitswert wurde beschrieben. Insbesondere letzteres Phänomen kann im Kontext mit der zunehmenden Wahrscheinlichkeit anderer Krankheitsbilder, exemplarisch seien hier die Arthrose und die Chondrokalzinose angeführt, zu einer falschen Diagnose und damit auch zu einer nicht indizierten DMARD- Therapie führen.(382, 383)

#### - Standardisierung

Ein weiteres Problem in der Interpretation, wird durch die fehlende Vergleichbarkeit unterschiedlicher Testsysteme und durch differente cut-off Werte unterschiedlicher Labore, verursacht.(384)

- Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene – ACPA

Im Vergleich zu klassischen RF zeichnen sich ACPA durch bessere Sensitivität und eine deutlich bessere Spezifität aus. Sie sind im Serum von Patientinnen und Patienten mit einer RA, bis zu 14 Jahre vor den ersten klinischen Manifestationen, nachweisbar.(377) ACPA Positivität korreliert, von allen untersuchten Antikörpern, am stärksten mit der Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Arthritis.(385) Zusätzlich sind ACPA prognostisch bedeutsam, da bei Positivität meist ein aggressiverer Verlauf der RA als bei Negativität zu erwarten ist.(386, 387) In der klinischen Routine kommen heute vorallem Assays gegen citrullinierte Peptide, welche mittels Disulfidbrücke zyklisiert wurden, zur Anwendung.

#### - Sensitivität und Spezifität

ACPA zeigen eine Sensitivität von 55 bis 72 Prozent und eine Spezifität von 92 bis 99 Prozent.(386) Wenn auch die Sensitivität im Vergleich zu klassischen RF deutlich besser ist, würde die Ausrichtung der Diagnose und Therapie alleine auf den ACPA Status bezogen zu eklatanten Fehlern führen. Da die Sensitivität eingeschränkt ist, bestünde das Risiko einer falschen oder zumindest verspäteten Diagnose, wenn nicht auf klassische klinische Parameter Rücksicht genommen werden würde. Da ACPA der RA um ein Jahrzehnt vorausgehen können, in der gesunden Normalbevölkerung auftreten und auch bei anderen Krankheitsbildern vorliegen, würde eine Behandlung von Patientinnen und Patienten ohne Einbezug klinischer und / oder bildgebender Verfahren, jedenfalls zu Über- oder Fehltherapie führen.

Da für die Diagnose der RA, aber auch nahezu aller anderen rheumatologischen Erkrankungen, kein Goldstandard existiert, hat die Ausbildung und Erfahrung, der Ärztinnen und Ärzte für eine korrekte Diagnose einen sehr hohen Stellenwert.(30, 91)

#### - Standardisierung

Ein Problem in der Interpretation, konkordant zu klassischen RF, wird durch die fehlende Vergleichbarkeit unterschiedlicher Testsysteme und durch differente cut-off Werte unterschiedlicher Labore, verursacht.(384)

Die Verwendung von ACPA als Screening-Test in einer Population mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit ist nicht zielführend und führt über viele falsch positive

Ergebnisse, zu Fehldiagnosen, potentiell zu Übertherapie und zu gesteigerten Kosten für das Gesundheitssystem.(388)

- Antinukleäre-Antikörper – ANA

ANA sind ein typischer Befund bei systemischen Autoimmunerkrankungen und sind bei klinisch fundiertem Verdacht auf eine Kollagenose diagnostisch und prognostisch bedeutsam. In der klinischen Praxis, werden ANA jedoch häufig bei unspezifischen Symptomen bestimmt.(389) Dies bedingt die Gefahr von Fehleinschätzungen, mit weitreichenden Folgen für die betroffenen Patientinnen und Patienten. Ohne typische klinische Parameter führt ein positiver ANA häufig zur Fehldiagnose, exemplarisch sei hier de SLE genannt, und konsekutiv auch zu potenziell schädigenden Therapien.(389) Narein S, et al. belegen in einer Studie, dass ein positiver ANA in der Primärversorgung, eine Hauptursache für die fälschliche Diagnose einer Autoimmunerkrankung darstellt.(389) Auch wiederholte ANA-Bestimmungen bei initial negativen Individuen ist nicht zielführend und verursacht unnötige Kosten. Als Referenzmethode zum Screening auf ANA gilt der indirekte Immunofluoreszenztest auf großkernigen Epitheliumzellen Typ 2.(390) Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung, korreliert im Wesentlichen mit der im Immunofluoreszenztest festgestellten Titerhöhe. Niedrige ANA Titer von 1 zu 40, 1 zu 80, 1 zu 160 und 1 zu 320 finden sich respektive 35 Prozent, 13 Prozent, 5 Prozent und 3 Prozent auch bei gesunden Erwachsenen.(391) In differenten Kohorten gesunder Individuen, divergiert die Prävalenz von ANA in Abhängigkeit von (geographischer) Region, Rasse aber auch sozioökonomischen Status.(286, 392) Auch konnte die Zunahme der Prävalenz von ANA in einer Population, in den letzten Jahren gezeigt werden. Nachgewiesen wurde ein Anstieg von 11 Prozent im Zeitintervall 1988 bis 1991 auf 15,9 Prozent in den Jahren 2011 bis 2012.(393)

Bei Positivität im Immunofluoreszenztest, können über weitere Untersuchungen auch spezifische Autoantikörper (ENA) bestimmt werden. Somit kann gesagt werden, dass je niedriger der der ANA Titer ohne das Vorhandensein einer typischen Klinik oder von Reaktivität gegenüber spezifischen Autoantigenen ist, desto bedeutungsloser ist er.

- Sensitivität

Die Sensitivität eines positiven ANA hängt sehr stark von der suspizierten Erkrankung ab. Sie beträgt zum Beispiel beim SLE 95 Prozent, beim Morbus Sjögren

50 bis 95 Prozent, bei der Sklerodermie 85 bis 95 Prozent bei der Dermatomyositis 63 bis 78 Prozent bei der RA 20 bis 70 Prozent und der Juvenilen chronischen Polyarthritits (ohne Uveitis) 15 bis 40 Prozent.(394)

- Spezifität

Die Spezifität einer Untersuchung auf ANA hängt im Wesentlichen von der Titerhöhe ab die als cut-off Wert verwendet wird. Da ANA Testungen von Ärztinnen und Ärzten unterschiedlichster Fachdisziplinen angefordert werden, ist die Rate der klinisch unerwartet positiven Ergebnisse mittlerweile ident mit den klinisch korrelierbaren, tatsächlich positiven Resultaten.(389, 395, 396) Die Spezifität der Ergebnisse hängt somit insbesondere von der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit und den Verwendeten Testverfahren, sowie auch der Bestimmung von ENA ab.(389, 396, 397)

Wesentlich ist auch die Erkenntnis, dass zahlreiche nicht rheumatologische Krankheitsbilder, wie zum Beispiel Infektionen und Malignomen, aber auch die Verabreichung von Medikamenten, mit positiven ANA-Testergebnissen einhergehen können.(398-401)

- Standardisierung

In den letzten Jahren gab es große Anstrengungen, die Bestimmung der ANA Testung zu standardisieren, sodass 2015 ein entsprechender Konsensus auch publiziert werden konnte.(390) In der täglichen klinische Routine zeigt sich jedoch, dass unterschiedliche Labore noch immer unterschiedliche Testverfahren und cut-off Werte verwenden, was die Vergleichbarkeit und Diagnose erschwert. Aber auch bei Verwendung von vergleichbaren Verfahren existiert bezüglich der Interpretation von Titerhöhe, oder simpler von positiv und negativen Testergebnissen eine deutliche intra- und inter Observervariabilität.(402)

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass RF, ACPA und insbesondere ANA nur bestimmt werden sollten, um eine klinisch diagnostizierte oder von Expertinnen und Experten suspektierte rheumatologische oder immunologische Erkrankung weiter abzusichern. Eine Bestimmung dieser Laborparameter ohne ausreichende Vortestwahrscheinlichkeit ist nicht zielführend und erhöht das Risiko für Patientinnen und Patienten, weiteren potentiell schädigenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zugeführt zu werden.(403, 404)

### 10.2.3 Probleme für Rheumatologinnen und Rheumatologen

Wie obenstehend ausgeführt, erfolgen zahlreiche Zuweisungen an rheumatologische Praxen und Ambulanzen aufgrund positiver Testergebnisse für RF, ACPA und ANA, welche in der Primärversorgung, ohne ausreichende Vortestwahrscheinlichkeit, bestimmt wurden. Weiter kompliziert wird die Problematik, dass Patientinnen und Patienten bereits vor rheumatologischen Konsultationen, aufgrund von Laborparametern fertige Diagnosen, wie die einer RA oder gar eines SLE erhalten haben, oder diese nach einer Suche im Internet selbst gestellt haben. Im täglichen klinischen Alltag gestaltet es sich schwierig, falsche Diagnosen abzuändern. Dies erfordert neben viel Zeit für die Aufklärung der Betroffenen, aber auch ein erhebliches Maß an neuen Untersuchungen. Das größte Problem stellen jedoch Patientinnen und Patienten dar, welche bereits in der Primärversorgung eine Therapie aufgrund der fälschlich angenommenen rheumatologischen Grunderkrankung erhalten haben. Neben den potentiellen Risiken der Betroffenen, durch nicht indizierte Behandlung mit zum Beispiel Glukokortikoiden, wird durch die Verschleierung von Symptomen auch eine korrekte Diagnose erschwert.(372, 389)

### 10.2.4 Bewertung der Empfehlung anhand rezenter Literatur

Die Bewertung der Empfehlung anhand rezenter Literatur erscheint in diesem Kontext als notwendig, da die zitierten Publikationen, welche den Empfehlungen Deutschlands zugrundeliegen, möglicherweise nicht mehr aktuell sind.

Eine PubMed Suche, unter der Verwendung des Begriffes „overtreatment“, erbrachte keine für das Fachgebiet der Rheumatologie relevanten Studien. Es fanden sich jedoch zwei interessante Artikel die sich diesem Thema widmeten.(405, 406)

Landewé RBM postuliert in seinem Standpunkt eine erhebliche Zahl von Patientinnen und Patienten mit einer Übertherapie.(405) Er führt dies auf Paradigma, wie möglichst frühe Diagnosestellung und intensivierete Therapie, erreichen von Remission als ultimatives Ziel, zur Vermeidung von Schäden zurück.(405) Weiters wird angeführt, dass eine auf unverlässlichen prognostischen Markern basierende Diagnose und Therapie, unweigerlich zur Überdiagnose und Übertherapie führt.(405) Aus der Sicht von Landewé RBM, aber durch Publikationen unterstützt, haben bildgebende Verfahren und Biomarker, oft nur einen geringen Stellenwert für Patientinnen und Patienten.(405, 407) Auch das rigide Festhalten an publizierten Guidelines, kann für individuelle Fälle nachteilig sein.(405) Als problematisch werden

frühzeitige Therapien adressiert, deren langfristiger Nutzen nicht durch adäquate Studien abgesichert ist.(405)

van der Hel-van Mil A zeigt auf, dass gegenwärtig keine Evidenz für die Therapie der clinically suspect arthralgia mit positiven Autoantikörpern existiert, weist jedoch auf laufende Studien hin, welche auf dieses Thema fokussieren.(406, 408) Studien, welche die frühzeitige Therapie einer undifferenzierten Arthritis untersuchten, zeigten keinen statistisch signifikanten Benefit, was jedoch auch auf eine nicht optimale Auswahl der teilnehmenden Probandinnen und Probanden zurückgeführt werden könnte.(406) Zurecht wirft van der Hel-van Mil A die Frage auf, unter Anlehnung gängiger Vorgangsweisen in der Onkologie oder Hypertensiologie, bis zu welchem Grad eine Übertherapie auch in der Rheumatologie gerechtfertigt sein könnte.(406) Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass der Nachweis von Autoantikörpern, mit dem späteren Auftreten einer Autoimmunerkrankung korreliert.(409-413) Ob jedoch durch frühzeitige Bestimmung dieser Parameter auch die Prognose von potentiellen Patientinnen und Patienten optimiert werden kann, ist aktuell nicht ausreichend untersucht.

Fakt bleibt jedoch, anhand der in vorangegangenen Punkten zitierten Literatur, aber auch unter Einbezug gängiger Leitlinien, dass die Diagnose und Behandlung rheumatologischer Erkrankungen, in die Hand von entsprechend ausgebildeten Expertinnen und Experten gehört.(30, 81, 414) Dies kann das Risiko einer Übertherapie aufgrund nicht ausreichend spezifischer Laborparameter verringern.

#### 10.2.5 Fazit

Wenn auch die Evidenzen zur Übertherapie in der Rheumatologie weitgehend fehlen, so zeigt der gängige klinische Alltag jedoch ihre Existenz auf. Neben vermehrten Zuweisungen zu rheumatologischen Abklärungen, führt die Bestimmung von Laborparametern, wie RF, ACPA und ANA, auch zu einem erhöhten Risiko für nicht indizierte Therapien.

#### 10.3 Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patientinnen und Patienten ohne spezifische klinische Zeichen einer Spondylarthritis

Diese Empfehlung wurde von 78,57 Prozent der befragten österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen als wesentlich erachtet. Sie ist auch in den choosing wisely Empfehlungen der Kanadischen und Portugiesischen Gesellschaft für Rheumatologie enthalten und wurde mit Evidenzen aus Studien und publizierten Guidelines abgesichert.(123, 304-306)

### 10.3.1 Relevanz der Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Eine genetische Prädisposition ist für die Entwicklung einer SpA von großer Bedeutung. Aktuell ist HLA-B27 Positivität der stärkste, insbesondere mit einer axialen SpA, assoziierte genetische Risikofaktor.(130) Die Prävalenz von SpA in der Bevölkerung ist mit der Prävalenz von HLA-B27 assoziiert. In Europa liegt die HLA-B27 Positivität bei etwa 8 bis 9 Prozent der Bevölkerung, jene der SpA bei maximal 1,4 Prozent.(415) Bei Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter SpA ist eine HLA-B27 Positivität mit einem früheren Beginn der Symptomatik, einer schlechteren Prognose, aber auch bestimmten Manifestationen der Erkrankung, wie zum Beispiel einer Uveitis, Sacroileitis, oder einer Arthritis des Hüftgelenks verknüpft.(416-418) Die Präsenz von HLA-B27 ist für die Klassifikation der SpA und somit für klinische Studien von großer Bedeutung. Erwähnt seien hier die ASAS- Klassifikationskriterien für die axiale SpA, bei welchen im klinischen Arm die Bestimmung von HLA-B27 obligatorisch ist.(123) Auch für die Diagnose, für welche klinisch tätige Rheumatologinnen und Rheumatologen, Anamnese, klinische Parameter, bildgebende Verfahren und Laborparameter kombinieren, ist HLA-B27 ein höchst relevanter Parameter.(130)

Als wesentliches Problem erscheint jedoch weiterhin die verspätete Diagnose (sieben bis 10 Jahre) einer axialen SpA. Zurückzuführen ist dies insbesondere auf das Fehlen eines diagnostischen Goldstandards. Als weitere limitierende Faktoren sind das intermittierende Auftreten der typischen Symptome, das Fehlen typischer radiologischer Zeichen in der Frühphase der Erkrankung (in nativ Röntgen des Axialskelettes), die Häufigkeit des chronischen Rückenschmerzes in der Gesamtbevölkerung, das Fehlen ausreichend sensitiver und spezifischer Biomarker, sowie ungenügendes Wissen in den Primärversorgungsstrukturen.(419)

### 10.3.2 Limitationen der Bestimmung von HLA-B27

Unter Annahme einer Prävalenz von acht Prozent in der Bevölkerung finden sich in Österreich 712085 Personen die HLA-B27 positiv sind. Eine isolierte HLA-B27 Positivität, ist für die Diagnose einer SpA auch bei Personen mit chronischen Rückenschmerzen nicht ausreichend.

#### - Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität von HLA-B27, zur korrekten Diagnose einer nicht radiographischen axialen SpA, bei Patientinnen und Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen,

wird mit 81 Prozent angegeben.(420) Zur Spezifität einer isolierten HLA-B27 Positivität findet sich in der rezenten Literatur keine allgemein gültige Angabe, wenn auch abhängig von der untersuchten Population eine Spezifität von bis zu 90 Prozent möglich erscheint.(115, 421) HLA-B27 Positivität wird meist im Kontext mit anamnestischen, klinischen und Ergebnissen bildgebender Verfahren betrachtet und wurde diesbezüglich im vergangenen Jahrzehnten in das Konzept der likelihood ratio eingebettet.(115, 305)

### 10.3.3 Probleme für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Der chronische Rückenschmerz ist eine der häufigsten Ursachen für Patientinnen und Patienten, medizinische Hilfe zu suchen. Bis zu 19,3 Prozent der Bevölkerung präsentieren sich mit dieser Symptomatik.(107) Die hohe Zahl von Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen hat zu einer massiven Kostensteigerung für weiter Abklärung, aber auch medikamentöse Therapien geführt.(422) Für rheumatologische Ambulanzen, aber auch Ordinationen, stellt die Zuweisung von Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Eine Zuweisung zur rheumatologischen Abklärung ohne eine entsprechende Vorselektion der Betroffenen erscheint nicht zielführend. In Anbetracht der Prävalenz des HLA-B27 in der europäischen Population, sowie der hohen Zahl derer, die unter chronischen Rückenschmerzen leiden, ist die solitäre Bestimmung von HLA-B27 alleine für eine adäquate Differentialdiagnostik vor einer Zuweisung an Rheumatologinnen und Rheumatologen nicht geeignet. Da die Awareness für das Krankheitsbild der SpAs sowohl in der Bevölkerung als auch bei Ärztinnen und Ärzten in den letzten Jahren, deutlich zugenommen hat, ist in der täglichen rheumatologischen Praxis jedoch zu beobachten, dass es zunehmend häufiger zur Bestimmung von HLA- B27 bei unspezifischen Rückenschmerz, ohne weitere Differentialdiagnostik, kommt. Dies geht mit einer gesteigerten Nachfrage nach rheumatologischer Abklärung einher und führt zu einer unnötigen Belastung der in Österreich, ohnehin in zu geringem Umfang vorhandenen rheumatologischen Kapazitäten. Zur Optimierung sollte HLA-B27 nur nach Ausschluss von Differentialdiagnosen bestimmt werden. Wesentlich wäre in diesem Zusammenhang die Einschränkung der HAL-B27 Bestimmung auf Patientinnen und Patienten mit einem entzündlichen Rückenschmerz, der als Schlüsselsymptom der axialen SpA anzusehen ist.(107)

#### 10.3.4 Bewertung der Empfehlung anhand relevanter Literatur

Diese Empfehlung wurde bereits von der kanadischen als auch portugiesischen Gesellschaft für Rheumatologie als wesentlich angesehen. Da die zitierten Referenzen dieser Empfehlungen aus den Jahren bis 2010 entstammen, erscheint auch hier eine Bewertung anhand rezenter Literatur notwendig.

Unter Verwendung der Suchbegriffe „HLA-B27“, „spondylarthritis“ und „spondylarthropathia“, verknüpft mit „and“, beschränkt auf die Jahre 2018 bis 2021, fanden sich 261 Publikationen. Unter Verwendung der Filter „Humans“, „Meta-Analyses“, „Review“ und „Systematic Review“ erfolgte eine weitere Einschränkung des Suchergebnisses, sodass final 57 Artikel auf ihre Relevanz für die Arbeit untersucht und gegebenenfalls, untenstehend, zitiert werden.

Die brasilianische Gesellschaft für Rheumatologie publizierte 2020 Empfehlungen für die Diagnose und das Management von Spondylarthropathien. Hier wurde auch auf die Wertigkeit von HLA-B27 eingegangen. Die Bestimmung wird bei klinisch suspizierter SpA zur Stratifizierung der Prognose empfohlen.(423)

Braun J, et al. publizierten 2019 einen interessanten Artikel zur Identifikation von Patienten mit SpA in der Primärversorgung. Auch hier wird die besondere Bedeutung des klinischen Parameters – entzündlicher Rückenschmerz – besonders hervorgehoben, während HLA-B27 nur eine unterstützende Bedeutung zugemessen wird.(424)

In einem Review Artikel empfehlen Danve A und Deodhar A die Zuweisung zur rheumatologischen Abklärung bei Vorliegen chronischer Rückenschmerzen und zumindest einem klassischen Charakteristikum einer SpA wie zum Beispiel HLA-B27 oder Sacroileitis im MRT.(425)

Drei weitere Publikationen, welche nicht die oben angeführten Suchkriterien erfüllen, müssen aufgrund ihrer Relevanz für die Bewertung, zusätzlich zitiert werden.

Komsalova LY und Kollegen publizierten 2020 eine wertvolle Studie zu den prädiktiven Werten des entzündlichen Rückenschmerzes, von HLA-B27 Positivität und MRT in der Diagnose von SpA. Sie identifizierten den entzündlichen Rückenschmerz als wesentlichen Parameter zur frühen Diagnose einer SpA und empfehlen diesen dann unter zur Hilfenahme weitere klassischer SpA Parameter weiter abzuklären.(421)

Poddubnyy D, publizierte 2020 einen Artikel, in welchem der Unterschied von Klassifikationskriterien und Diagnosekriterien bei SpA dargelegt wird.(115) Der

Beginn des diagnostischen Weges beginnt mit der Verdachtsdiagnose einer SpA aufgrund bestimmter Symptome mit entsprechender Vortestwahrscheinlichkeit, wie dem entzündlichen Rückenschmerz. Danach erfolgt der Ausschluss von Differentialdiagnosen. Schließlich werden weitere Tests, wie zum Beispiel HLA-B27 und bildgebende Verfahren hinzugenommen. Nach abwägen positiver und negativer Ergebnisse erfolgt die Etablierung der Diagnose SpA mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit. Angemerkt wird, dass die abschließende Meinung der Rheumatologin bzw. des Rheumatologen als der diagnostische Goldstandard anzusehen ist.(115)

Bereits 2005 publizierten Rudwaleit M und Kollegen den Weg zur Diagnose im Sinne einer diagnostischen Pyramide.(132) Auch kann die Diagnose durch Multiplikation der unterschiedlichen likelihood ratios von relevanten Testverfahren (zum Beispiel HLA-B27, bildgebende Verfahren, klinische Befunde wie Daktylitis oder Enthesitis), bei Patientinnen und Patienten mit entzündlichem Rückenschmerz, final mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 90 Prozent gestellt werden.(132)

#### 10.3.5 Fazit

HLA-B27 ist als isolierter Screening-Parameter zur Zuweisung an eine rheumatologische Einrichtung ungeeignet, da die Prävalenz in der zentraleuropäischen Bevölkerung bei acht bis neun Prozent liegt, jene der SpA maximal bei 1,4 Prozent. Ohne die Verwendung weitere klinischer Zeichen, wäre die Zuweisung vieler „falsch positiver“ Patientinnen und Patienten zu erwarten. Die oben zitierten Literaturstellen unterstreichen den Wert der Empfehlung. Die Bestimmung von HLA-B27 in Situationen ohne entsprechende Vortestwahrscheinlichkeit ist nicht zielführend. HLA-B27 sollte nur bestimmt werden, wenn ein typischer entzündlicher Rückenschmerz, oder aber ein anderer klassischer klinischer Befund (zum Beispiel eine Daktylitis oder Uveitis anterior), welcher für eine SpA spricht, vorliegt. Eine Zuweisung zur rheumatologischen Abklärung, sollte erfolgen, wenn neben einem typisch entzündlichen Rückenschmerz, ein weiteres typisches Zeichen einer SpA, wie eine positive Bildgebung, eine Daktylitis oder HLA-B27 vorliegt.

#### 10.4 Keine Bestimmung von Antinukleären-Antikörpern als Screening-Test bei Patientinnen und Patienten ohne spezifische klinische Zeichen einer Kollagenose

Diese Empfehlung wurde von 78,57 Prozent der befragten österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen als wesentlich erachtet. Sie ist auch in den

choosing wisely Empfehlungen der Schweizerischen, Kanadischen und Portugiesischen Gesellschaft für Rheumatologie enthalten und wurde mit Evidenzen aus Studien und publizierten Guidelines abgesichert.(22, 256-258)

#### 10.4.1 Relevanz der Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Wie bereits unter 9.2.1 dargelegt, werden immunologische Parameter, hier ANA, entgegen internationaler Empfehlungen häufig ohne entsprechende klinische Symptome bestimmt. Eine ANA-Bestimmung wird mittlerweile von zahlreichen medizinischen Fachdisziplinen und auch in der Primärversorgung, immer häufiger durchgeführt. Dies führt ohne eine entsprechende Vortestwahrscheinlichkeit, immer wieder zu unerwartet positiven Befunden. Dieses Vorgehen kann nicht ohne objektive Diskussion abgelehnt werden, muss jedoch im klinischen Kontext betrachtet werden. Folgende Ausgangspunkte sollten als durchaus relevant bedacht werden: i) die ANA-Bestimmung erfolgt ohne klinische Zeichen einer Kollagenose oder Autoimmunerkrankung lediglich zum Ausschluss einer Solchen, bei Krankheitsbildern die selten mit Kollagenosen oder Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang stehen ii) die ANA-Bestimmung erfolgt bei typischen klinischen Zeichen einer Kollagenose oder Autoimmunerkrankung, zur Diagnosesicherung, Prognoseabschätzung und der Intention einer Therapie iii) die ANA-Bestimmung erfolgt bei unspezifischen Symptomen als Screening-Untersuchung.(403)

Beim ersten beschriebenen Ausgangspunkt ist eine ANA-Bestimmung meist nicht zielführend, da vermehrt falsch positive Befunde zu erwarten sind, welche im Extremfall zu nicht indizierten und potentiell schädigenden Therapien führen können. Beim zweiten Ausgangspunkt ist eine Bestimmung von ANA jedenfalls indiziert und auch durch Leitlinien abgesichert. Anzumerken ist, dass Verlaufskontrollen meist nicht zielführend sind, da weder das Therapieansprechen abgeschätzt werden kann, noch erneute Krankheitsschübe vorausgesagt werden können.

Am kontroversiellsten kann sicher der dritte genannte Ausgangspunkt – ANA als Screening-Untersuchung – diskutiert werden. Ein positiver Befund führt unter diesen Gesichtspunkten meist nicht zu einer unmittelbaren Diagnose und Therapie. Ein solcher Befund kann jedoch am Beginn einer weiteren Abklärung und nachfolgenden Observation der Betroffenen führen und dadurch zur Früherkennung einer Kollagenose oder Autoimmunerkrankung führen. Da nachgewiesen wurde, dass ANA der klinischen Manifestation einer Kollagenose um Jahre vorausgehen, könnte dieser

Ansatz über eine frühe Diagnose und Therapie, die Prognose der Betroffenen verbessern.(403, 413, 426) Klar abzuwägen gelte es bei diesem Ansatz, ob dem Gesundheitssystem, die hierfür notwendigen Ressourcen zur Verfügung stehen.

#### 10.4.2 Limitationen der Bestimmung von Antinukleären-Antikörpern

Die Limitationen der ANA-Bestimmung wurden bereits in den Punkten 9.2. besprochen. An dieser Stelle sei somit auf die genannten Punkte verwiesen.

Neben der Problematik von Sensitivität und Spezifität einer Testung auf ANA, sollte auch Aufmerksamkeit auf die Interpretation der Ergebnisse unterschiedlicher Testverfahren gerichtet werden. Insbesondere bei der Immunfluoreszenz kann das Muster der Reaktion – ANA-Pattern – bereits Rückschlüsse auf ANA-Subtypen geben.(390) Labore, welche diese Bestimmungen durchführen, sollten daher über ausreichend Expertise verfügen.

#### 10.4.3 Probleme für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Ohne Zweifel besteht ein Zusammenhang von ANA-Positivität und dem Auftreten von Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen, wie dem SLE, der Sklerodermie, des Morbus Sjögren, aber auch nicht rheumatologischen Krankheiten, wie zum Beispiel der Autoimmun-Hepatitis und der Hashimoto-Thyroiditis. Alle hier beispielhaft angeführten Erkrankungen, zeichnen sich durch die Möglichkeit eines schleichenden Beginns mit initial sehr unspezifischen Symptomen, wie Fieber, Fatigue, Arthralgien oder Myalgien, aus.

In der täglichen rheumatologischen Routinearbeit, finden sich daher zunehmend häufiger Patientinnen und Patienten, welche zur weiteren Abklärung eines positiven ANA-Befundes, zugewiesen werden. Die Masse dieser Zuweisung kommt aus den Primärversorgenden Strukturen, wo die ANA-Bestimmung meist im Rahmen unspezifischer Symptome erfolgt. Weitere Patientinnen und Patienten werden von anderen medizinischen Spezialdisziplinen, wie der Gastroenterologie, Neurologie und anderen zugewiesen. Hier erfolgte die initiale ANA-Bestimmung meist im Zusammenhang mit speziellen Krankheitsbildern, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, ischämischen Insulten oder neurodegenerativen Erkrankungen. Rheumatologinnen und Rheumatologen sind in diesem Kontext gefordert, da sie eine umfassende, zeitaufwendige Abklärung durchführen müssen. Bei beiden Zuweisungsmodalitäten, ist primär meist keine Diagnosestellung zu erwarten, da die Vortestwahrscheinlichkeit eines isoliert positiven ANA-Befundes, ohne spezifische

Symptome gering ist. Wie oben angeführt, könnte bei einzelnen Patientinnen und Patienten, bei weiterer Nachverfolgung über Monate bis Jahre, die Diagnose einer Autoimmunerkrankung bzw. einer Kollagenose erfolgen. Für eine umfassende Abklärung und Beobachtung aller potentiell ANA-positiven Patientinnen und Patienten fehlt es in Österreich an personellen Kapazitäten.(427) Trotz der Möglichkeit einer Früherkennung von Kollagenosen sollte einerseits in Anbetracht der fehlenden Personalressourcen andererseits auch aufgrund des fehlenden Nachweises einer Prognoseverbesserung, auf eine Bestimmung von ANA als Screening-Parameter verzichtet werden.

#### 10.4.4 Bewertung der Empfehlung anhand relevanter Literatur

Die Bewertung anhand rezenter Literatur erweist sich auch für diese Empfehlung als notwendig, da die zitierten Publikationen, welche den Empfehlungen der Schweiz, Kanadas, und Portugals zugrundeliegen, aus den Jahren 2000 bis 2013 stammen und daher möglicherweise nicht mehr aktuell sind.

Eine PubMed Suche, unter der Verwendung des Begriffes „ANA“, „antinuclear antibodies“ im Titel, erbrachte für die Jahre 2018 bis 2021 erbrachte 194 publizierte Artikel. Diese wurden auf ihre Relevanz bezüglich der zu etablierenden Empfehlung geprüft.

Olsen NJ und Karp DR befinden in einem interessanten Artikel „Finding lupus in the ANA haystack“, dass ein positiver ANA-Test zwar sehr sensitiv für einen SLE ist, aber aufgrund seiner hohen Prävalenz in der gesunden Bevölkerung, einen ungeeigneten Screening-Test darstellt.(428) Sie führen an, dass die Abklärung eines positiven ANA in manchen rheumatologischen Praxen 10 bis 15 Prozent der Zuweisungen ausmacht.(428) Wenn auch einige der ANA positiven Individuen im Verlauf eine Kollagenose entwickeln, so führen die Autoren an, existieren zur Zeit jedoch keine verlässlichen Labortests, die Risikopersonen sicher zu identifizieren.(428)

Grygiel-Górniak B und Kollegen publizierten 2018 eine Untersuchung mit dem Titel „Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases – diagnostic and clinical implications“.(429) Die Autoren gehen unter Einbezug anderer Studien, von einer ANA-Prävalenz von zumindest 2,5 Prozent in der Bevölkerung aus.(289) Sie weisen darauf hin, dass in der Regel ein positiver ANA-Test nicht zur Diagnose einer Kollagenose führt und auch die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Solchen, niedrig ist.(429) Explizit wird empfohlen, dass die Bestimmung von ANA,

nur im Rahmen typischer klinischer Symptome erfolgen sollte.(429) Einem isoliert positiven ANA-Wert, wird keine diagnostische Bedeutung zugemessen.(429)

Angeführt müssen an dieser Stelle auch die EULAR-Empfehlungen zum Management des SLE werden.(190) Hervorgehoben wird hier, dass die Diagnose eines SLE eine klinische ist und nach Ausschluss von Differentialdiagnosen erfolgt. Die alleinige Fokussierung auf serologische Parameter, wie zum Beispiel der ANA, wird abgelehnt.(190)

#### 10.4.5 Fazit

Unter Einbezug der zitierten Literatur, erscheint die Bestimmung von ANA im Sinne eines Screening-Tests nicht sinnvoll. Ein positiver Werte, welcher nicht im Kontext klinischer Symptome betrachtet wird, birgt neben dem Risiko einer Überdiagnose von Kollagenosen, auch das Risiko einer potentiellen Übertherapie. Zusätzlich führen positive ANA-Werte auch zu vermehrten Zuweisungen an rheumatologische Einrichtungen, binden dadurch Kapazitäten und führen zu Kosten.

#### 10.5 Bei allen Patientinnen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Impfkommision aufgefrischt werden

Diese Empfehlung wurde von 78,57 Prozent der befragten österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen als wesentlich erachtet. Sie ist auch in den choosing wisely Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie enthalten und wurde mit Evidenzen aus Studien und publizierten Guidelines abgesichert.(26, 97, 101)

#### 10.5.1 Relevanz der Empfehlung für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Wenn auch keine etablierte Impfung zu 100 Prozent vor der Erkrankung schützt, so ist eine massive Reduktion des Erkrankungsrisikos, oder aber zumindest schwerer Krankheitsverläufe gut belegt. Dies trifft sowohl auf altbekannte Krankheitserreger wie jene, die Kinderlähmung, Diphtherie, Masern, Mumps und Keuchhusten verursachen, als auch auf das aktuell höchst bedeutsame neuartige Coronavirus-19 zu. Durch erfolgreiche Impfprogramme konnten Erkrankungen wie die Pocken weltweit ausgerottet werden, während bei anderen Infektionserkrankungen das Erkrankungsrisiko um über 90 Prozent und die Mortalität um bis zu 99 Prozent reduziert werden konnte.(430, 431)

Patientinnen und Patienten, die unter Autoimmunerkrankungen leiden, haben ein höheres Risiko an Infektionen zu erkranken. Infektionen sind ein wesentlicher Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität von Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen.(26, 432) Die Höhe des Risikos wird sowohl durch die Natur der zugrundeliegenden Erkrankung, als auch durch die zum Einsatz gelangenden Therapien bedingt. Eine retrospektive Kohortenstudie in den USA konnte bei Patientinnen und Patienten mit einer RA, eine deutlich erhöhte Inzidenz an Influenzaerkrankungen gegenüber einer Kontrollgruppe, sowie eine 2,75-facherhöhte Komplikationsrate, nachweisen.(433) Die Prävention von Infektionen hat daher, für von rheumatologischen Erkrankungen betroffene Patientinnen und Patienten, einen sehr hohen Stellenwert. Unter den relevanten krankheitsverursachenden Mikroorganismen finden sich auch solche, für die gut etablierte und zugelassene Impfungen vorhanden sind. Zu nennen sind hier die Influenza, der Herpes zoster, die Virushepatitis, humanes Papillomavirus, Streptokokkus pneumoniae und nicht zuletzt auch COVID-19.(432, 434)

#### 10.5.2 Probleme und Chancen für österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen

Traditioneller Weise ist in Österreich vorwiegend die Primärversorgung für Impfungen und die Kontrolle des Impfstatus verantwortlich. Die tägliche klinische Praxis, aber auch publizierte Untersuchungen zeigen jedoch auf, dass zahlreiche Patientinnen und Patienten, die rheumatologische Einrichtungen aufsuchen, keinen, oder zumindest keinen ausreichenden Impfschutz, aufweisen.(435-437) Mit dem Wissen, dass Autoimmunerkrankungen aber auch deren Therapie das Risiko für Infektionen erhöhen und Infektionen die Morbidität und Mortalität der Betroffenen steigern, ist dies als relevantes Problem für Rheumatologinnen und Rheumatologen anzusehen. Da Rheumatologinnen und Rheumatologen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, entsprechend gängiger Leitlinien, hauptverantwortlich sind, ist die Kontrolle des Impfstatus sicher als relevant zu sehen, da hierdurch Komplikationen im Therapieverlauf minimiert werden können.(30, 43, 438) Andererseits ist der erhöhte Zeitaufwand für rheumatologische Praxen und Ambulanzen anzuführen, welcher durch die Implementierung der Erhebung und konsequenten Aktualisierung des Impfstatus entsteht. Diesem Zeitaufwand ist es sicher vordringlich zuzuschreiben, dass die Kontrolle des

Impfstatus in der gängigen klinischen Routine von rheumatologischen Einrichtungen noch nicht flächendeckend etabliert wurde.

Kritisch sind in diesem Zusammenhang auch Fallberichte und kleine offene Studien zu betrachten, welche über ein Risiko für ein Aufflackern der entzündlichen Aktivität einer rheumatologischen Erkrankung oder einen Krankheitsrückfall, im Rahmen von Impfungen berichten.(439, 440) Fakt ist das immunogene Potential von Impfungen, welches für einen Impferfolg notwendig ist und in Einzelfällen sicher auch ein Risiko für die Auslösung einer Autoimmunerkrankung oder erhöhte entzündliche Aktivität mit sich bringt. Wesentlich ist in diesem Kontext jedoch anzumerken, dass in großen Impfstudien kein relevantes Risiko für die Entwicklung von Autoimmunphänomen nachweisbar war und daher der Nutzen von Impfungen in Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen das Risiko deutlich überwiegt.(438)

### 10.5.3 Bewertung der Empfehlung anhand relevanter Literatur

Die Literatur die der Empfehlung in den Deutschen choosing wisely Rekommandationen zugrunde liegt, stammt aus den Jahren 2001 bis 2014. Eine Absicherung anhand rezenter Literatur erscheint somit auch in diesem Fall angezeigt. Eine PubMed Suche, unter der Verwendung der Begriffe „vaccination“, „rheumatic disease“, erbrachte für die Jahre 2018 bis 2021 erbrachte 234 publizierte Artikel. Diese wurden auf ihre Relevanz bezüglich der zu etablierenden Empfehlung geprüft.

Die empfohlenen Impfungen werden am Ende von 10.5.3 in Tabelle 6 zusammengefasst.

2020 wurden die aktuellsten Empfehlungen der European League Against Rheumatology zu Impfungen von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit entzündlich rheumatologischen Erkrankungen publiziert.(438) Diese Empfehlungen basieren auf einem systematischen Literaturreview, sowie auf der Meinung von Spezialistinnen und Spezialisten.(432, 441) Wesentlich sind schon die publizierten übergeordneten Prinzipien. Klar empfohlen wird das Erheben des Impfstatus und die Indikation für Impfungen durch Rheumatologinnen und Rheumatologen. Impfungen sollten idealerweise vor der Einleitung einer DMARD-Therapie und / oder in Phasen geringer Krankheitsaktivität erfolgen. Während Totimpfstoffe unter jeder DMARD-Therapie (inklusive Glukokortikoiden) verabreicht werden können, muss bei Lebendimpfstoffen eine genaue Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen. Weiters hervorgehoben wird, dass das Impfprozedere auf einer gemeinsamen Entscheidung

von Ärztin / Arzt und Patientin / Patient beruhen soll. Einzelne Impfungen werden anhand der vorliegenden Evidenzen und der zugrundeliegenden Risikosituation speziell empfohlen. Als Beispiele sein hier die Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken erwähnt, die für die Mehrheit der an rheumatologischen Erkrankungen leidenden Individuen empfohlen werden und jene gegen Herpes zoster, welche zumindest bei Risikogruppen erfolgen sollte. Ebenso hervorgehoben wird die gute Evidenz für Sicherheit und Effektivität der Impfungen bei Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen.(438)

Rezent publizierte Ferretti F et al., ein Expertenstatement zur COVID-19 Impfung bei Patientinnen und Patienten mit immunmedierten entzündlichen Erkrankungen.(442) Unter Einbezug der publizierten Literatur sowie der Meinung von Expertinnen und Experten sollten von immunmedierten Erkrankungen Betroffenen zur Impfung gegen COVID-19 ermutigt werden. Die zum Zeitpunkt der Publikation vorhandenen Vakzine werden von den Autorinnen und Autoren als sicher gewertet. Besonders genau sollten jene evaluiert werden, welche bestimmte Therapien (zum Beispiel Rituximab, hochdosierte Glukokortikoide) erhalten, unter Komorbiditäten wie einem nicht ausreichend kontrollierten Typ I Diabetes leiden, oder aber schwerwiegende allergische Reaktionen in der medizinischen Historie aufweisen.(442)

In einem Übersichtsartikel von Kneitz C und Krüger K, zur Infektionsprophylaxe bei Rheumatologischen Erkrankungen, wird die essentielle Wichtigkeit von Impfungen, der optimale Impfzeitpunkt und die Beeinflussung der Impfantwort durch Medikamente, anhand rezenter Literatur, behandelt.(443) Explizit empfohlen wird eine Kontrolle des Impfstatus einmal jährlich.(443) Ansonsten sind die Empfehlungen an jene der European League Against Rheumatology angelehnt.

2019 wurden im Canadian Medical Association Journal fünf Empfehlungen zur Impfung bei Erwachsenen mit Autoimmunerkrankungen publiziert. Bereits als erste Empfehlung wird die Erhebung des Impfstatus zum Zeitpunkt der Diagnose und nachfolgend dessen periodische Kontrollen angeführt.(444)

Wong PKK und Hanrahan P, publizierten 2018 einen Übersichtsartikel in dem einerseits die erhöhte Morbidität und Mortalität durch Infektionen bei Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen rheumatologischen Erkrankungen adressiert wird und andererseits die ungenügende Durchimpfung dieser speziellen Population hervorgehoben wird.(445) Klar empfohlen wird seitens der Autoren die Erhebung

einer Impfhistorie bei der Erstvorstellung, sowie auch die Empfehlung von entsprechenden Impfreimen an die in der Primärversorgung tätigen Ärztinnen und Ärzte.(445)

Auch in den britischen Guidelines, publiziert 2019, wird an zwei Stellen auf Impfungen eingegangen.(446) Adressiert wird die Wertigkeit einer Hepatitisimpfung, sowie Wertigkeit und Zeitpunkt einer Impfung gegen Herpes zoster und Humanes Papilloma Virus. Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza werden auch für Patientinnen und Patienten mit Biologika und Methotrexat Kombinationstherapie empfohlen.(446)

Stapleton JT, et al., konnten in einer Studie mit einem trivalentem Influenzaimpfstoff in einer Population Biologika-Behandelter ein uneingeschränktes Impfansprechen nachweisen.(447) Kongruente Ergebnisse zeigt auch eine Studie von Nakafero G, et al. zur Effektivität der Influenzaimpfung bei DMARD behandelten Patientinnen und Patienten.(448) Richi P, et al., zeigten ein gutes Ansprechen von mit Biologika behandelten Probanden auf eine Hepatitis B Impfung.(449) Diese Studien können als Hinweis für die Effektivität und Sicherheit von Impfungen bei Patientinnen und Patienten unter immunmodulatorischen Therapien herangezogen werden.

<b>Tabelle 6: Empfohlene Impfungen</b>	
Influenza	obligatorisch, jährlich
Pneumokokken	obligatorisch, nach Schema
Diphtherie/Tetanus/Pertussis	obligatorisch, alle zehn Jahre
Herpes zoster	obligatorisch, bei Risiko
Frühsommermeningoenzephalitis	in Risikogebieten
Meningokokken	Indikationsimpfung
Hepatitis B	Indikationsimpfung
Gelbfieber	nicht empfohlen
modifiziert nach (443) und (438)	

#### 10.5.4 Fazit

Impfungen sind ein wesentlicher Beitrag zur Vermeidung von infektassoziierten Komplikationen von Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen. Die tägliche klinische Praxis und publizierte Studien zeigen jedoch, dass ein relevanter Teil der Betroffenen keinen adäquaten Impfstatus aufweist. Da

Rheumatologinnen und Rheumatologen die Hauptverantwortung in der Betreuung von Menschen mit entzündlich rheumatologischen Erkrankungen tragen, kann diese auch nicht im Bezug auf Impfungen, gänzlich an andere medizinische Fachdisziplinen delegiert werden. Eine Evaluierung und gegebenenfalls Auffrischung des Impfstatus, sollte daher in regelmäßigen Intervallen durch Rheumatologinnen und Rheumatologen erfolgen. Hierbei sollten auch die Empfehlungen der nationalen Impfkommision beachtet werden.

## 11. Etablierung von fünf Empfehlungen zur Rheumatologie anhand der vorliegenden Evidenz und Akzeptanz

Im Folgenden werden die erarbeiteten Empfehlungen für eine allfällige Veröffentlichung adaptiert und mit Kommentaren und entsprechenden Literaturverweisen versehen. Hierzu werden alle Abkürzungen entfernt und auf eine gendergerechte Schreibweise geachtet.

### 11.1 Ausarbeitung der einzelnen Empfehlungen mit Kommentaren und Literaturangabe

#### 1. Ohne typische Anamnese und Klinik, soll eine Borrelienserologie nicht bestimmt werden.

##### Kommentare:

- In Endemie Gebieten Europas weist ein relevanter Teil der Bevölkerung eine Seropositivität von Borrelien-Antikörpern auf.
- Antikörper gegenüber Borrelien Spezies sind bei aktiver Erkrankung, nach asymptomatischen Infektionen und ausgeheilten Infektion nachweisbar.
- Die Höhe des Borrelien-Antikörper-Titers lässt keine Unterscheidung zwischen aktiver Erkrankung oder durchgemachter bzw. ausgeheilten Infektion zu.
- Ohne die typische klinische Symptomatik ist eine Unterscheidung zwischen abgelaufener oder aktiver Infektion nicht zu treffen.
- Beim typischen Erythema chronicum migrans wird die Bestimmung von Borrelien-Antikörpern nicht empfohlen.
- Da hohe Titer von Borrelien-Antikörpern auch Jahre nach einer antibiotisch behandelten Erkrankung persistieren können, wird ein serologisches-follow-up nicht empfohlen.

- Bei Entsprechender klinischer Vortestwahrscheinlichkeit wird zur Absicherung der Diagnose eine zweistufige Testung (Enzym-linked Immunoabsorbant Essay, Western Blot) empfohlen.

Literaturverweise:

- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. FEMS Microbiol Rev. 2018;42(3):233-58.
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med. 1995;333(20):1319-27.
- Carlsson H, Ekerfelt C, Henningsson AJ, Brudin L, Tjernberg I. Subclinical Lyme borreliosis is common in south-eastern Sweden and may be distinguished from Lyme neuroborreliosis by sex, age and specific immune marker patterns. Ticks Tick Borne Dis. 2018;9(3):742-8.
- Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. Clin Infect Dis. 2021;72(1):1-8.
- Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. Med Mal Infect. 2019;49(5):335-46.
- Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med Mal Infect. 2019;49(5):318-34.

**2. Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel positive Rheumafaktoren, Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene, Antinukleäre-Antikörper) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.**

Kommentare:

- Rheumatologinnen und Rheumatologen sollten bei Diagnose und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit entzündlich rheumatologischen Systemerkrankungen federführend sein.
- Rheumafaktoren, Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene und Antinukleäre-Antikörper sind in der gesunden Bevölkerung nachweisbar.
- Die Behandlung einer suspeziierten rheumatologischen Erkrankung mit Glukokortikoiden oder Disease Modifying Antirheumatic Drugs sollte nur nach Etablierung einer klinischen Diagnose durch eine Rheumatologin, einen Rheumatologen, erfolgen.
- Rheumafaktoren, Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene und Antinukleäre-Antikörper können einer rheumatologischen Erkrankung um viele Jahre vorausgehen. In der rezenten Literatur findet sich aktuell kein Hinweis, dass eine Therapie ohne die Etablierung einer klinischen Diagnose die Prognose der Betroffenen verbessert.
- Rheumafaktoren, Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene und Antinukleäre-Antikörper können die klinische Diagnose einer rheumatologischen Erkrankung absichern, ihr isoliertes Vorkommen sollte jedoch nicht zu einer Therapie führen.

#### Literaturverweise:

- Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
- van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491-6.
- Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med.* 2004;164(22):2435-41.
- Mohammed AS, Boddu P, Mael D, Samee M, Villines D. Inappropriate use of commercial Antinuclear Antibody Testing in a community-based US hospital: a retrospective study. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(4):32031.
- Fritzler MJ. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):272-80.

### **3. Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patientinnen und Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.**

#### Kommentare:

- HLA-B27 sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit typisch entzündlichem Rückenschmerz und / oder anderen typischen Manifestationen (zum Beispiel Enthesitis, Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankung) einer Spondylarthritis bestimmt werden.
- Die Prävalenz von HLA-B27 liegt in der zentraleuropäischen Bevölkerung bei bis zu 9 Prozent, jene der Spondylarthritiden bei maximal 1,4 Prozent.
- Eine HLA-B27 Positivität bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ohne weitere typische Manifestationen oder positiver Bildgebung (MRT, nativ Röntgen) reicht nicht für die Diagnose einer Spondylarthritis.

#### Literatur:

- Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? Arthritis Rheum. 2005;52(4):1000-8.
- Komsalova LY, Martinez Salinas MP, Jimenez JFG. Predictive values of inflammatory back pain, positive HLA B27 antigen and acute and chronic magnetic resonance changes in early diagnosis of Spondyloarthritis. A study of 133 patients. PLoS One. 2020;15(12):e0244184.
- Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. Clin Rheumatol. 2019;38(3):625-34.

### **4. Keine Bestimmung von Antinukleäre-Antikörper als Screening-Test bei Patientinnen und Patienten ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Kollagenose.**

#### Kommentare:

- Aufgrund der hohen Prävalenz von Antinukleären-Antikörpern in der gesunden Bevölkerung eignet sich die Bestimmung dieser nicht als Screening-Test für die Diagnose einer Kollagenose.

- Die Diagnose einer Kollagenose erfolgt anhand klinischer Parameter und nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen.
- In Einzelfällen kann die Bestimmung von Antinukleären-Antikörpern und nachfolgende Observans durch Rheumatologinnen und Rheumatologen, auch ohne typische klinische Zeichen erwogen werden.

Literaturverweise:

- Olsen NJ, Karp DR. Finding lupus in the ANA haystack. Lupus Sci Med. 2020;7(1):e000384.
- Grygiel-Gorniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. Reumatologia. 2018;56(4):243-8.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(6):736-45.

**5. Bei allen Patientinnen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Impfkommision aufgefrischt werden.**

Kommentare:

- Infektionen sind eine Hauptursache für die gesteigerte Morbidität und Mortalität von Patientinnen und Patienten die unter einer rheumatologischen Erkrankung leiden.
- DMARD- Therapien und Glukokortikoide erhöhen ebenso wie die rheumatologische Grunderkrankung das Risiko für eine Infektion.
- Ein adäquater Impfschutz reduziert das Risiko für Infektionen.
- Impfungen sind bei Individuen mit rheumatologischen Erkrankungen als effektiv und sicher anzusehen.
- Impfungen sollten idealerweise vor der Einleitung einer DMARD-Therapie und / oder in Phasen geringer Krankheitsaktivität erfolgen.

- Todimpfstoffe können bei jeder DMARD-Therapie (inklusive Glukokortikoiden) verabreicht werden, während bei Lebendimpfstoffen eine genaue Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen muss.
- Empfehlungen zu Impfungen und zur Bestimmung des Impftiters sollten von Rheumatologinnen und Rheumatologen angelehnt an die aktuellen Empfehlungen der nationalen Impfkommision erfolgen.

Literaturverweise:

- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):39-52.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. RMD Open. 2019;5(2):e001041.
- Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. RMD Open. 2019;5(2):e001035.
- Wong PKK, Hanrahan P. Management of vaccination in rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32(6):720-34.

## 11.2 Konzept zur Etablierung der erarbeiteten Top-5-Liste in der ÖGR

Da 73,33 Prozent der Befragten Rheumatologinnen und Rheumatologen die choosing wisely Initiative für Österreich sinnvoll halten, zwei Drittel der Befragten der Etablierung einer Top-5-Liste voll und ganz, sowie ein Drittel eher zustimmt, werden die erarbeiteten Empfehlungen primär dem Vorstand der ÖGR zur Diskussion und

Bewertung vorgelegt. Sollte seitens der Vorstandsmitglieder eine positive Bewertung der erarbeiteten Empfehlungen erfolgen, würden diese an alle Mitglieder der ÖGR zur finalen Abstimmung und Bewertung gesandt. Sollte sich eine Mehrheit der österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen positiv zu den vorgeschlagenen Empfehlungen äußern, könnten diese nachfolgend über die Homepage der ÖGR veröffentlicht werden.

## 12. Abschließende Diskussion und Zusammenfassung

Nach eingehender Beschäftigung mit der Motivation und den Zielen der internationalen choosing wisely Initiative, halte ich persönlich diese für sehr wertvoll und im klinischen Alltag beachtenswert. Aus meiner Sicht kann die konsequente Verfolgung der Ziele von choosing wisely zu einer relevanten Kostenreduktion im Gesundheitssystem beitragen, ohne die Qualität der Betreuung von Patientinnen und Patienten zu vermindern. Ein großer Prozentsatz der in dieser Arbeit befragten Expertinnen und Experten, teilt diese Meinung vermutlich. Zum Ausdruck kommt dies in der hohen Zustimmung (73,33 Prozent volle Zustimmung, 13,33 Prozent teilweise Zustimmung) bei der Frage nach der Sinnhaftigkeit der choosing wisely Initiative für Österreich.

Speziell in der Rheumatologie können Kosten durch die Vermeidung nicht notwendiger oder redundanter Untersuchungen sicher eingespart werden. Diese Meinung wird offensichtlich auch seitens der befragten Rheumatologinnen und Rheumatologen geteilt, da drei der erarbeiteten Empfehlungen eine Reduktion von Laborparametern (keine Borrelienserologie ohne typische Anamnese und Klinik, ANA nicht als Screening Test, keine Bestimmung von HLA-B27 ohne Zeichen einer SpA) ohne klinisches Korrelat adressieren.

Ein weiterer wesentlicher Punkt, welcher sehr gut mit den Zielen von choosing wisely korreliert, ist die dezidierte Ablehnung einer Behandlung von Laborparametern, ohne klinische Diagnose einer rheumatologischen Erkrankung. Dies hilft eine Übertherapie zu vermeiden und schützt einerseits unsere Patientinnen und Patienten vor den möglichen negativen Folgen einer nicht indizierten Medikation, sowie andererseits das Gesundheitssystem vor nicht notwendigen Kosten.

Internationale Guidelines betrachten Rheumatologinnen und Rheumatologen als hauptverantwortlich für die Betreuung von Menschen mit entzündlich rheumatologischen Systemerkrankungen wie der RA, den SpA, Kollagenosen,

Vaskulitiden und auch metabolischen Arthritiden. Dies umfasst neben der qualitativ hochwertigen Behandlung der rheumatologischen Grunderkrankung, auch die Beachtung und Therapie von zum Beispiel kardio-vaskulären Risikofaktoren und nicht zuletzt die Vermeidung infektiöser Komplikationen. Impfungen sind in der Lage hierzu einen relevanten Beitrag zu leisten. Die vorgeschlagene Empfehlung den Impfstatus in regelmäßigen Abständen zu erheben und gegebenenfalls Auffrischungsimpfungen durchzuführen, oder diese zu empfehlen, ist daher insbesondere in Zeiten einer globalen Pandemie, von höchster Relevanz. Ohne Zweifel könnte die konsequente Beachtung dieser Empfehlung, signifikant zur Vermeidung von infektionsassoziierten Komplikationen bei Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen beitragen.

Klar ist, dass die etwa 300 österreichischen Rheumatologinnen und Rheumatologen ohne Zusammenarbeit mit Ärztinnen und Ärzten anderer Fachdisziplinen, insbesondere jenen, die in der Primärversorgung tätig sind, nicht in der Lage sind (und sein werden), eine state of the art Versorgung von Patientinnen und Patienten mit entzündlich rheumatologischen Erkrankungen, zu gewährleisten. Bezugnehmend auf die in dieser Masterthesis erarbeiteten Empfehlungen, wäre es wünschenswert, neben einer Veröffentlichung der Top-5-Liste, diese auch im Rahmen lokaler Fortbildungsveranstaltungen für Ärztinnen und Ärzte anderer Fachdisziplinen anzusprechen. Dies trifft insbesondere für die Primärversorgungsstrukturen zu, da die Masse nicht indizierter Laborparameter und bildgebender Verfahren in diesem Bereich angeordnet werden. Auch für eine umfassende, qualitativ hochwertige Betreuung, von unter rheumatologischen Erkrankungen Leidenden, ist eine gut vernetzte Zusammenarbeit mit der Primärversorgung wesentlich, da ohne eine solche, eine adäquate Behandlung von Risikofaktoren, Komorbiditäten und eine Prophylaxe von Infektionen durch Impfungen, nicht zu gewährleisten ist.

Nicht zuletzt müssen Ärztinnen und Ärzte, insbesondere Rheumatologinnen und Rheumatologen, zukünftig auch vermehrt Zeit in eine Zusammenarbeit mit der Bevölkerung und der Gesundheitspolitik investieren. Notwendig macht dies die Erkenntnis, dass zahlreiche Untersuchungen auf Drängen der Patientinnen und Patienten erfolgen, ohne dass hierfür eine zwingende Indikation vorliegt. Gesundheitsexpertinnen und Experten können dies durch die eingehende Besprechung, Aufklärung und Beratung über die Notwendigkeit den potentiellen Nutzen unterschiedlicher diagnostischer Verfahren im Rahmen der Beschwerden der

Patientinnen und Patienten reduzieren. Dieses zu erreichen bedarf einiger Zeitressourcen und wird allein jedoch noch nicht ausreichen, um die Frequenz nicht indizierter Untersuchungen und die hierdurch anfallenden Kosten ausreichend zu reduzieren. Hier gilt es zusätzlich auch die Gesundheitspolitik verstärkt in die Verantwortung zu nehmen, um signifikante strukturelle Änderungen im Gesundheitssystem zu erreichen. Seitens der politischen Exponenten wird das Gesundheitssystem oft als Selbstbedienungsladen vermarktet – jede Untersuchung oder Therapie, zu jeder Zeit. Es wird das Mantra vom besten Gesundheitssystem der Welt beschworen, ohne dass hierfür relevante Outcome-Parameter genannt bzw. erhoben worden wären. Im Sinne der choosing wisely Initiative wären jedenfalls politische Anstrengung in folgende Richtungen zu fordern: i) Krankheitsprophylaxe in den Mittelpunkt der gesundheitspolitischen Bestrebungen zu stellen, ii) Edukationsprogramme für (chronisch) Kranke iii) Stärkung der Primärversorgung, iv) klare Strukturen und Wege für die Versorgung von Patientinnen und Patienten durch Spezialistinnen und Spezialisten, v) striktere Beschränkungen in der Anordnung von Spezialuntersuchungen – zum Beispiel immunologische Parameter nur durch entsprechend ausgebildete Ärztinnen und Ärzte, vi) Versorgung akuter Krankheitsbilder in hierfür strukturell und personell adäquat eingerichteten Krankenhäusern (im Kontext der zunehmenden Spezialisierung in der Medizin, ist es nicht mehr tolerabel, dass die Rheumatologin / der Rheumatologe Herzinfarkte oder Herzrhythmusstörungen behandelt), vii) Förderung der Zusammenarbeit unterschiedlicher Berufsgruppen – etablieren multidisziplinärer Behandlungsteams, viii) effizienter Einsatz des vorhandenen Personals (statt dem zahnlosen Ruf nach mehr Personal).

Die Beachtung der Ziele von choosing wisely könnte helfen die aktuellen Probleme im Gesundheitssystem zu entschärfen. Daher sollten die Vorschläge dieser internationalen Initiative von den einzelnen nationalen medizinischen Fachgesellschaften aufgegriffen werden, an die lokalen Gegebenheiten adaptiert und an die Mitglieder regelmäßig kommuniziert werden.

Die Erarbeitung dieser Top-5-Liste sollte im Einklang mit den Zielen der choosing wisely Kampagne, österreichische Rheumatologinnen und Rheumatologen ermutigen, den Nutzen und die potentiellen Risiken von Untersuchungen und Therapien zu bedenken und dies auch mit Kolleginnen und Kollegen anderer medizinischer Fachdisziplinen, sowie nicht zuletzt auch mit den Patientinnen und

Patienten, zu diskutieren. Die generierten Empfehlungen sollen in keinster Weise die, in der Rheumatologie oft notwendige, individuelle Entscheidungsfreiheit der Spezialistinnen und Spezialisten beschneiden.

## 13. Anhänge

### 13.1 Beispiele für Originaltexte der verwendeten „choosing wisely“

#### Empfehlungen

#### American College of Rheumatology



An initiative of the ABIM Foundation

American College of Rheumatology



### Five Things Physicians and Patients Should Question

1

#### Don't test ANA sub-serologies without a positive ANA and clinical suspicion of immune-mediated disease.

Tests for anti-nuclear antibody (ANA) sub-serologies (including antibodies to double-stranded DNA, Smith, RNP, SSA, SSB, Scl-70, centromere) are usually negative if the ANA is negative. Exceptions include anti-Jo1, which can be positive in some forms of myositis, or occasionally, anti-SSA, in the setting of lupus or Sjögren's syndrome. Broad testing of autoantibodies should be avoided; instead the choice of autoantibodies should be guided by the specific disease under consideration.

2

#### Don't test for Lyme disease as a cause of musculoskeletal symptoms without an exposure history and appropriate exam findings.

The musculoskeletal manifestations of Lyme disease include brief attacks of arthralgia or intermittent or persistent episodes of arthritis in one or a few large joints at a time, especially the knee. Lyme testing in the absence of these features increases the likelihood of false positive results and may lead to unnecessary follow-up and therapy. Diffuse arthralgias, myalgias or fibromyalgia alone are not criteria for musculoskeletal Lyme disease.

3

#### Don't perform MRI of the peripheral joints to routinely monitor inflammatory arthritis.

Data evaluating MRI for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis are currently inadequate to justify widespread use of this technology for these purposes in clinical practice. Although bone edema assessed by MRI on a single occasion may be predictive of progression in certain RA populations, using MRI routinely is not cost-effective compared with the current standard of care, which includes clinical disease activity assessments and plain film radiography.

4

#### Don't prescribe biologics for rheumatoid arthritis before a trial of methotrexate (or other conventional non-biologic DMARDs).

High quality evidence suggests that methotrexate and other conventional non-biologic disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) are effective in many patients with rheumatoid arthritis (RA). Initial therapy for RA should be a conventional non-biologic DMARDs unless these are contraindicated. If a patient has had an inadequate response to methotrexate with or without other non-biologic DMARDs during an initial 3-month trial, then biologic therapy can be considered. Exceptions include patients with high disease activity and poor prognostic features (functional limitations, disease outside the joints, seropositivity or bony damage), where biologic therapy may be appropriate first-line treatment.

5

#### Don't routinely repeat DXA scans more often than once every two years.

Initial screening for osteoporosis should be performed according to National Osteoporosis Foundation recommendations. The optimal interval for repeating Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) scans is uncertain, but because changes in bone density over short intervals are often smaller than the measurement error of most DXA scanners, frequent testing (e.g., <2 years) is unnecessary in most patients. Even in high-risk patients receiving drug therapy for osteoporosis, DXA changes do not always correlate with probability of fracture. Therefore, DXAs should only be repeated if the result will influence clinical management or if rapid changes in bone density are expected. Recent evidence also suggests that healthy women age 67 and older with normal bone mass may not need additional DXA testing for up to ten years provided osteoporosis risk factors do not significantly change.

These items are provided solely for informational purposes and are not intended to replace a medical professional's independent judgment or be used as a substitute for consultation with a medical professional. Patients with any specific questions about the items on this list or their individual situation should consult their physician.

Released February 21, 2013

### Choosing Wisely UK Rheumatology Recommendations

Topic	Our Patient Recommendations
<b>Rheumatoid Arthritis</b>	If a doctor suspects that you have rheumatoid arthritis, it is recommended that you are referred to rheumatology without delay, even before any tests are done. There is no single blood test which can determine whether someone does or does not have rheumatoid arthritis.
<b>Vitamin D</b>	It is important for everyone to take Vitamin D supplements during winter. If you have restricted access to sunlight (e.g. if you live in a care home or cover your skin), or have dark skin, it is recommended that you take a supplement all year round. Vitamin D testing is unlikely to be useful or necessary in most people and future testing is not normally needed for those taking supplements.
<b>Osteoporosis</b>	Bisphosphonates are drugs that help reduce fracture risk due to bone thinning (osteoporosis). People who take bisphosphonate treatment should discuss this with their healthcare professional every 3-5 years because it may be advisable for some to have a break in treatment.
<b>Steroid injections</b>	It is recommended that you have a conversation with your healthcare professional before accepting steroid injections for non-inflammatory musculoskeletal conditions. So that you can make an informed decision, this discussion should include the risks, benefits, and alternatives such as exercise and physical activity. Although some people may experience short term benefit, there are potential long-term risks with repeated injections.
<b>ANA &amp; ENAs</b>	Testing ANA and ENAs should be reserved for patients suspected to have a diagnosis of a connective tissue disease, e.g. lupus. Testing ANA and ENAs should be avoided in the investigation of widespread pain or fatigue alone. Repeat testing is not normally indicated unless the clinical picture changes significantly.
<b>RF &amp; CCP/ACPA</b>	Patients with suspected inflammatory arthritis should be referred to Rheumatology without delay. Rheumatoid factor and CCP/ACPA are important, but should be avoided as screening tests. A negative result does not exclude rheumatoid arthritis, nor does a positive result equate to a diagnosis of rheumatoid arthritis. Repeat testing is not normally indicated.
<b>Vitamin D</b>	Everyone should consider Vitamin D supplementation during winter. People who have restricted access to sunlight (e.g. those living in institutions or who cover their skin), or have dark skin, should consider supplementation all year round. Vitamin D testing should be reserved for people at high risk from deficiency and avoided as part of routine investigation of widespread pain alone. Repeat testing is not normally indicated in those taking supplements.
<b>Bisphosphonates</b>	Bisphosphonate therapy should be reviewed with every patient after 3-5 years, and a treatment holiday considered. This should follow a shared-decision making conversation which includes the risks and benefits of continued treatment.
<b>Steroid injections for non-inflammatory musculoskeletal conditions</b>	The use of intra-articular and soft-tissue steroid injections for non-inflammatory musculoskeletal conditions should be preceded by consideration of non-invasive alternatives such as exercise and physical therapy. Consent to any invasive procedure such as this must arise from a shared-decision making conversation with every patient, which includes assessment of the risks and benefits.
<b>C3, C4 &amp; dsDNA in connective tissue disease</b>	C3, C4 and dsDNA are important tests to help in the diagnosis and assessment of disease activity in lupus. They should be reserved for specialist monitoring of disease activity and should be avoided as screening tests.

### Australian Rheumatology Association

 [Visit page](#)



#### Recommendations

1. Do not perform arthroscopy with lavage and/or debridement or partial meniscectomy for patients with symptomatic osteoarthritis of the knee and/or degenerate meniscal tear.
2. Do not order antinuclear antibody (ANA) testing without symptoms and/or signs suggestive of a systemic rheumatic disease.
3. Do not undertake imaging for low back pain in patients without indications of a serious underlying condition.
4. Do not use ultrasound guidance to perform injections into the subacromial space as it provides no additional benefit in comparison to landmark-guided injection.
5. Do not order anti-double stranded (ds) DNA antibodies in ANA negative patients unless clinical suspicion of systemic lupus erythematosus (SLE) remains high.



#### HOW THIS LIST WAS MADE

An ARA Evolve working group comprising 19 rheumatologists and 3 advanced rheumatology trainees was established after a call for interest. The group agreed that items should be included if they were either primarily a rheumatologist issue or an issue that rheumatologists should advocate for on behalf of their patients.

A preliminary list of low-value clinical practices was created based upon the working group's clinical experiences, as well as consideration of potentially relevant items identified from a review of other lists generated. This list was refined into 12 items and small teams for each topic were formed to review the evidence pertaining to these items and their relevance to Australian healthcare.

Brief summaries of the evidence were written based on NHMRC evidence review standards. An anonymous online survey was created based on these summaries and all ordinary (356 rheumatologists) and associate (72 rheumatology trainees) ARA members were invited to participate. Survey participants were asked to select the five recommendations for which they considered the evidence to be the strongest. The survey attracted a 50% response rate and based on its results, the ARA top five recommendations were formulated.



## NEW ZEALAND RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (NZRA)

### TOP FIVE RECOMMENDATIONS ON LOW-VALUE PRACTICES

*The NZRA is the organisation that represents the rheumatologists of New Zealand.*

*Their main function is to promote and maintain the standards of rheumatology practised in New Zealand. This is done by:*

- *Working with the Royal Australasian College of Physicians to oversee the training of rheumatologists.*
- *Providing continuing medical education to rheumatologists in the form of the NZRA Annual Scientific Meeting.*
- *Lobbying to improve the access of rheumatology patients to rheumatology services and treatments.*

#### **1. Do not perform arthroscopy with lavage and/or debridement or partial meniscectomy for patients with symptomatic osteoarthritis of the knee and/or degenerative meniscal tear**

*There is consistent evidence to indicate that arthroscopic lavage and/or debridement to treat people for symptomatic knee osteoarthritis, and/or partial meniscectomy for patients with a degenerative meniscal tear (with or without underlying osteoarthritis), is no more effective than placebo surgery or non-operative alternatives. The evidence for this is now so developed that a recent guideline makes a strong recommendation against knee arthroscopy in almost all patients and states that further research is unlikely to change this recommendation.*

*There is also a high rate of conversion from knee arthroscopy to total knee arthroplasty, which rises with increased age, further suggesting arthroscopic surgery should be avoided in people over the age of 50 years.*

##### **SUPPORTING EVIDENCE**

- Khan M, Evaniew N, Bedi A, et al. Arthroscopic surgery for degenerative tears of the meniscus: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014, 186(14):1057-1064.
- Siemieniuk RAC, Harris IA, Agoritsas T, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee arthritis and meniscal tears: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2017 10;357:j1982.
- Sihvonen R, Paaola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 2013; 369: 2515-2524
- Wai EK, Kreder HJ, Williams JI. Arthroscopic débridement of the knee for osteoarthritis in patients fifty years of age or older: utilization and outcomes in the Province of Ontario. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(1):17-22..

#### **2. Do not prescribe more than the minimum effective dose of glucocorticoid (GC) therapy (10–20 mg daily) for initial treatment of polymyalgia rheumatica (PMR)**

*Only the minimum effective individualised glucocorticoid (GC) dose should be prescribed for initial treatment of polymyalgia rheumatica (PMR). The dosage should balance benefits and harms after assessing:*

- *risk factors for GC-related adverse events;*
- *comorbidities that may affect the impact of GC therapies (e.g. diabetes, osteoporosis, glaucoma, etc);*
- *concomitant medications; and*
- *the risk of relapses and/or prolonged therapy.*

*One recent guideline indicates a range of 12.5–25 mg prednisone (or equivalent) daily for the initial treatment, while other studies indicate that PMR remission can be achieved with prednisone treatment at a dose of 15 mg/d in most patients. Overall, we support a range of 10–20 mg daily for initial treatment of PMR with the caveat that ultimately these dosages need to be individualised for the patient.*

## Rheumatology

### Five Things Physicians and Patients Should Question

by  
Canadian Rheumatology Association  
Last updated: December 2019



**1 Don't order ANA as a screening test in patients without specific signs or symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) or another connective tissue disease (CTD).**

ANA testing should not be used to screen subjects without specific symptoms (e.g., photosensitivity, malar rash, symmetrical polyarthritis, etc.) or without a clinical evaluation that may lead to a presumptive diagnosis of SLE or other CTD, since ANA reactivity is present in many non-rheumatic conditions and even in "healthy" control subjects (up to 20%). In a patient with low pre-test probability for ANA-associated rheumatic disease, positive ANA results can be misleading and may precipitate further unnecessary testing, erroneous diagnosis or even inappropriate therapy.

**2 Don't order an HLA-B27 unless spondyloarthritis is suspected based on specific signs or symptoms.**

HLA-B27 testing is not useful as a single diagnostic test in a patient with low back pain without further spondyloarthropathy (SpA) signs or symptoms (e.g., inflammatory back pain  $\geq 3$  months duration with age of onset  $< 45$  years, peripheral synovitis, enthesitis, dactylitis, psoriasis or uveitis) because the diagnosis of spondyloarthropathy in these patients is of low probability. If HLA-B27 is used, at least two SpA signs or symptoms, or the presence of positive imaging findings, need to be present to classify a patient as having axial SpA. There is no clinical utility to ordering an HLA-B27 in the absence of positive imaging or the minimally required SpA signs or symptoms.

**3 Don't repeat dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) scans more often than every 2 years.**

The use of repeat DEXA scans at intervals of every 2 years is appropriate in most clinical settings, and is supported by several current osteoporosis guidelines. Because of limitations in the precision of testing, a minimum of 2 years may be needed to reliably measure a change in BMD. If bone mineral densities are stable and/or individuals are at low risk of fracture, then less frequent monitoring up to an interval of 5-10 years can be considered. Shorter or longer intervals between repeat DEXA scans may be appropriate based on expected rate of change in bone mineral density and fracture risk.

**4 Don't prescribe bisphosphonates for patients at low risk of fracture.**

There is no convincing evidence that anti-osteoporotic therapy in patients with osteopenia alone reduces fracture risk. The 2008 Cochrane Reviews for three bisphosphonates (Alendronate, Etidronate, Risedronate) found no statistically significant reductions for primary prevention of fracture in postmenopausal women. Fracture risk is determined using either the Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada risk assessment tool (CAROC) or FRAX<sup>®</sup>, a World Health Organization fracture risk assessment tool. Both are available as online calculators of fracture risk. Given the lack of proven efficacy, widespread use of bisphosphonates in patients at low risk of fracture is not currently recommended.

**5 Don't perform whole body bone scans (e.g., scintigraphy) for diagnostic screening for peripheral and axial arthritis in adults.**

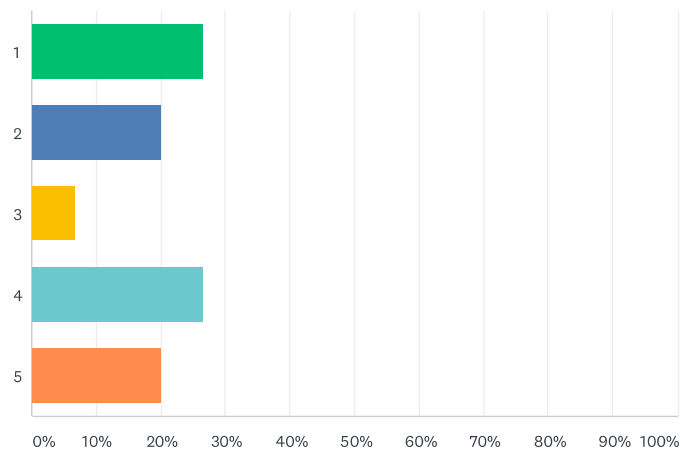
The diagnosis of peripheral and axial inflammatory arthritis can usually be made on the basis of an appropriate history, physical exam and basic investigations. Whole body bone scans, such as the Tc-99m MDP scintigraphy, lack specificity to diagnose inflammatory polyarthritis or spondyloarthritis and have limited clinical utility. This approach is cost-effective and reduces radiation exposure.

## 13.2 Vollständige Auswertung der Fragebögen via Survey Monkey

### Auswertung Fragebogen 1

F1 Patienten/Innen mit suspizierter rheumatoider Arthritis, sollten ohne Verzögerung einer Rheumatologin / einem Rheumatologen zugewiesen werden. Rheumafaktor (RF) und Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (ACPA) sind wichtige Parameter, sollten jedoch als Screening Test vermieden werden, da ein negatives Testergebnis eine rheumatoide Arthritis ausschließt und ein positives Testergebnis nicht mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gleichzusetzen ist. Eine Wiederholte Testung von RF und ACPA ist normalerweise nicht indiziert.

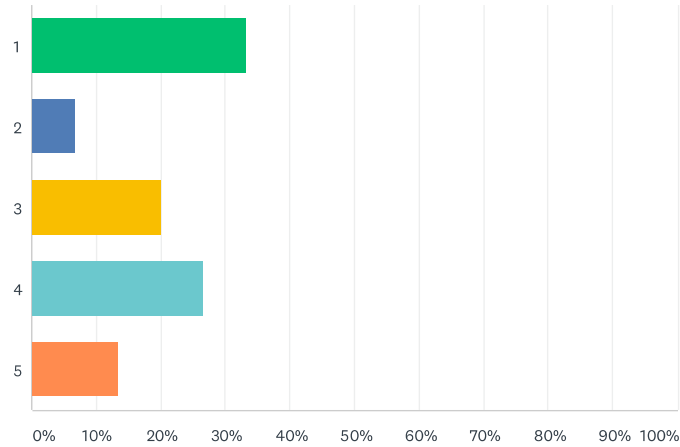
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	26.67%	4
2	20.00%	3
3	6.67%	1
4	26.67%	4
5	20.00%	3
Befragte insgesamt: 15		

## F2 Keine Bestimmung von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (ACPA) bei Arthralgien.

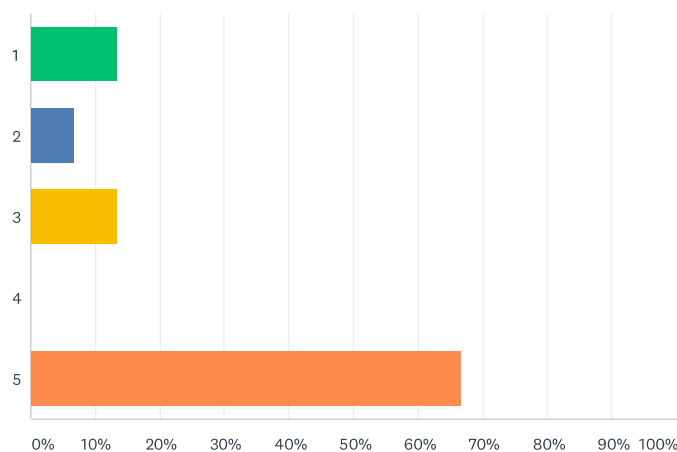
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	33.33%	5
2	6.67%	1
3	20.00%	3
4	26.67%	4
5	13.33%	2
Befragte insgesamt: 15		

**F3 Keine Bestimmung von Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) ohne vorherigen positiven Screening Test für Anti-Nukleären-Antikörpern (ANA) und ohne klinischen Verdacht auf eine immunvermittelte Erkrankung.**

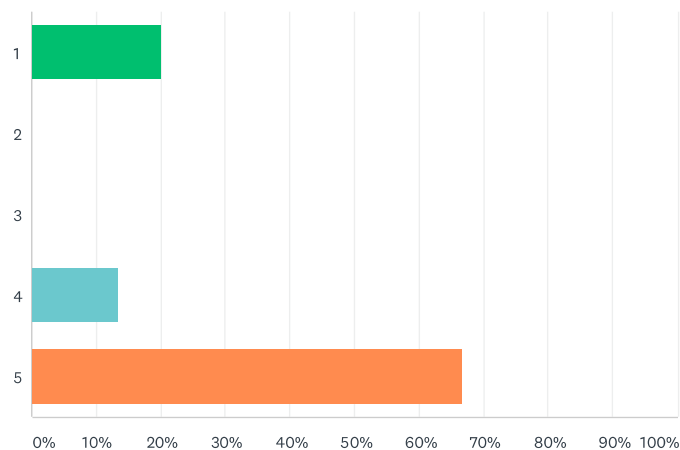
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	13.33%	2
2	6.67%	1
3	13.33%	2
4	0.00%	0
5	66.67%	10
Befragte insgesamt: 15		

### F4 Keine Bestimmung von ANA als Screening-Test bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome eines systemischen Lupus erythematodes oder einer anderen Kollagenose.

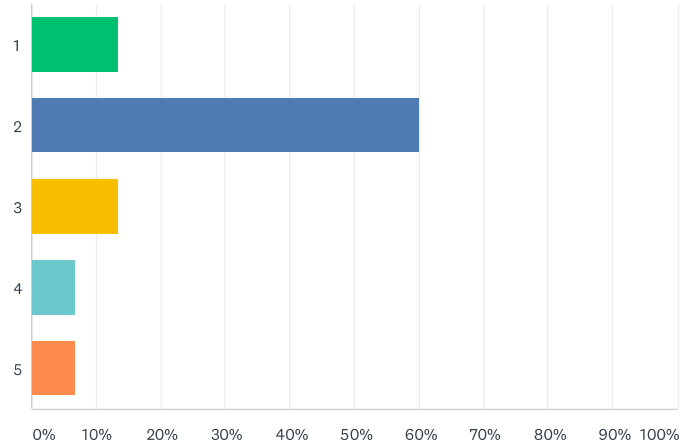
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	20.00%	3
2	0.00%	0
3	0.00%	0
4	13.33%	2
5	66.67%	10
Befragte insgesamt: 15		

### F5 Keine Bestimmung von ENA bei Patienten/Innen mit Raynaud-Phänomen ohne zuvor durchgeführte Kapillaroskopie.

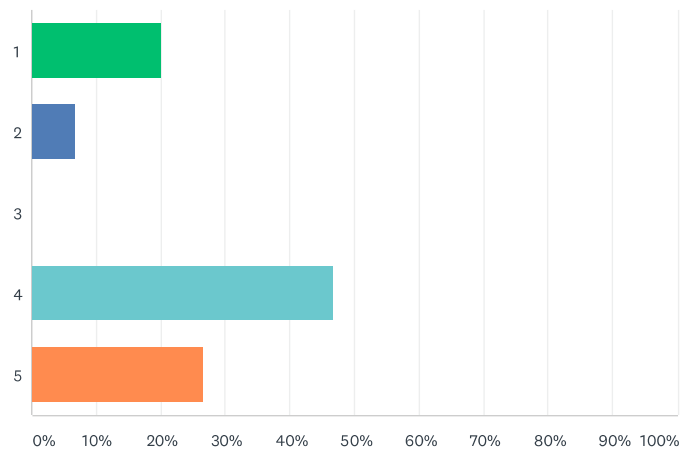
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	60.00% 9
3	13.33% 2
4	6.67% 1
5	6.67% 1
Befragte insgesamt: 15	

F6 Die Testung von ANA und ENA, sollte auf Patienten/Innen mit der Verdachtsdiagnose einer Kollagenose, zB. Lupus beschränkt werden.  
Testung von ANA und ENA sollte bei isolierter Schmerz- oder Müdigkeitssymptomatik vermieden werden. Die wiederholte Testung von ANA und ENA sollte nur bei signifikanter Änderung des klinischen Bildes erfolgen.

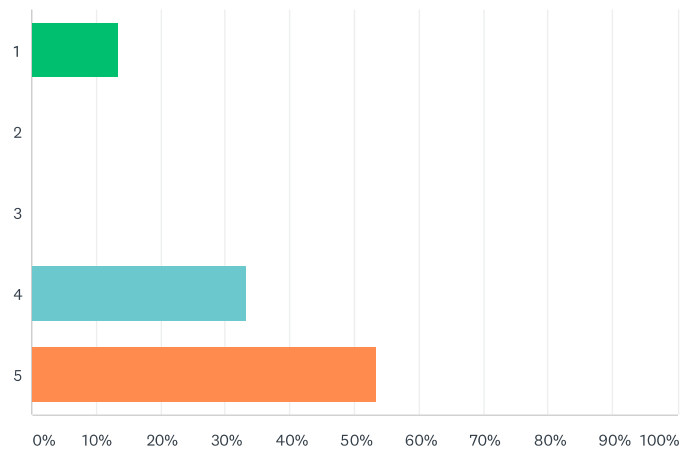
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	20.00%	3
2	6.67%	1
3	0.00%	0
4	46.67%	7
5	26.67%	4
Befragte insgesamt: 15		

F7 C3, C4 und dsDNA sind wichtig für die Diagnose und die Abschätzung der Krankheitsaktivität bei Lupus. Ihre Bestimmung sollte Spezialistinnen und Spezialisten zur Überwachung der Krankheitsaktivität vorbehalten werden und als Screening-Testung vermeiden werden.

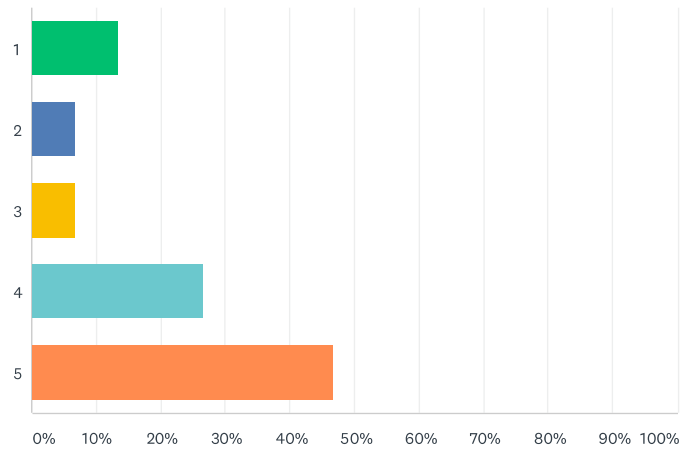
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	0.00% 0
3	0.00% 0
4	33.33% 5
5	53.33% 8
Befragte insgesamt: 15	

### F8 Keine Bestimmung von Antikörpern gegen doppelstrang DNA (dsDNA) bei ANA negativen Patienten/Innen, außer bei hochgradigem Verdacht auf einen systemischen Lupus Erythematodes.

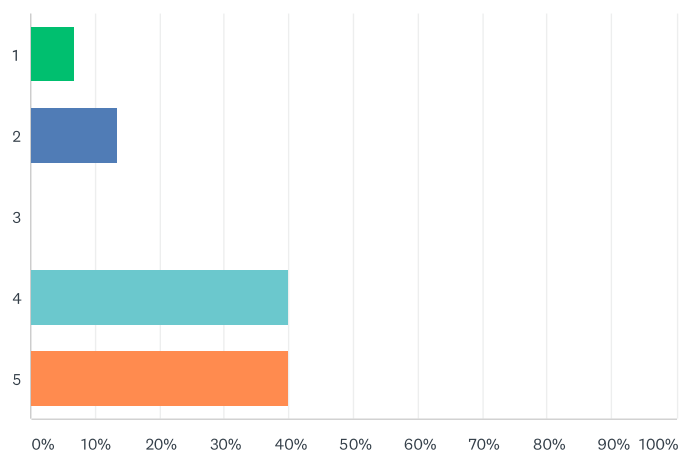
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	6.67% 1
3	6.67% 1
4	26.67% 4
5	46.67% 7
Befragte insgesamt: 15	

**F9 Keine Bestimmung von Anti-Neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) bei klinischem Verdacht auf eine Kollagenose, ohne adäquate und dokumentierte Evaluierung oder evidenten klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis.**

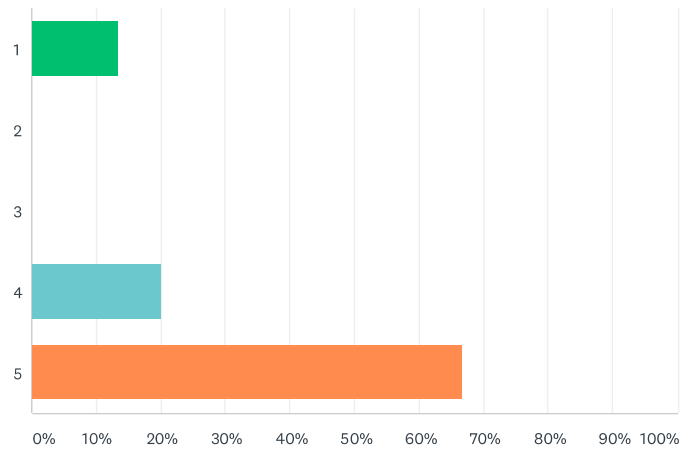
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	6.67%	1
2	13.33%	2
3	0.00%	0
4	40.00%	6
5	40.00%	6
Befragte insgesamt: 15		

### F10 Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.

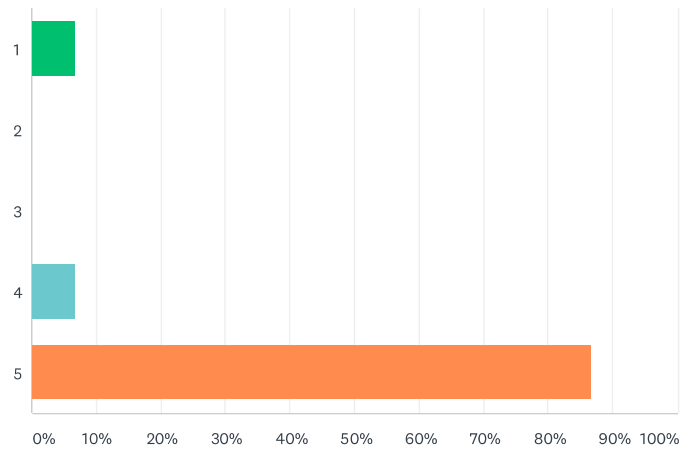
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	0.00% 0
3	0.00% 0
4	20.00% 3
5	66.67% 10
Befragte insgesamt: 15	

### F11 Ohne typische Anamnese und Klinik soll eine Borrelien-Serologie nicht bestimmt werden.

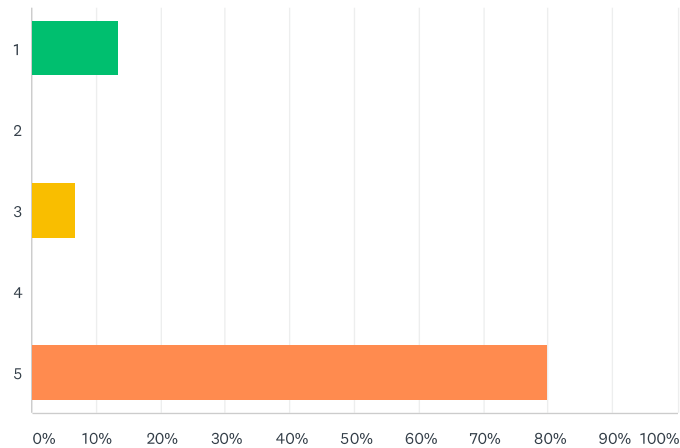
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	6.67%	1
2	0.00%	0
3	0.00%	0
4	6.67%	1
5	86.67%	13
Befragte insgesamt: 15		

### F12 Eine entzündlich-rheumatische Erkrankung soll als Diagnose nicht verworfen werden, nur weil die Laborwerte (Entzündungsmarker, Serologie) normal sind.

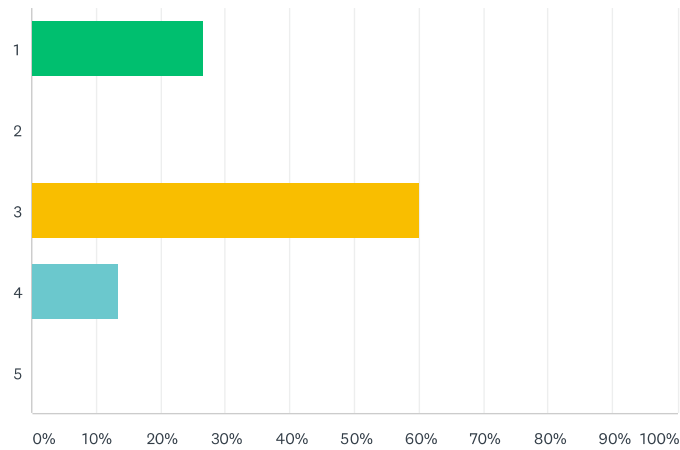
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	0.00% 0
3	6.67% 1
4	0.00% 0
5	80.00% 12
Befragte insgesamt: 15	

### F13 Jede unklare akute Gelenkschwellung soll unverzüglich durch Gelenkpunktion/Punktatuntersuchung abgeklärt werden.

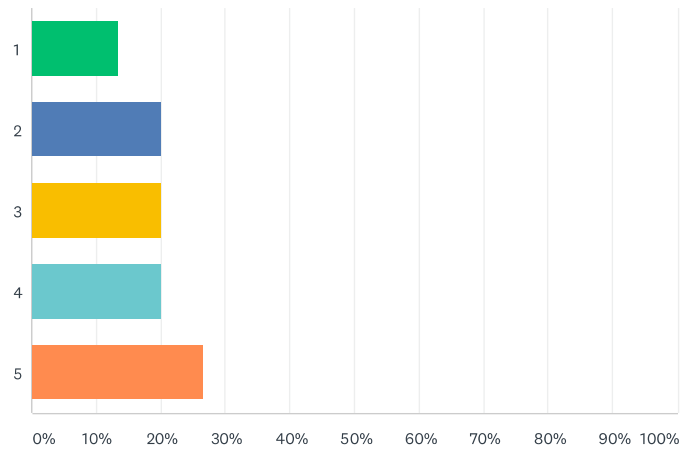
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	26.67%	4
2	0.00%	0
3	60.00%	9
4	13.33%	2
5	0.00%	0
Befragte insgesamt: 15		

## F14 Keine Durchführung eines konventionellen Röntgens bei Verdacht auf eine Früh-Arthritis.

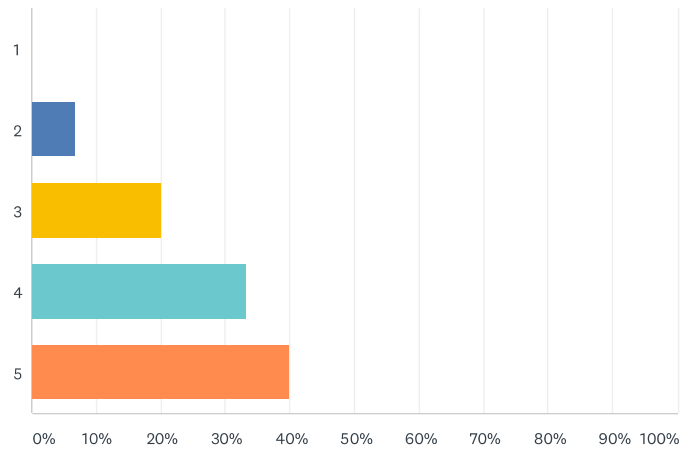
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	20.00% 3
3	20.00% 3
4	20.00% 3
5	26.67% 4
Befragte insgesamt: 15	

## F15 Bei nichtspezifischem Kreuzschmerz unter sechs Wochen ohne „Red Flags“ soll eine Bildgebung nicht erfolgen.

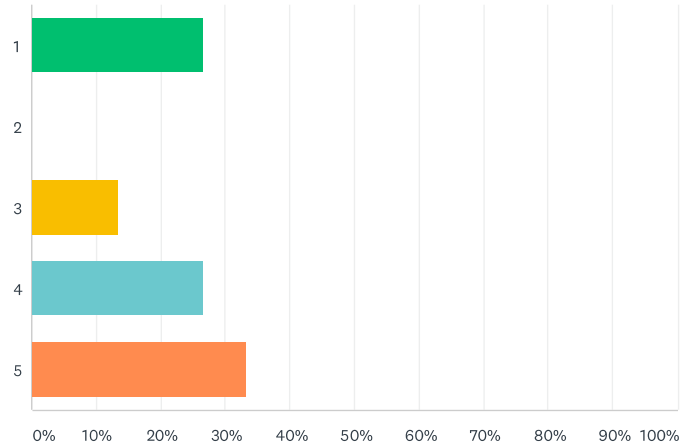
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	0.00%	0
2	6.67%	1
3	20.00%	3
4	33.33%	5
5	40.00%	6
Befragte insgesamt: 15		

### F16 Keine Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) der peripheren Gelenke, in der Verlaufsbeobachtung einer entzündlichen Arthritis.

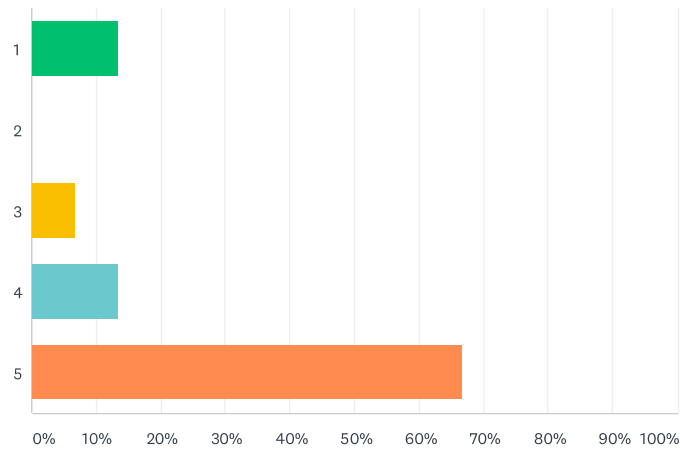
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	26.67%	4
2	0.00%	0
3	13.33%	2
4	26.67%	4
5	33.33%	5
Befragte insgesamt: 15		

### F17 Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen öfter als einmal alle zwei Jahre.

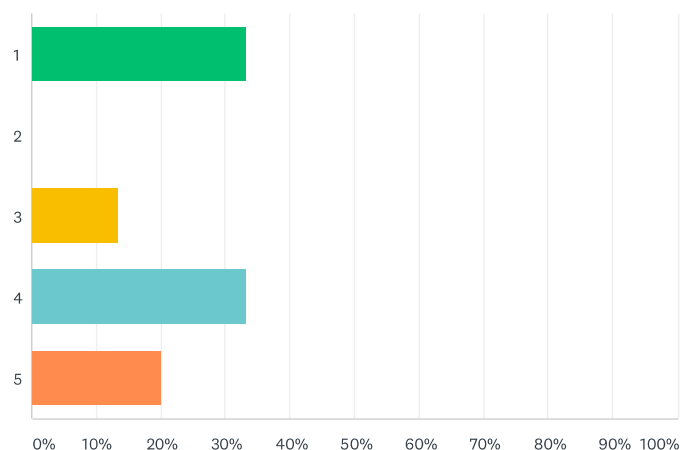
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	13.33%	2
2	0.00%	0
3	6.67%	1
4	13.33%	2
5	66.67%	10
Befragte insgesamt: 15		

**F18 Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen zur Diagnose einer Osteoporose öfter als einmal alle fünf Jahre, bei Patienten/Innen mit gutem Gesundheitszustand und ohne Risikofaktoren für eine gesteigerten Verlust von Knochenmasse oder Frakturen und einem T-Score größer als -2,00.**

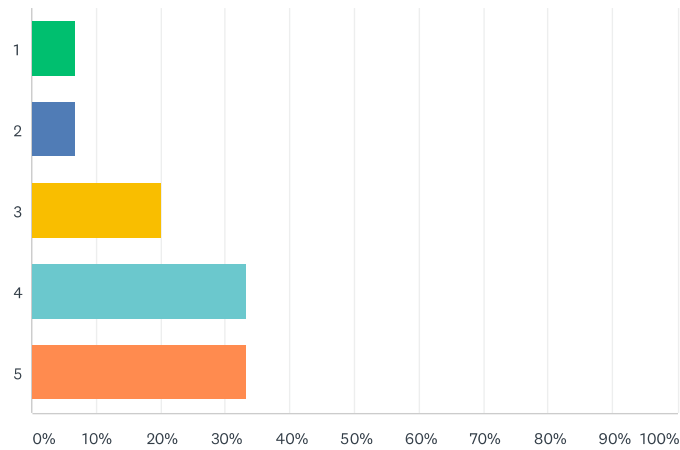
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	33.33%	5
2	0.00%	0
3	13.33%	2
4	33.33%	5
5	20.00%	3
Befragte insgesamt: 15		

### F19 Eine längerfristige Glukokortikoid-Therapie in einer Dosis von mehr als 5 mg/d Prednisonäquivalent soll nicht durchgeführt werden.

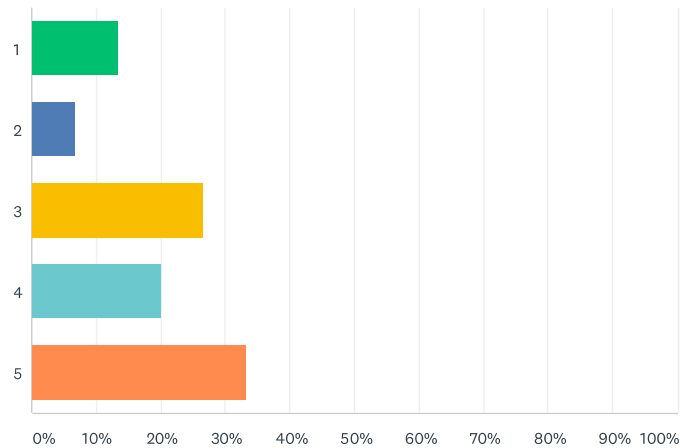
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	6.67%	1
2	6.67%	1
3	20.00%	3
4	33.33%	5
5	33.33%	5
Befragte insgesamt: 15		

## F20 Keine Verordnung einer höheren, als der minimal effektiven Dosis von Glukokortikoiden (10-20mg Prednisonäquivalent pro Tag), als Initialtherapie bei Polymyalgia rheumatika.

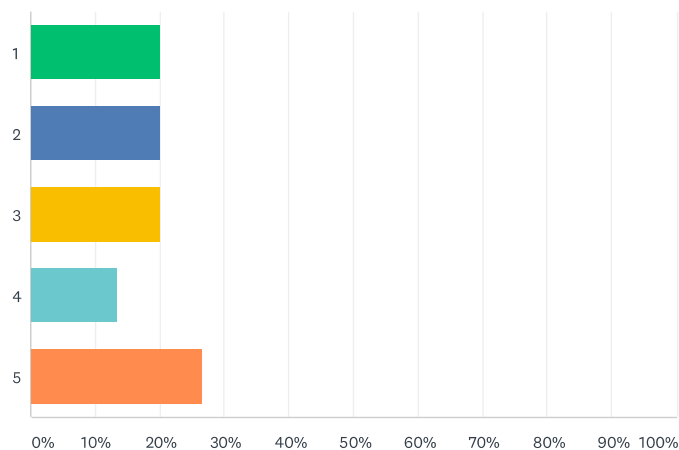
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	13.33%	2
2	6.67%	1
3	26.67%	4
4	20.00%	3
5	33.33%	5
Befragte insgesamt: 15		

## F21 Keine Verschreibung von biologischen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARD) bei rheumatoider Arthritis vor einer Therapie mit Methotrexat (MTX) oder einem anderen konventionellen DMARD.

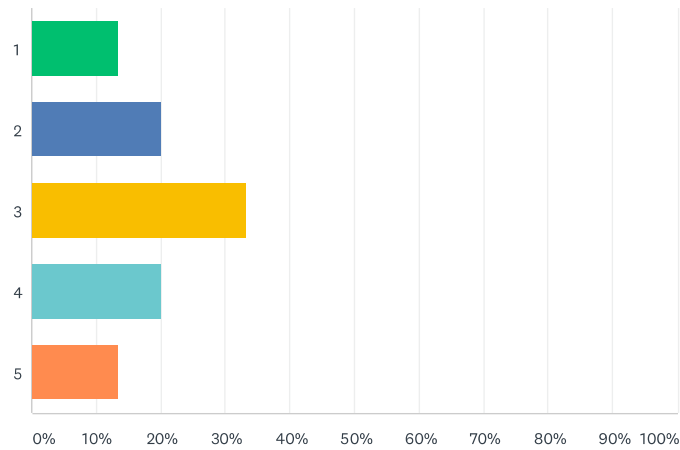
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	20.00% 3
2	20.00% 3
3	20.00% 3
4	13.33% 2
5	26.67% 4
Befragte insgesamt: 15	

## F22 Nach Gichtanfall soll eine harnsäuresenkende Therapie nicht ohne niedrig-dosierten Colchicin-Schutz begonnen werden.

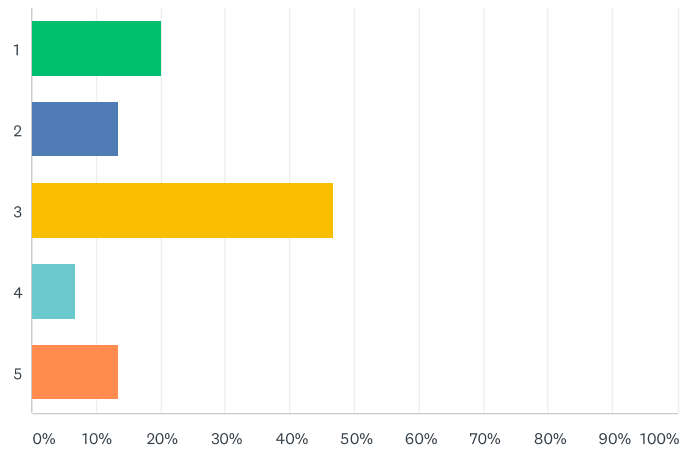
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	20.00% 3
3	33.33% 5
4	20.00% 3
5	13.33% 2
Befragte insgesamt: 15	

## F23 Keine Verschreibung von Opioid-Analgetika bei unspezifischen Rückenschmerzen.

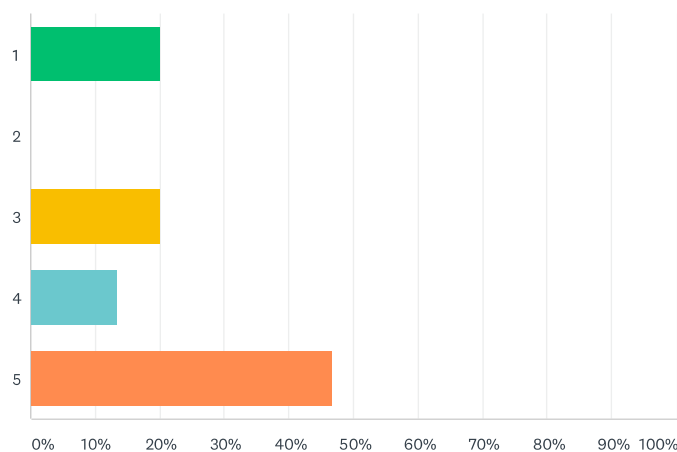
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	20.00%	3
2	13.33%	2
3	46.67%	7
4	6.67%	1
5	13.33%	2
Befragte insgesamt: 15		

**F24 Keine Verschreibung von Opioiden zur Schmerztherapie, bei Patienten/Innen mit chronisch rheumatologischen Erkrankungen, ohne zuvor sämtliche Mittel einer opioid-freien Schmerztherapie ausgeschöpft zu haben.**

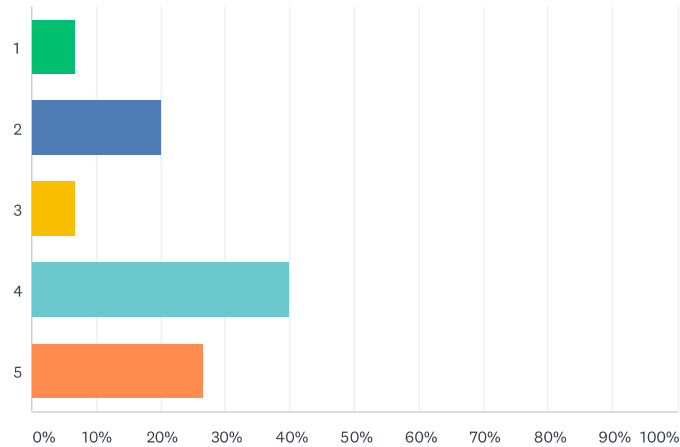
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	20.00%	3
2	0.00%	0
3	20.00%	3
4	13.33%	2
5	46.67%	7
Befragte insgesamt: 15		

F25 Für alle sollte eine Vitamin D3- Supplementation während der Wintersaison in Betracht gezogen werden. Für Personen mit begrenzter Sonnenlichtexposition (zB. für Menschen in Pflegeeinrichtungen, dunkler Hautfarbe oder Menschen die ihre Haut ganzjährig bedecken), sollte eine ganzjährige Vitamin D3- Supplementation in Betracht gezogen werden.

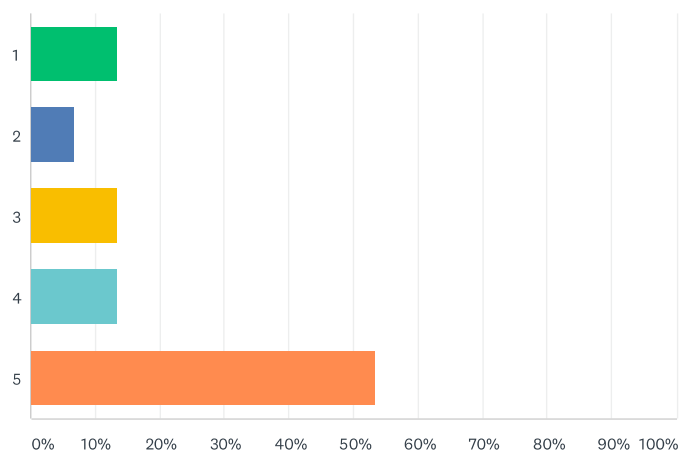
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	6.67%	1
2	20.00%	3
3	6.67%	1
4	40.00%	6
5	26.67%	4
Befragte insgesamt: 15		

F26 Eine Therapie mit Biphosphonaten sollte nach drei bis fünf Jahren evaluiert und eine Therapiepause in Betracht gezogen werden. Eine Therapiepause sollte im Sinne einer „shared decision“ zwischen Ärztin / Arzt und Patient/Inn, nach eingehender Nutzen-Risiko-Abschätzung einer fortgesetzten Therapie, erfolgen.

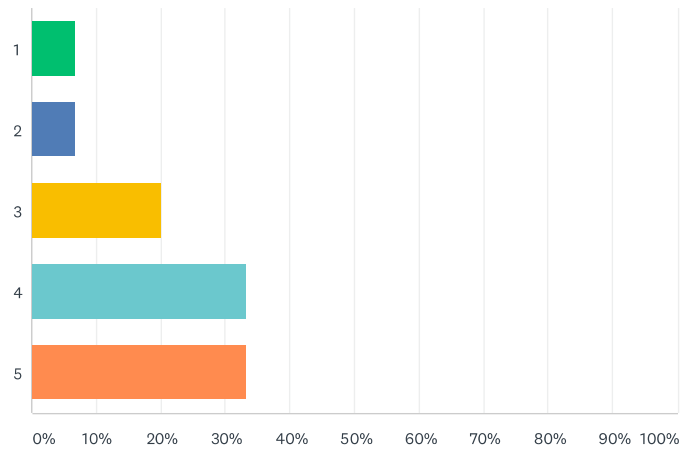
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
1	13.33% 2
2	6.67% 1
3	13.33% 2
4	13.33% 2
5	53.33% 8
Befragte insgesamt: 15	

## F27 Keine Biphosphonat-Therapie bei Patienten/Innen mit geringem Risiko für eine osteoporotische Fraktur.

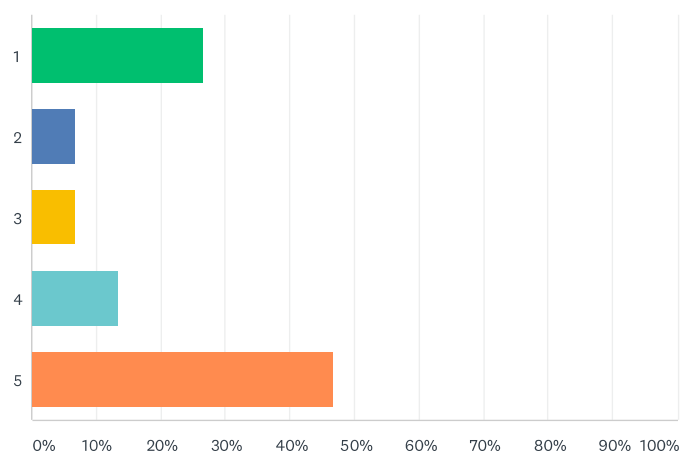
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	6.67%	1
2	6.67%	1
3	20.00%	3
4	33.33%	5
5	33.33%	5
Befragte insgesamt: 15		

**F28 Vor der Verabreichung von intraartikulären Glukokortikoid-Injektionen und / oder Glukokortikoid-Infiltrationen von Weichgeweben, bei nicht-entzündlichen muskulo-skelettalen Problemen, sollten nicht-invasive Maßnahmen, wie Sport und Physiotherapie in Betracht gezogen werden. Jeder invasive Eingriff (wie zB. Injektionen und Infiltrationen) bedarf der Zustimmung der Patientin / des Patienten und darf nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiko, sowie Aufklärung der Patienten/innen durch die Ärztin / den Arzt erfolgen.**

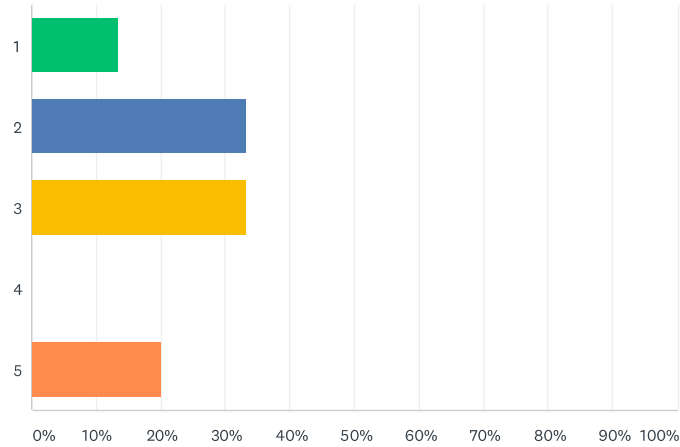
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	26.67%	4
2	6.67%	1
3	6.67%	1
4	13.33%	2
5	46.67%	7
Befragte insgesamt: 15		

### F29 Keine Verwendung einer sonographisch-gelenkten Injektion in den subacromialen Raum, da diese keine Vorteile gegenüber einer über anatomische Landmarken geführten Injektion bietet.

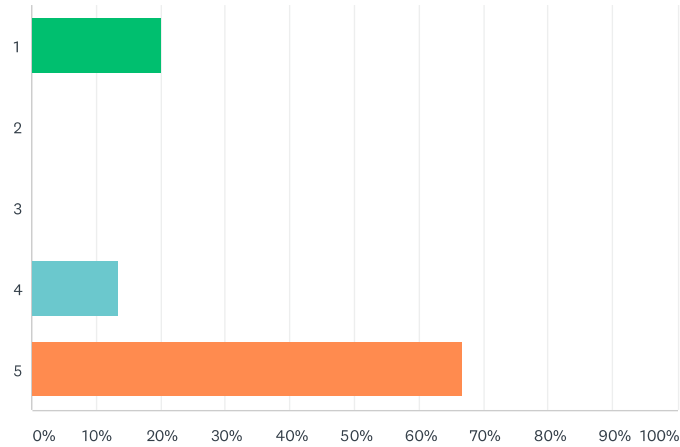
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	13.33%	2
2	33.33%	5
3	33.33%	5
4	0.00%	0
5	20.00%	3
Befragte insgesamt: 15		

### F30 Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel RF positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.

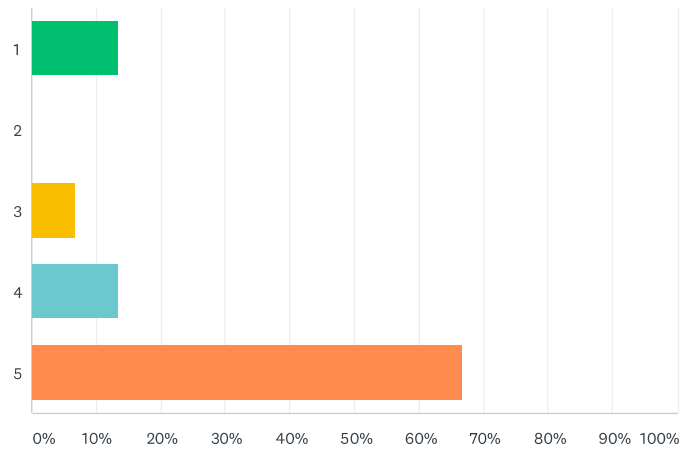
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	20.00%	3
2	0.00%	0
3	0.00%	0
4	13.33%	2
5	66.67%	10
Befragte insgesamt: 15		

### F31 Bei allen Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Impfkommision aufgefrischt werden.

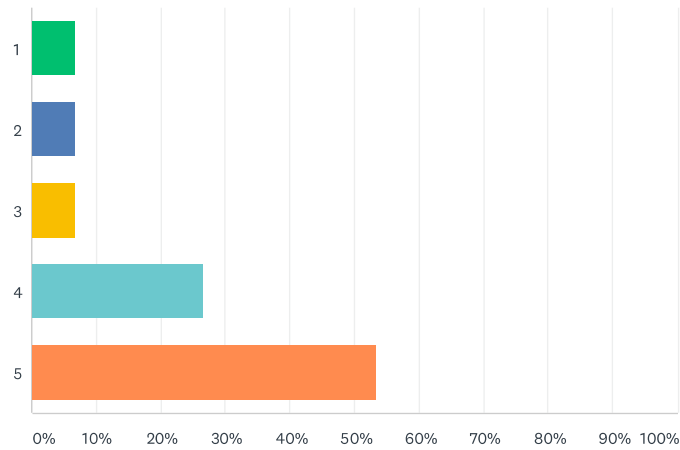
Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	13.33%	2
2	0.00%	0
3	6.67%	1
4	13.33%	2
5	66.67%	10
Befragte insgesamt: 15		

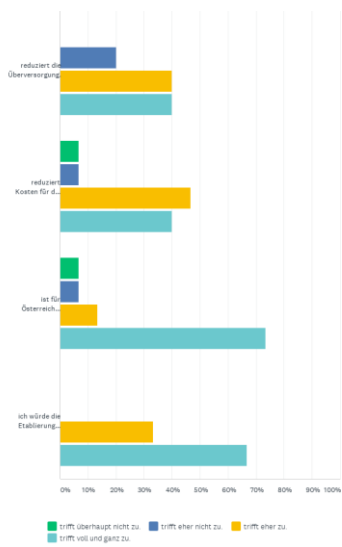
### F32 Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen soll erhoben und gegebenenfalls reduziert / behandelt werden.

Beantwortet: 15 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
1	6.67%	1
2	6.67%	1
3	6.67%	1
4	26.67%	4
5	53.33%	8
Befragte insgesamt: 15		

**F33: Wenn Sie nun alle Empfehlungen dieser Liste als Beispiel für die Choosing-Wisely-Initiative betrachten, wie schätzen Sie diese Initiative ein?**



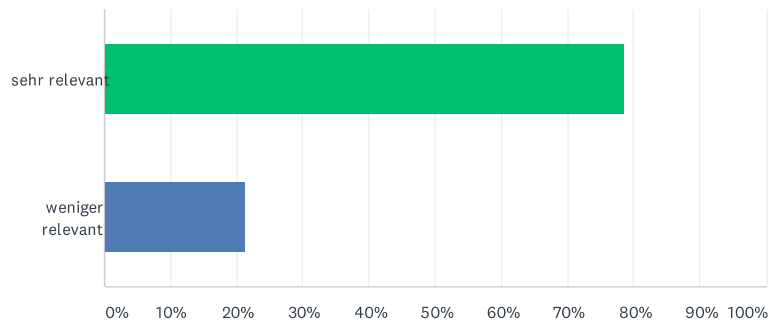
	TRIFFT ÜBERHAUPT NICHT ZU.	TRIFFT EHER NICHT ZU.	TRIFFT EHER ZU.	TRIFFT VOLL UND GANZ ZU.	INSGESAMT	GEWICHTETER MITTELWERT
reduziert die Überversorgung.	0.00% 0	20.00% 3	40.00% 6	40.00% 6	15	3.20
reduziert Kosten für die Patientenversorgung.	6.67% 1	6.67% 1	46.67% 7	40.00% 6	15	3.20
ist für Österreich sinnvoll.	6.67% 1	6.67% 1	13.33% 2	73.33% 11	15	3.53
ich würde die Etablierung einer Top-5-Liste für die Rheumatologie in Österreich positiv bewerten.	0.00% 0	0.00% 0	33.33% 5	66.67% 10	15	3.67

## Auswertung Fragebogen 2

Kopie von Etablierung von „choosing wisely“ Empfehlungen für die österreichische Rheumatologie – Delphi-Prozess I zur Etablierung einer Top-5-Liste

### F1 Keine Bestimmung von ANA als Screening-Test bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome eines systemischen Lupus erythematodes oder einer anderen Kollagenose.

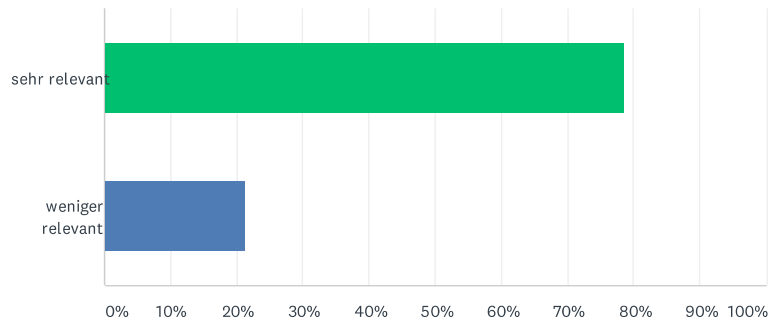
Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	78,57% 11
weniger relevant	21,43% 3
Befragte insgesamt: 14	

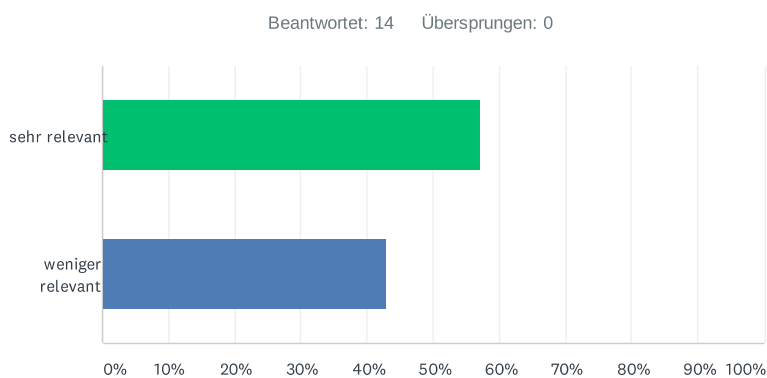
F2 C3, C4 und dsDNA sind wichtig für die Diagnose und die Abschätzung der Krankheitsaktivität bei Lupus. Ihre Bestimmung sollte Spezialistinnen und Spezialisten zur Überwachung der Krankheitsaktivität vorbehalten werden und als Screening-Testung vermeiden werden.

Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	78,57% 11
weniger relevant	21,43% 3
Befragte insgesamt: 14	

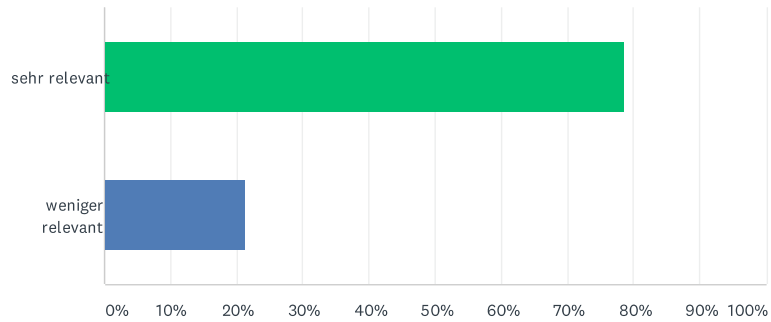
### F3 Keine Bestimmung von Anti-Neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) bei klinischem Verdacht auf eine Kollagenose, ohne adäquate und dokumentierte Evaluierung oder evidenten klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Vaskulitis.



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
sehr relevant	57,14%	8
weniger relevant	42,86%	6
Befragte insgesamt: 14		

## F4 Keine Bestimmung von HLA-B27 bei Patienten/Innen ohne spezifische klinische Zeichen oder Symptome einer Spondylarthritis.

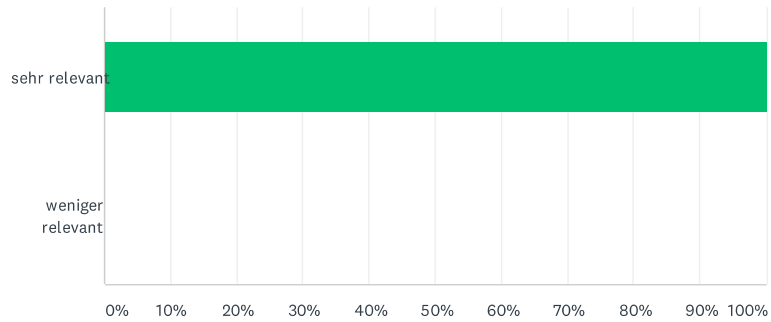
Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	78.57% 11
weniger relevant	21.43% 3
Befragte insgesamt: 14	

## F5 Ohne typische Anamnese und Klinik soll eine Borrelien-Serologie nicht bestimmt werden.

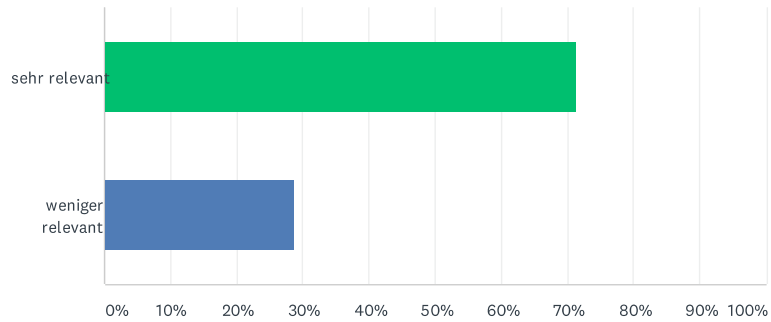
Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	100.00% 14
weniger relevant	0.00% 0
Befragte insgesamt: 14	

## F6 Keine systematische Wiederholung densitometrischer (DXA-)Analysen öfter als einmal alle zwei Jahre.

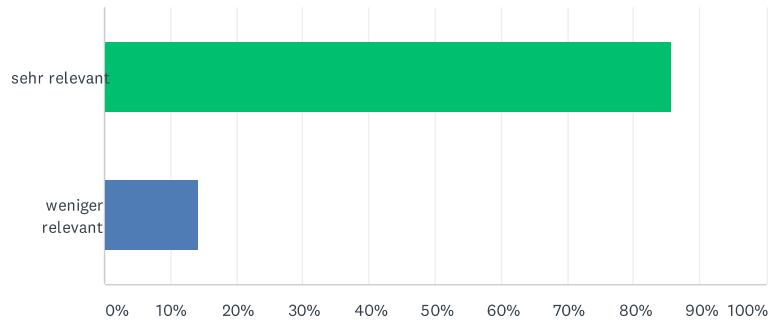
Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	71.43% 10
weniger relevant	28.57% 4
Befragte insgesamt: 14	

### F7 Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel RF positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.

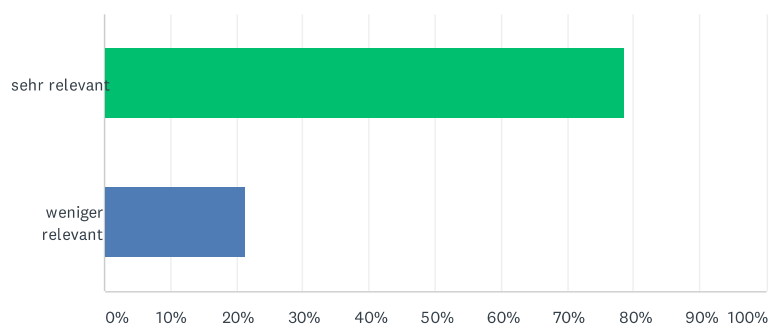
Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	85.71% 12
weniger relevant	14.29% 2
Befragte insgesamt: 14	

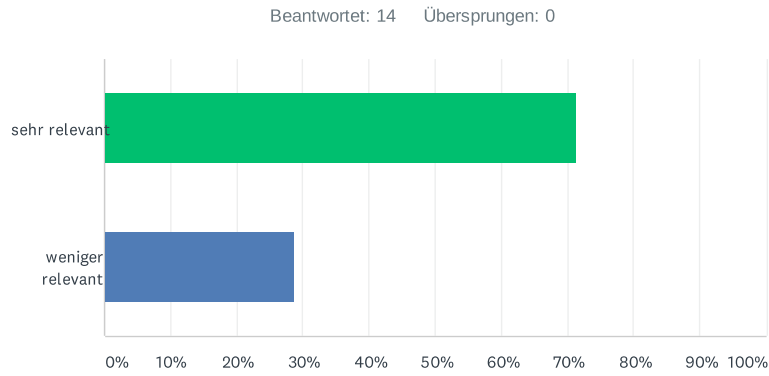
### F8 Bei allen Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Impfkommision aufgefrischt werden.

Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN	
sehr relevant	78.57%	11
weniger relevant	21.43%	3
Befragte insgesamt: 14		

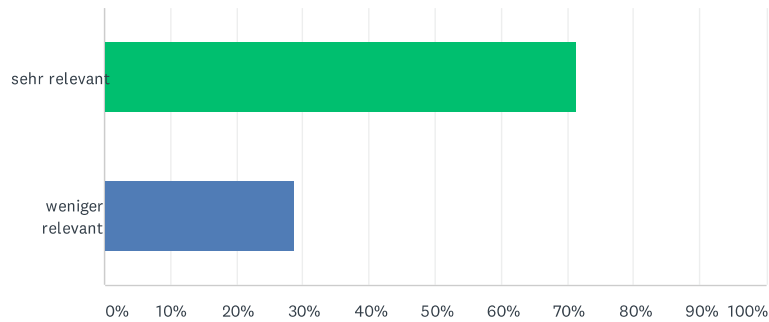
### F9 Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen soll erhoben und gegebenenfalls reduziert / behandelt werden.



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	71.43% 10
weniger relevant	28.57% 4
Befragte insgesamt: 14	

**F10 Eine entzündlich-rheumatische Erkrankung soll als Diagnose nicht verworfen werden, nur weil die Laborwerte (Entzündungsmarker, Serologie) normal sind.**

Beantwortet: 14 Übersprungen: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
sehr relevant	71.43% 10
weniger relevant	28.57% 4
Befragte insgesamt: 14	

## 14. Literaturverzeichnis

1. Schmidt G, Dinter D, Reiser MF, Schoenberg SO. The uses and limitations of whole-body magnetic resonance imaging. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(22):383-9.
2. Moyer VA, Force USPST. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):880-91, W312.
3. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;158(10):761-9.
4. Born KB, Levinson W. Choosing Wisely campaigns globally: A shared approach to tackling the problem of overuse in healthcare. *J Gen Fam Med.* 2019;20(1):9-12.
5. Sipila R, Makela M, Komulainen J. Highlighting the need for de-implementation - Choosing Wisely recommendations based on clinical practice guidelines. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):638.
6. Cassel CK, Guest JA. Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA.* 2012;307(17):1801-2.
7. Campbell EG, Regan S, Gruen RL, Ferris TG, Rao SR, Cleary PD, et al. Professionalism in medicine: results of a national survey of physicians. *Ann Intern Med.* 2007;147(11):795-802.
8. Brett AS, McCullough LB. Addressing requests by patients for nonbeneficial interventions. *JAMA.* 2012;307(2):149-50.
9. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health.* 2015;25(6):1053-8.
10. Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health.* 2012;12:80.
11. Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2017;99:269-76.
12. Richter-Kuhlmann E. Choosing wisely: Mut haben, etwas nicht zu tun. *Dtsch Arztebl International.* 2015;112(44):A-1810.
13. Medicine AFABol, Medicine A-AFACoP-ASol, European Federation of Internal M. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med.* 2002;136(3):243-6.
14. Foundation A, Foundation A-A, European Federation of Internal M. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):170-2.
15. Blank L, Kimball H, McDonald W, Merino J, Foundation A, Foundation ACP, et al. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter 15 months later. *Ann Intern Med.* 2003;138(10):839-41.
16. Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):749-50.
17. Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform--the Top Five list. *N Engl J Med.* 2010;362(4):283-5.
18. Good Stewardship Working G. The "top 5" lists in primary care: meeting the responsibility of professionalism. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1385-90.

19. Mason DJ. Choosing wisely: changing clinicians, patients, or policies? *JAMA*. 2015;313(7):657-8.
20. Berwick DM, Hackbarth AD. Eliminating waste in US health care. *JAMA*. 2012;307(14):1513-6.
21. Fenton JJ, Franks P, Feldman MD, Jerant A, Henry SG, Paterniti DA, et al. Impact of patient requests on provider-perceived visit difficulty in primary care. *J Gen Intern Med*. 2015;30(2):214-20.
22. Yazdany J, Schmajuk G, Robbins M, Daikh D, Beall A, Yelin E, et al. Choosing wisely: the American College of Rheumatology's Top 5 list of things physicians and patients should question. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):329-39.
23. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23).
24. Bendstrup E, Moller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019;8(12).
25. Charoenngam N, Ponvilawan B, Ungprasert P. Patients with rheumatoid arthritis have a higher risk of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019;282:112484.
26. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8.
27. Ma Y, Tong H, Zhang X, Wang M, Yang J, Wu M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):144.
28. Partington R, Helliwell T, Muller S, Abdul Sultan A, Mallen C. Comorbidities in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):258.
29. Raksasuk S, Ungprasert P. Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(1):147-54.
30. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
31. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S. Risk of ischemic stroke in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):128-31.
32. Ungprasert P, Srivali N, Cheungpasitporn W, Davis Iii JM. Risk of incident chronic obstructive pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):290-4.
33. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(4):434-41.
34. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C. Rheumatoid arthritis and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurol India*. 2016;64(1):56-61.
35. van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:184.
36. Yates M, Luben R, Hayat S, Mackie SL, Watts RA, Khaw KT, et al. Cardiovascular risk factors associated with polymyalgia rheumatica and giant cell

- arteritis in a prospective cohort: EPIC-Norfolk Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):319-23.
37. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2717-26.
  38. Geryk LL, Carpenter DM, Blalock SJ, DeVellis RF, Jordan JM. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):366-74.
  39. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415-21.
  40. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53-61.
  41. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
  42. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
  43. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39.
  44. Mucke J, Dusing C, Chehab G, Schneider M. [Treat to target in systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol*. 2020;79(4):351-8.
  45. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-9.
  46. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):16-22.
  47. Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF, Morales-Torres JLA, Chalem P, Restrepo JFM, et al. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):47.
  48. Feddersen H, Mechlenborg Kristiansen T, Tanggaard Andersen P, Horslev-Petersen K, Primdahl J. Juggling identities of rheumatoid arthritis, motherhood and paid work - a grounded theory study. *Disabil Rehabil*. 2019;41(13):1536-44.
  49. Salazar-Mejia CE, Galarza-Delgado DA, Colunga-Pedraza IJ, Azpiri-Lopez JR, Wah-Suarez M, Wimer-Castillo BO, et al. Relationship Between Work Productivity and Clinical Characteristics in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(6):327-32.
  50. van Vilsteren M, Boot CR, Knol DL, van Schaardenburg D, Voskuyl AE, Steenbeek R, et al. Productivity at work and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:107.
  51. Albrecht K, Dorner T, Redeker I, Karberg K, Marschall U, Zink A, et al. Comorbidity and health care utilisation in persons with Sjogren's syndrome: a claims data analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):78-84.

52. Esbensen BA, Stallknecht SE, Madsen ME, Hagelund L, Pilgaard T. Correlations of fatigue in Danish patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237117.
53. Ortiz-Haro AB, Lerma-Talamantes A, Cabrera-Vanegas A, Contreras-Yanez I, Pascual-Ramos V. Development and validation of a questionnaire assessing household work limitations (HOWL-Q) in women with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236167.
54. Bai B, Chen M, Fu L, Liu H, Jin L, Wei T, et al. Quality of life and influencing factors of patients with rheumatoid arthritis in Northeast China. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):119.
55. Rodriguez MA, Rivero-Carrera NN, Rey-Puente JC, Serra-Bonett N, Al Snih S. Role of depressive symptoms in the health-related quality of life of Venezuelan patients with rheumatoid arthritis. Results from a tertiary care center. *Qual Life Res*. 2020;29(8):2129-36.
56. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P, Srisomnuek A. Prevalence of and factors associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter prospective cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(3):302-8.
57. Sunar I, Ataman S, Nas K, Kilic E, Sargin B, Kasman SA, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multi-center study. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):283-94.
58. Larice S, Ghiggia A, Di Tella M, Romeo A, Gasparetto E, Fusaro E, et al. Pain appraisal and quality of life in 108 outpatients with rheumatoid arthritis. *Scand J Psychol*. 2020;61(2):271-80.
59. Pieringer H, Puchner R, Pohanka E, Danninger K. Power of national economy, disease control and employment status in patients with RA-an analytical multi-site ecological study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):461-5.
60. Sautner J, Puchner R, Alkin A, Pieringer H. Depression: a common comorbidity in women with rheumatoid arthritis-results from an Austrian cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(1):e033958.
61. Husberg M, Bernfort L, Hallert E. Presence of anti-citrullinated protein antibodies and costs and disease activity in early rheumatoid arthritis - a 3-year follow-up. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):379-88.
62. Husberg M, Bernfort L, Hallert E. Costs and disease activity in early rheumatoid arthritis in 1996-2000 and 2006-2011, improved outcome and shift in distribution of costs: a two-year follow-up. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(5):378-83.
63. Hsieh PH, Wu O, Geue C, McIntosh E, McInnes IB, Siebert S. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):771-7.
64. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, Kotter I, Hoese G, Pfafflin A, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):738-45.
65. Batko B, Rolska-Wojcik P, Wladysiuk M. Indirect Costs of Rheumatoid Arthritis Depending on Type of Treatment-A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16).
66. Hannonen P. [Can the prognosis of rheumatoid arthritis be improved by medication?]. *Duodecim*. 1993;109(7):610-6.
67. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;111(6):446-51.

68. Lard LR, Huizinga TW, Hazes JM, Vliet Vlieland TP. Delayed referral of female patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2190-2.
69. Puchner R, Janetschko R, Kaiser W, Linkesch M, Steininger M, Tremetsberger R, et al. Efficacy and Outcome of Rapid Access Rheumatology Consultation: An Office-based Pilot Cohort Study. *J Rheumatol.* 2016;43(6):1130-5.
70. Resman-Targoff BH, Cicero MP. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals. *Am J Manag Care.* 2010;16(9 Suppl):S249-58.
71. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2009;151(9):612-21.
72. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(35):1-610.
73. van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YP, Allaart CF, de Vries-Bouwstra JK, Hazes JM, Kerstens PJ, et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(3):291-9.
74. Bansback N, Marra CA, Finckh A, Anis A. The economics of treatment in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(1):83-92.
75. March L, Lapsley H. What are the costs to society and the potential benefits from the effective management of early rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15(1):171-85.
76. Alves de Oliveira Junior H, Pereira da Veiga T, Acurcio FA, Almeida AM, Ribeiro Dos Santos JB, da Silva MRR, et al. Impact of biologic DMARDs on quality of life: 12-month results of a rheumatic diseases cohort using the Brazilian EQ-5D tariff. *Hosp Pract (1995).* 2020;48(4):213-22.
77. Chen MH, Lee MH, Liao HT, Chen WS, Lai CC, Tsai CY. Health-related quality of life outcomes in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis after tapering biologic treatment. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):429-38.
78. Henaux S, Ruyssen-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):515-22.
79. Birkner B, Rech J, Stargardt T. Cost-utility analysis of de-escalating biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2020;15(1):e0226754.
80. Tanaka E, Inoue E, Yamaguchi R, Shimizu Y, Kobayashi A, Sugimoto N, et al. Pharmacoeconomic analysis of biological disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis based on real-world data from the IORRA observational cohort study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017;27(2):227-36.
81. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
82. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1799-807.

83. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42.
84. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30.
85. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):174-87.
86. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1576-82.
87. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8.
88. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* 1993;32(10):903-7.
89. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
90. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358(9285):903-11.
91. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
92. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14.
93. Nam SW, Kang T. A Pragmatic Application of Ultrasonography for the Assessment of Disease Activity in Patients with Early Inflammatory Arthritis. *J Clin Med.* 2021;10(2).
94. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):671-4.
95. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S14-36.
96. Benvenuti F, Gatto M, Larosa M, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Cardiovascular risk factors, burden of disease and preventive strategies in patients with systemic lupus erythematosus: a literature review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(9):1373-85.
97. Goldacker S, Gause AM, Warnatz K, Kommission Pharmakotherapie der D. [Vaccination in adult patients with chronic inflammatory rheumatic diseases]. *Z Rheumatol.* 2013;72(7):690-4, 6-700, 2-4.

98. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, Nightingale P, Ferro CJ, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3493-500.
99. Pieringer H, Brummaier T, Schmid M, Pichler M, Hayat-Khayyati A, Ebner S, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for an increased augmentation index regardless of the coexistence of traditional cardiovascular risk factors. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(1):17-22.
100. Semb AG, Rollefstad S, van Riel P, KITAS GD, Matteson EL, Gabriel SE. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: a guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1284-8.
101. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(6):341-52.
102. Weijers JM, Rongen-van Dartel SAA, Hoevenaars D, Rubens M, Hulscher M, van Riel P. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):480-3.
103. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):307-17.
104. Lopez-Medina C, Molto A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):241-53.
105. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci.* 2013;345(6):431-6.
106. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(2):109-18.
107. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD. The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):369-73.
108. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. *Spine (Phila Pa 1976).* 1987;12(3):264-8.
109. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1823-8.
110. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):883-6.
111. de B.J., Polman A, de B.M. Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1961;20:215-20.
112. Dernis E, Said-Nahal R, D'Agostino MA, Aegerter P, Dougados M, Breban M. Recurrence of spondylarthropathy among first-degree relatives of patients: a systematic cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):502-7.
113. Diaz-Pena R, Castro-Santos P, Duran J, Santiago C, Lucia A. The Genetics of Spondyloarthritis. *J Pers Med.* 2020;10(4).

114. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):162-80.
115. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
116. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1264-8.
117. Braun J, Sieper J. [Spondyloarthritides]. *Z Rheumatol.* 2010;69(5):425-32; quiz 33-4.
118. Meier K, Schloegl A, Poddubnyy D, Ghoreschi K. Skin manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20975915.
119. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20939410.
120. Hysa E, Cutolo CA, Gotelli E, Pacini G, Schenone C, Kreps EO, et al. Immunopathophysiology and clinical impact of uveitis in inflammatory rheumatic diseases: an update. *Eur J Clin Invest.* 2021:e13572.
121. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, et al. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens.* 1997;49(2):116-23.
122. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
123. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
124. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:128-33.
125. Khan MA. Remarkable polymorphism of HLA-B27: an ongoing saga. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):337-41.
126. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-39.
127. Aouad K, Maksymowych WP, Baraliakos X, Ziade N. Update of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(6):101628.
128. Witte T, Baraliakos X. [Magnetic resonance imaging (MRI) diagnostics in axial spondyloarthritis]. *Z Rheumatol.* 2017;76(7):574-9.
129. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1958-63.
130. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
131. Kaeley GS. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 2): imaging. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 1):i15-i20.
132. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000-8.

133. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1060-71.
134. El Chami S, Springer JM. Update on the Treatment of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Med Clin North Am.* 2021;105(2):311-24.
135. Raheel S, Shbeeb I, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Polymyalgia Rheumatica 2000-2014 and Examination of Incidence and Survival Trends Over 45 Years: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(8):1282-5.
136. Crowson CS, Matteson EL. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):253-6.
137. Manzo C. Incidence and Prevalence of Polymyalgia Rheumatica (PMR): The Importance of the Epidemiological Context. The Italian Case. *Med Sci (Basel).* 2019;7(9).
138. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1454-61.
139. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgereit F, et al. [S2k guidelines: management of large-vessel vasculitis]. *Z Rheumatol.* 2020;79(Suppl 3):67-95.
140. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):882-9.
141. Gonzalez-Gay MA, Ortego-Jurado M, Ercole L, Ortego-Centeno N. Giant cell arteritis: is the clinical spectrum of the disease changing? *BMC Geriatr.* 2019;19(1):200.
142. Camellino D, Giusti A, Girasole G, Bianchi G, Dejaco C. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Polymyalgia Rheumatica. *Drugs Aging.* 2019;36(11):1015-26.
143. Manzo C, Nizama-Via A, Milchert M, Isetta M, Castagna A, Natale M, et al. Depression and depressive symptoms in patients with polymyalgia rheumatica: discussion points, grey areas and unmet needs emerging from a systematic review of published literature. *Reumatologia.* 2020;58(6):381-9.
144. Figus FA, Skoczynska M, McConnell R, Massazza G, Iagnocco A. Imaging in polymyalgia rheumatica: which technique to use? *Clin Exp Rheumatol.* 2020.
145. Camellino D, Duftner C, Dejaco C. New insights into the role of imaging in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1016-33.
146. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):636-43.
147. Yip A, Jernberg ET, Bardi M, Geiger J, Lohne F, Schmidt WA, et al. Magnetic resonance imaging compared to ultrasonography in giant cell arteritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):247.
148. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, Marko J, Civelek AC, Rosenblum JS, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1165-71.
149. Buttgereit F, Matteson EL, Dejaco C. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *JAMA.* 2020;324(10):993-4.

150. Camellino D, Matteson EL, Buttgereit F, Dejaco C. Monitoring and long-term management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(9):481-95.
151. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-28.
152. Pascart T, Liote F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):27-44.
153. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-90.
154. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.
155. Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The Epidemiology and Genetics of Hyperuricemia and Gout across Major Racial Groups: A Literature Review and Population Genetics Secondary Database Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3).
156. Elfishawi MM, Zleik N, Kvrjic Z, Michet CJ, Jr., Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018;45(4):574-9.
157. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):679-88.
158. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):513-8.
159. Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(2):133-9.
160. Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 Suppl 98):32-8.
161. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases - beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):592-602.
162. Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, Evison G. Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(3):280-4.
163. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):711-5.
164. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021.
165. Ho G, Jr., DeNuccio M. Gout and pseudogout in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1993;153(24):2787-90.
166. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388-96.
167. Bieber A, Schlesinger N, Fawaz A, Mader R. Chronic tophaceous gout as the first manifestation of gout in two cases and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):843-8.
168. Gutman AB. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum*. 1973;16(4):431-45.
169. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-70.
170. Masuda I, Ishikawa K. Clinical features of pseudogout attack. A survey of 50 cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1988(229):173-81.

171. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-9.
172. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of ultrasound in patients with gout: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):703-9.
173. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography in patients with gout: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):95-101.
174. Yu Z, Mao T, Xu Y, Li T, Wang Y, Gao F, et al. Diagnostic accuracy of dual-energy CT in gout: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2018;47(12):1587-93.
175. Carotti M, Salaffi F, Filippucci E, Aringhieri G, Bruno F, Giovine S, et al. Clinical utility of Dual Energy Computed Tomography in gout: current concepts and applications. *Acta Biomed.* 2020;91(8-S):116-24.
176. Gandikota G, Fakuda T, Finzel S. Computed tomography in rheumatology - From DECT to high-resolution peripheral quantitative CT. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(6):101641.
177. Filippou G, Pascart T, Iagnocco A. Utility of Ultrasound and Dual Energy CT in Crystal Disease Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(5):15.
178. Clarson LE, Chandratre P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(3):335-43.
179. Fisher MC, Rai SK, Lu N, Zhang Y, Choi HK. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1289-94.
180. Parperis K, Papachristodoulou E, Kakoullis L, Rosenthal AK. Management of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):84-94.
181. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):571-5.
182. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):188-205.
183. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
184. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):157-65.
185. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(12):715-26.
186. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074-82.
187. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1061-5.
188. Hoyer BF. [New treatments for systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2020;79(4):342-50.

189. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, Papneja A, Gladman DD. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1808-16.
190. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
191. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61-4.
192. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-7.
193. Hernandez-Rodriguez J, Molloy ES, Hoffman GS. Single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):40-6.
194. Hernandez-Rodriguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(1):38-45.
195. Saadoun D, Vautier M, Cacoub P. Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Circulation*. 2021;143(3):267-82.
196. Malpas AM, Ball RY, Mukhtyar C, MacKay JW, Omer M. Testicular vasculitis: a diagnostic conundrum. *Oxf Med Case Reports*. 2020;2020(4):omaa028.
197. Quartuccio L, Treppo E, Valent F, De Vita S. Healthcare and economic burden of ANCA-associated vasculitis in Italy: an integrated analysis from clinical and administrative databases. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):581-9.
198. Pagnoux C, Teixeira L. [Wegener's granulomatosis]. *Presse Med*. 2007;36(5 Pt 2):860-74.
199. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1121-5.
200. Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Watts R, Luqmani R, Koldingsnes W. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2316-24.
201. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nolle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):257-66.
202. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488-98.
203. Kumar A, Pandhi A, Menon A, Sharma SK, Pande JN, Malaviya AN. Wegener's granulomatosis in India: clinical features, treatment and outcome of twenty-five patients. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2001;43(4):197-204.
204. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94.
205. Suchowiecki K, Reid SP, Simon GL, Firestein GS, Chang A. Persistent Joint Pain Following Arthropod Virus Infections. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(4):26.
206. Zhou SY, Zhang C, Shu WJ, Chong LY, He J, Xu Z, et al. Emerging roles of coronavirus in autoimmune diseases. *Arch Med Res*. 2021.
207. Nair R, Schweizer ML, Singh N. Septic Arthritis and Prosthetic Joint Infections in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):715-29.
208. Riley TR, George MD. Risk for infections with glucocorticoids and DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1).

209. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-65.
210. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15084.
211. Liew IY, Mak TM, Cui L, Vasoo S, Lim XR. A Case of Reactive Arthritis Secondary to Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(6):233.
212. Rihl M, Kuipers JG. [Reactive arthritis: from pathogenesis to novel strategies]. *Z Rheumatol*. 2010;69(10):864-70.
213. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(1):69-79.
214. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1089-134.
215. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev*. 2018;42(3):233-58.
216. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme Disease in Humans. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;42:333-84.
217. Hamer SA, Tsao JI, Walker ED, Hickling GJ. Invasion of the lyme disease vector *Ixodes scapularis*: implications for *Borrelia burgdorferi* endemicity. *Ecohealth*. 2010;7(1):47-63.
218. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):187-210.
219. Rosenberg R, Lindsey NP, Fischer M, Gregory CJ, Hinckley AF, Mead PS, et al. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases - United States and Territories, 2004-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(17):496-501.
220. Hubalek Z. Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:31-50.
221. Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, Oei GA, Spanjaard L, Takumi K, et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol*. 2016;42:66-76.
222. Strnad M, Honig V, Ruzek D, Grubhoffer L, Rego ROM. Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Prevalence in Questing *Ixodes ricinus* Ticks. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(15).
223. Estrada-Pena A, Cutler S, Potkonjak A, Vassier-Tussaut M, Van Bortel W, Zeller H, et al. An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in ticks in Europe. *Int J Health Geogr*. 2018;17(1):41.
224. Geebelen L, Van Cauteren D, Devleeschauwer B, Moreels S, Tersago K, Van Oyen H, et al. Combining primary care surveillance and a meta-analysis to estimate the incidence of the clinical manifestations of Lyme borreliosis in Belgium, 2015-2017. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(3):598-605.
225. Hanrahan JP, Benach JL, Coleman JL, Bosler EM, Morse DL, Cameron DJ, et al. Incidence and cumulative frequency of endemic Lyme disease in a community. *J Infect Dis*. 1984;150(4):489-96.
226. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis*. 2003;37(4):528-32.

227. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjowall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;7(1):71-9.
228. Carlsson H, Ekerfelt C, Henningsson AJ, Brudin L, Tjernberg I. Subclinical Lyme borreliosis is common in south-eastern Sweden and may be distinguished from Lyme neuroborreliosis by sex, age and specific immune marker patterns. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(3):742-8.
229. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;37:51-110.
230. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012;379(9814):461-73.
231. Strle F, Maraspin V, Pleterski-Rigler D, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T, et al. Treatment of borrelial lymphocytoma. *Infection.* 1996;24(1):80-4.
232. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med.* 1995;333(20):1319-27.
233. Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis: clinical definition and differential diagnosis. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;77:64-73.
234. McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med.* 1989;110(5):339-45.
235. Colucciello M. Ocular Lyme borreliosis. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1350-1.
236. Hashimoto Y, Takahashi H, Matsuo S, Hirai K, Takemori N, Nakao M, et al. Polymerase chain reaction of *Borrelia burgdorferi* flagellin gene in Shulman syndrome. *Dermatology.* 1996;192(2):136-9.
237. Reimers CD, de Koning J, Neubert U, Preac-Mursic V, Koster JG, Müller-Felber W, et al. *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients. *J Neurol.* 1993;240(5):278-83.
238. Viljanen MK, Oksi J, Salomaa P, Skurnik M, Peltonen R, Kalimo H. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from the blood and a subcutaneous lesion of a patient with relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis. *J Infect Dis.* 1992;165(3):596-7.
239. Oksi J, Mertsola J, Reunanen M, Marjamäki M, Viljanen MK. Subacute multiple-site osteomyelitis caused by *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis.* 1994;19(5):891-6.
240. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med.* 1987;107(5):725-31.
241. Arvikar SL, Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(2):269-80.
242. Deanehan JK, Kimia AA, Tan Tanny SP, Milewski MD, Talusan PG, Smith BG, et al. Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas. *Pediatrics.* 2013;131(3):e695-701.
243. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 1989;321(9):586-96.
244. Herzer P. Joint manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;77:55-63.
245. Weber K, Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* 1986;263(1-2):209-28.
246. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med.* 1999;130(1):32-6.

247. Centers for Disease C, Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995;44(31):590-1.
248. Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(1):9-15.
249. Li X, McHugh GA, Damle N, Sikand VK, Glickstein L, Steere AC. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin and joints of patients with erythema migrans or lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2238-47.
250. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med.* 1994;330(4):229-34.
251. Lawson JP, Steere AC. Lyme arthritis: radiologic findings. *Radiology.* 1985;154(1):37-43.
252. Valand HA, Goyal A, Melendez DA, Matharu SS, Mangat HS, Tu RK. Lyme Disease: What the Neuroradiologist Needs to Know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(12):1998-2000.
253. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3079-86.
254. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(11-12):393-7.
255. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):1056-60.
256. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(1):71-81.
257. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing G. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47(4):434-44.
258. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F, et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(2):316-24.
259. Hu LT. In the clinic. Lyme disease. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):ITC2- - ITC-16.
260. Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1997;127(12):1106-8.
261. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):34-45.
262. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1515-26.
263. Force USPST. Screening for osteoporosis: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011;154(5):356-64.

264. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):958-68.
265. Ballantyne JC. Avoiding Opioid Analgesics for Treatment of Chronic Low Back Pain. *JAMA.* 2016;315(22):2459-60.
266. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-30.
267. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweeney E, et al. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):713-9.
268. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med.* 2007;357(14):1422-30.
269. Sigal LH. Musculoskeletal features of Lyme disease: understanding the pathogenesis of clinical findings helps make appropriate therapeutic choices. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(5):256-65.
270. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1873-8.
271. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1128-33.
272. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.
273. Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmstrom G, Larsson PT, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register-- 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(4):668-73.
274. Hensor EM, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG, Consortium Y. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1521-9.
275. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1484-90.
276. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z J Med.* 1990;20(3):231-6.
277. Maillefert JF, Pfitzenmeyer P, Thenet M, Olsson NO, Piroth C, Behin A, et al. Prevalence of ANCA in a hospitalized elderly French population. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(6):603-7.
278. Hayashi N, Koshihara M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol.* 2008;18(2):153-60.
279. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a

- task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301-11.
280. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789-98.
281. Landewe RB, Gunther KP, Lukas C, Braun J, Combe B, Conaghan PG, et al. EULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):12-9.
282. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):318-23.
283. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75.
284. Fitch-Rogalsky C, Steber W, Mahler M, Lupton T, Martin L, Barr SG, et al. Clinical and serological features of patients referred through a rheumatology triage system because of positive antinuclear antibodies. *PLoS One*. 2014;9(4):e93812.
285. Gundin S, Irure-Ventura J, Asensio E, Ramos D, Mahler M, Martinez-Taboada V, et al. Measurement of anti-DFS70 antibodies in patients with ANA-associated autoimmune rheumatic diseases suspicion is cost-effective. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):10.
286. Satoh M, Chan EK, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2319-27.
287. Sharp CA, Bruce IN. Efficiency in follow-up immunology testing for patients with connective tissue diseases and vasculitis. *Clin Med (Lond)*. 2011;11(6):632-3.
288. Tonutti E, Bizzaro N, Morozzi G, Radice A, Cinquanta L, Villalta D, et al. The ANA-reflex test as a model for improving clinical appropriateness in autoimmune diagnostics. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):9.
289. Wandstrat AE, Carr-Johnson F, Branch V, Gray H, Fairhurst AM, Reimold A, et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2006;27(3):153-60.
290. Burr ML, Viatte S, Bukhari M, Plant D, Symmons DP, Thomson W, et al. Long-term stability of anti-cyclic citrullinated peptide antibody status in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R109.
291. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465-74.
292. Babatunde OO, Jordan JL, Van der Windt DA, Hill JC, Foster NE, Protheroe J. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178621.
293. Mandel S, Schilling J, Peterson E, Rao DS, Sanders W. A retrospective analysis of vertebral body fractures following epidural steroid injections. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(11):961-4.
294. Mohamadi A, Chan JJ, Claessen FM, Ring D, Chen NC. Corticosteroid Injections Give Small and Transient Pain Relief in Rotator Cuff Tendinosis: A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(1):232-43.

295. Nguyen C, Boutron I, Baron G, Sanchez K, Palazzo C, Benchimol R, et al. Intradiscal Glucocorticoid Injection for Patients With Chronic Low Back Pain Associated With Active Discopathy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017;166(8):547-56.
296. Scott A, Khan KM. Corticosteroids: short-term gain for long-term pain? *Lancet.* 2010;376(9754):1714-5.
297. Steuri R, Sattelmayer M, Elsig S, Kolly C, Tal A, Taeymans J, et al. Effectiveness of conservative interventions including exercise, manual therapy and medical management in adults with shoulder impingement: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Br J Sports Med.* 2017;51(18):1340-7.
298. Wang W, Shi M, Zhou C, Shi Z, Cai X, Lin T, et al. Effectiveness of corticosteroid injections in adhesive capsulitis of shoulder: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(28):e7529.
299. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):e1-e45.
300. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
301. Lopez-Hoyos M, Cabeza R, Martinez-Taboada VM, Crespo J, SanSegundo D, Blanco R, et al. Clinical disease activity and titers of anti-dsDNA antibodies measured by an automated immunofluorescence assay in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14(7):505-9.
302. Nasiri S, Karimifar M, Bonakdar ZS, Salesi M. Correlation of ESR, C3, C4, anti-DNA and lupus activity based on British Isles Lupus Assessment Group Index in patients of rheumatology clinic. *Rheumatol Int.* 2010;30(12):1605-9.
303. Retraction Note to: Correlation of ESR, C3, C4, anti-DNA and lupus activity based on British Isles Lupus Assessment Group Index in patients of rheumatology clinic. *Rheumatol Int (2010)30:1605-9.* *Rheumatol Int.* 2016;36(5):749.
304. Rostom S, Dougados M, Gossec L. New tools for diagnosing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2010;77(2):108-14.
305. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.
306. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):355-61.
307. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):455-66.
308. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182(17):1864-73.
309. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD003376.
310. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD001155.

311. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD004523.
312. Fisher BA, Frank JW, Taylor PC. Do Tc-99m-diphosphonate bone scans have any place in the investigation of polyarthralgia? *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1036-7.
313. Picano E, Matucci-Cerinic M. Unnecessary radiation exposure from medical imaging in the rheumatology patient. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(9):1537-9.
314. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1535-40.
315. Whallett A, Evans N, Bradley S, Jobanputra P. Isotope bone scans: an assessment of their diagnostic use in polyarticular pain of uncertain origin. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):784-5.
316. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2017;189(18):E659-E66.
317. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(9):872-82.
318. Khan M, Evaniew N, Bedi A, Ayeni OR, Bhandari M. Arthroscopic surgery for degenerative tears of the meniscus: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014;186(14):1057-64.
319. Siemieniuk RAC, Harris IA, Agoritsas T, Poolman RW, Brignardello-Petersen R, Van de Velde S, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee arthritis and meniscal tears: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2017;357:j1982.
320. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, Itala A, Joukainen A, Nurmi H, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2515-24.
321. Wai EK, Kreder HJ, Williams JI. Arthroscopic debridement of the knee for osteoarthritis in patients fifty years of age or older: utilization and outcomes in the Province of Ontario. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(1):17-22.
322. Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A, Espigol-Frigole G, Bosch X. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2009;169(20):1839-50.
323. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med.* 2012;366(3):225-33.
324. Gourlay ML, Overman RA, Fine JP, Filteau G, Cawthon PM, Schousboe JT, et al. Time to Osteoporosis and Major Fracture in Older Men: The MrOS Study. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):727-36.
325. White VanGompel EC, Franks P, Robbins JA, Fenton JJ. Incidence and Predictors of Repeat Bone Mineral Densitometry: A Longitudinal Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2017;32(10):1090-6.
326. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17-23.
327. Buchbinder R, Richards B, Harris I. Knee osteoarthritis and role for surgical intervention: lessons learned from randomized clinical trials and population-based cohorts. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):138-44.

328. Fedorka CJ, Cerynik DL, Tauberg B, Toossi N, Johanson NA. The relationship between knee arthroscopy and arthroplasty in patients under 65 years of age. *J Arthroplasty*. 2014;29(2):335-8.
329. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, de Chaves L, Cole BJ, Dahm DL, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1675-84.
330. Thorlund JB, Juhl CB, Roos EM, Lohmander LS. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *BMJ*. 2015;350:h2747.
331. Graves JM, Fulton-Kehoe D, Martin DP, Jarvik JG, Franklin GM. Factors associated with early magnetic resonance imaging utilization for acute occupational low back pain: a population-based study from Washington State workers' compensation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(19):1708-18.
332. Jarvik JG, Gold LS, Comstock BA, Heagerty PJ, Rundell SD, Turner JA, et al. Association of early imaging for back pain with clinical outcomes in older adults. *JAMA*. 2015;313(11):1143-53.
333. Suri P, Boyko EJ, Goldberg J, Forsberg CW, Jarvik JG. Longitudinal associations between incident lumbar spine MRI findings and chronic low back pain or radicular symptoms: retrospective analysis of data from the longitudinal assessment of imaging and disability of the back (LAIDBACK). *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:152.
334. Webster BS, Bauer AZ, Choi Y, Cifuentes M, Pransky GS. Iatrogenic consequences of early magnetic resonance imaging in acute, work-related, disabling low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(22):1939-46.
335. Bloom JE, Rischin A, Johnston RV, Buchbinder R. Image-guided versus blind glucocorticoid injection for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):CD009147.
336. Dogu B, Yucel SD, Sag SY, Bankaoglu M, Kuran B. Blind or ultrasound-guided corticosteroid injections and short-term response in subacromial impingement syndrome: a randomized, double-blind, prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(8):658-65.
337. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, Strand V, Hurley FL, Joh T, et al. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1129-37.
338. Aletaha D, Bluml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(1):e000009.
339. Kuru O, Bilgici A, Birinci A, Ulusoy H, Durupinar B. Prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(10):650-4.
340. van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort C, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(6):689-97.
341. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, Lomicronpez Hoyos M, Lakos G, Buchner C, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416.
342. Vassilopoulos D, Niles JL, Villa-Forte A, Arroliga AC, Sullivan EJ, Merkel PA, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with various pulmonary diseases or multiorgan dysfunction. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):151-5.

343. Davis LA, Goldstein B, Tran V, Keniston A, Yazdany J, Hirsh J, et al. Applying Choosing Wisely: Antinuclear Antibody (ANA) and Sub-Serology Testing in a Safety Net Hospital System. *Open Rheumatol J*. 2015;9:82-7.
344. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirjak L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2087-93.
345. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Vettori S, Iudici M, Bondanini F, et al. Early systemic sclerosis: analysis of the disease course in patients with marker autoantibody and/or capillaroscopic positivity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1520-7.
346. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1107-16.
347. Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. I. Ultrasonography of the shoulder. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1):6-11.
348. Iagnocco A, Porta F, Cuomo G, Delle Sedie A, Filippucci E, Grassi W, et al. The Italian MSUS Study Group recommendations for the format and content of the report and documentation in musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):367-73.
349. Rodrigues AM, Canhao H, Marques A, Ambrosio C, Borges J, Coelho P, et al. Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis - 2018 update. *Acta Reumatol Port*. 2018;43(1):10-31.
350. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72(1):1-8.
351. Ranque-Garnier S, Eldin C, Sault C, Raoult D, Donnet A. Management of patients presenting with generalized musculoskeletal pain and a suspicion of Lyme disease. *Med Mal Infect*. 2019;49(2):157-66.
352. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):118-24.
353. Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, Scavarda C, Dornbush R, Bittker S, et al. Long-term Assessment of Post-Treatment Symptoms in Patients With Culture-Confirmed Early Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1800-6.
354. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1209-20.
355. Baker PJ. A Review of Antibiotic-Tolerant Persisters and Their Relevance to Posttreatment Lyme Disease Symptoms. *Am J Med*. 2020;133(4):429-31.
356. Robertson J, Guy E, Andrews N, Wilske B, Anda P, Granstrom M, et al. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis. *J Clin Microbiol*. 2000;38(6):2097-102.
357. Muller I, Freitag MH, Poggensee G, Scharnetzky E, Straube E, Schoerner C, et al. Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:595427.

358. Dandache P, Nadelman RB. Erythema migrans. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(2):235-60, vi.
359. Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(12):1236-40.
360. Das S, Hammond-McKibben D, Guralski D, Lobo S, Fiedler PN. Development of a sensitive molecular diagnostic assay for detecting *Borrelia burgdorferi* DNA from the blood of Lyme disease patients by digital PCR. *PLoS One.* 2020;15(11):e0235372.
361. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Med Mal Infect.* 2019;49(5):335-46.
362. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):8-16, e1-4.
363. Ramsey AH, Belongia EA, Chyou PH, Davis JP. Appropriateness of Lyme disease serologic testing. *Ann Fam Med.* 2004;2(4):341-4.
364. Fallon BA, Pavlicova M, Coffino SW, Brenner C. A comparison of Lyme disease serologic test results from 4 laboratories in patients with persistent symptoms after antibiotic treatment. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1705-10.
365. Marques AR. Laboratory diagnosis of Lyme disease: advances and challenges. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(2):295-307.
366. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect.* 2019;49(5):318-34.
367. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect.* 2019;49(2):121-32.
368. John TM, Taege AJ. Appropriate laboratory testing in Lyme disease. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(11):751-9.
369. Morsley K, Miller A, Luqmani R, Fina-Aviles F, Javaid MK, Edwards CJ, et al. Rheumatoid factor testing in Spanish primary care: A population-based cohort study including 4.8 million subjects and almost half a million measurements. *Reumatol Clin.* 2019;15(6):350-4.
370. Miller A, Mahtani KR, Waterfield MA, Timms A, Misbah SA, Luqmani RA. Is rheumatoid factor useful in primary care? A retrospective cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1089-93.
371. van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491-6.
372. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med.* 2013;126(4):342-8.
373. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tijhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):490-4.
374. Ruta S, Prado ES, Chichande JT, Ruta A, Salvatori F, Magri S, et al. EULAR definition of "arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis" in a large

- cohort of patients included in a program for rapid diagnosis: role of auto-antibodies and ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1493-9.
375. Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Davis P, Suarez-Almazor ME. Referral and diagnosis of common rheumatic diseases by primary care physicians. *Br J Rheumatol*. 1998;37(11):1215-9.
376. Newkirk MM. Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity? *Clin Immunol*. 2002;104(1):1-13.
377. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):380-6.
378. Arntz OJ, Pieters BCH, Thurlings RM, Wenink MH, van Lent P, Koenders MI, et al. Rheumatoid Arthritis Patients With Circulating Extracellular Vesicles Positive for IgM Rheumatoid Factor Have Higher Disease Activity. *Front Immunol*. 2018;9:2388.
379. Alemao E, Bao Y, Weinblatt ME, Shadick N. Association of Seropositivity and Mortality in Rheumatoid Arthritis and the Impact of Treatment With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Results From a Real-World Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):176-83.
380. Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(3):157-61.
381. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727-34.
382. Menzel EJ, Zlabinger GJ, Dunky A, Steffen C. Autoimmunity and T-cell subpopulations in old age. *Arch Gerontol Geriatr*. 1988;7(4):249-60.
383. Arvey A, Rowe M, Legutki JB, An G, Gollapudi A, Lei A, et al. Age-associated changes in the circulating human antibody repertoire are upregulated in autoimmunity. *Immun Ageing*. 2020;17:28.
384. Van Hoovels L, Jacobs J, Vander Cruyssen B, Van den Breemt S, Verschueren P, Bossuyt X. Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):667-77.
385. Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, van Delft MAM, Verheul MK, Toes REM, Trouw LA, et al. The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2145-53.
386. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjoberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):36-45.
387. Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B, Ozer C, Balci A. The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(5):337-42.
388. Finckh A, Courvoisier D, Lamacchia C, Recherche clinique en rhumatismes i. Measuring ACPA in the general population or primary care: is it useful? *RMD Open*. 2020;6(1).
389. Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2435-41.

390. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412.
391. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-11.
392. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Chereshneva MV, Churilov LP, et al. Antinuclear Autoantibodies in Health: Autoimmunity Is Not a Synonym of Autoimmune Disease. *Antibodies (Basel)*. 2021;10(1).
393. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):1026-35.
394. Mahler M, Pierangeli S, Meroni PL, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic autoimmune disorders. *J Immunol Res*. 2014;2014:263091.
395. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-89.
396. Avery TY, van de Cruys M, Austen J, Stals F, Damoiseaux JG. Anti-nuclear antibodies in daily clinical practice: prevalence in primary, secondary, and tertiary care. *J Immunol Res*. 2014;2014:401739.
397. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(7):325-9.
398. Im JH, Chung MH, Park YK, Kwon HY, Baek JH, Lee SY, et al. Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(3):177-85.
399. Lerma LA, Chaudhary A, Bryan A, Morishima C, Wener MH, Fink SL. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100073.
400. Vlagea A, Falagan S, Gutierrez-Gutierrez G, Moreno-Rubio J, Merino M, Zambrana F, et al. Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;127:42-9.
401. Dinse GE, Parks CG, Meier HCS, Co CA, Chan EKL, Jusko TA, et al. Prescription medication use and antinuclear antibodies in the United States, 1999-2004. *J Autoimmun*. 2018;92:93-103.
402. Turan Farasat V, Ecemis T, Dogan Y, Sener AG, Terek Ece G, Dundar PE, et al. A Multicenter Analysis of Subjectivity of Indirect Immunofluorescence Test in Antinuclear Antibody Screening. *Arch Rheumatol*. 2019;34(3):326-33.
403. Fritzler MJ. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):272-80.
404. Mohammed AS, Boddu P, Mael D, Samee M, Villines D. Inappropriate use of commercial Antinuclear Antibody Testing in a community-based US hospital: a retrospective study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(4):32031.
405. Landewe RBM. Overdiagnosis and overtreatment in rheumatology: a little caution is in order. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1394-6.
406. van der Helm-van Mil A. Early identification of rheumatoid arthritis: the risk of overtreatment in perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):e107.
407. Siontis GC, Ioannidis JP. Risk factors and interventions with statistically significant tiny effects. *Int J Epidemiol*. 2011;40(5):1292-307.

408. van Steenbergen HW, da Silva JAP, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(1):32-41.
409. Rose NR. Prediction and prevention of autoimmune disease: a personal perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:117-28.
410. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(4):212-28.
411. Theander E, Jonsson R, Sjostrom B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjogren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2427-36.
412. Gan RW, Trouw LA, Shi J, Toes RE, Huizinga TW, Demoruelle MK, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. *J Rheumatol*. 2015;42(4):572-9.
413. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-33.
414. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
415. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
416. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-27.
417. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1267-80.
418. Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M, Jones H, Szumski A, Bukowski JF, et al. MRI evidence of structural changes in the sacroiliac joints of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis even in the absence of MRI inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):126.
419. Lapane KL, Khan S, Shridharmurthy D, Beccia A, Dube C, Yi E, et al. Primary care physician perspectives on barriers to diagnosing axial Spondyloarthritis: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):204.
420. Riechers E, Baerlecken N, Baraliakos X, Achilles-Mehr Bakhsh K, Aries P, Bannert B, et al. Sensitivity and Specificity of Autoantibodies Against CD74 in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(5):729-35.
421. Komsalova LY, Martinez Salinas MP, Jimenez JFG. Predictive values of inflammatory back pain, positive HLA B27 antigen and acute and chronic magnetic resonance changes in early diagnosis of Spondyloarthritis. A study of 133 patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244184.
422. Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009;22(1):62-8.
423. Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):19.
424. Braun J, Mosch T, Fischer I, Kiltz U. [Identification of patients with axial spondylarthritis in primary care (AWARE study)]. *Z Rheumatol*. 2019;78(6):568-76.

425. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):625-34.
426. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2344-51.
427. Dejaco C, Lackner A, Buttgereit F, Matteson EL, Narath M, Sprenger M. Rheumatology Workforce Planning in Western Countries: A Systematic Literature Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1874-82.
428. Olsen NJ, Karp DR. Finding lupus in the ANA haystack. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000384.
429. Grygiel-Gorniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. *Reumatologia*. 2018;56(4):243-8.
430. Centers for Disease C, Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(12):243-8.
431. Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working G. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA*. 2007;298(18):2155-63.
432. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041.
433. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:158.
434. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
435. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, Roll P, Scharbatke EC, Ostermeier E, et al. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1533-9.
436. Ziade N, El Khoury B, Zoghbi M, Merheb G, Abi Karam G, Mroue K, et al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7683.
437. Murray K, Low C, O'Rourke A, Young F, Callanan I, Feeney E, et al. A quality improvement intervention failed to significantly increase pneumococcal and influenza vaccination rates in immunosuppressed inflammatory arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):747-54.
438. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
439. Shechtman L, Lahad K, Ben-Zvi I. Adult Still's Disease Triggered by Influenza Vaccine. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(3):196-7.
440. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29.

441. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019;5(2):e001035.
442. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, Carmagnola S, Clementi E, Danelli P, et al. How to Manage COVID-19 Vaccination in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: An Expert Opinion by IMIDs Study Group. *Front Immunol*. 2021;12:656362.
443. Kneitz C, Kruger K. [Infection prophylaxis in rheumatic diseases]. *Z Rheumatol*. 2021;80(2):149-57.
444. Kwok TSH, Libman M, Lake SL. Vaccination in adults with autoimmune rheumatic diseases. *CMAJ*. 2019;191(36):E1005.
445. Wong PKK, Hanrahan P. Management of vaccination in rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(6):720-34.
446. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):220-6.
447. Stapleton JT, Wagner N, Tuetken R, Bellamy AR, Hill H, Kim S, et al. High dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-alpha inhibitor therapy and healthy controls: Results of the DMID 10-0076 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2020;38(23):3934-41.
448. Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, Mallen CD, Zhang W, Doherty M, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in autoimmune rheumatic diseases treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3666-75.
449. Richi P, Alonso O, Martin MD, Gonzalez-Hombrado L, Navio T, Salido M, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2751-6.