

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie

Funktionsbereich Rheumatologie

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

Auswertung einer Sprechstunde zur Früherkennung der Rheumatoiden Arthritis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Buchbender

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

Ko-Referent: Prof. Dr. med. Axel Scherer

Meiner Familie

Inhalt

1	Einleitung	5
1.1	<i>Rheumatoide Arthritis</i>	5
1.2	<i>Die frühe RA</i>	10
1.3	<i>Rheumatologische Versorgungsstruktur</i>	18
1.4	<i>Zielsetzung der Arbeit</i>	21
2	Material und Methoden	22
2.1	<i>Die Früharthritissprechstunde Düsseldorf</i>	22
2.2	<i>Datenerhebung</i>	23
2.3	<i>Patientenkollektiv</i>	27
2.4	<i>Statistische Methoden</i>	30
3	Ergebnisse	31
3.1	<i>Auswertung des Anmeldeformulars für die Früharthritissprechstunde</i>	31
3.2	<i>Auswertung der Telefonanamnese</i>	34
3.3	<i>Auswertung des Rheumacheck Fragebogens</i>	39
3.4	<i>Auswertung in der Früharthritissprechstunde erhobener Befunde</i>	49
3.5	<i>Anbindung der Patienten an die rheumatologische Ambulanz</i>	56
4	Diskussion	57
5	Zusammenfassung	66
6	Abkürzungsverzeichnis	67
7	Abbildungsverzeichnis	69
8	Literaturverzeichnis	70
9	Anhang	83

1 Einleitung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen (ERE) sind zumeist chronisch verlaufende Krankheiten des Immunsystems, welche mit Entzündungen unterschiedlicher Körpergewebe, bevorzugt der Bewegungsorgane, einhergehen. Gelenkschmerzen, Bewegungseinschränkungen, aber auch Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Fieber oder Gewichtsverlust sind die wichtigsten Anzeichen. Darüberhinaus können innere Organe (z.B. Herz, Niere) in Mitleidenschaft gezogen werden. Bei chronischem Verlauf der Erkrankung kann es zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität kommen.

Unter dem Begriff ERE werden über 100 Krankheitsbilder zusammengefasst, von denen sich die meisten wiederum in drei große Gruppen gliedern lassen:

- entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule und einzelner Gelenke (Spondylarthritiden), z.B. ankylosierende Spondylitis (M.Bechterew)
- entzündliche Erkrankungen des Bindegewebes und der Gefäße (Kollagenosen/Vaskulitiden), z.B. Lupus erythematoses
- entzündliche Gelenkerkrankung (Polyarthritiden), z.B. rheumatoide Arthritis (RA)

Wegen der vielfältigen Erscheinungsformen erfordert die Diagnose einer ERE die Beobachtung einer Vielzahl klinischer Zeichen, eine zielgerichtete Anamnese und die Durchführung technischer Untersuchungen.

Die vorliegende Arbeit analysiert eine universitäre Sprechstunde, deren Schwerpunkt auf die Früherkennung der RA, der häufigsten ERE, gelegt wurde. Das hier zur Diagnosestellung angewandte Spektrum an Untersuchungen und labortechnischen Befunden wird dahingehend betrachtet, ob es für den Einsatz in Früharthritissprechstunden geeignet ist. Im Vordergrund der Arbeit steht die Frage nach einer geeigneten Selektion von Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine RA unter den zugewiesenen Patienten.

1.1 Rheumatoide Arthritis

Die RA ist die weltweit häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Bewegungsapparates. Sie führt unbehandelt früh zu Funktionseinschränkungen und schließlich Zerstörung der betroffenen Gelenke, beeinträchtigt die Erwerbsfähigkeit der Betroffenen und erlangt auf diesem Wege eine große sozioökonomische Bedeutung.

Die Prävalenz der RA wird mit 0,5 – 0,8% angegeben [Symmons et al., 2002]. Die Inzidenz der RA wird für Männer auf 25 bis 30 und für Frauen auf 50 bis 60 je 100.000 Erwachsene geschätzt [Silman und Hochberg 2001; Doran et al., 2002]. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter an. Bei Frauen liegt der Häufigkeitsgipfel im Alter zwischen 55 und 64 Jahren. Der Gipfel der Inzidenz bei Männern liegt mit 65 bis 75 Jahren später. Insgesamt sind Frauen in etwa dreimal häufiger betroffen als Männer [Symmons et al., 2002].

Zu den Risikofaktoren für eine RA zählen neben höherem Lebensalter und weiblichem Geschlecht auch Rauchen [Symmons et al., 1997], Übergewicht und Infektionen [Symmons et al., 2002]. Als genetischer Risikofaktor für die RA werden bestimmte Typen des HLA-DRB1, eine Variante des Histokompatibilitätskomplexes, betrachtet, die das sogenannte Shared Epitope, eine Peptid-Bindungsstelle tragen. Das Vorhandensein dieser HLA-DRB1 Varianten hat Bedeutung für die Initiation des Autoimmunprozesses, welcher der RA zu Grunde liegt und erhöht auf diesem Wege die Suszeptibilität der Merkmalsträger gegenüber der RA. Als protektive Faktoren für die Entwicklung einer RA und insbesondere für einen schweren Krankheitsverlauf werden Varianten des HLA-DRB1 verstanden, die das Peptid DERAA tragen [Vries et al., 2005].

Auf Grund der Schwere der Erkrankung und des chronischen Verlaufes hat die RA eine erhebliche Bedeutung für die Betroffenen und die Gesellschaft. Bereits in den ersten 10 Jahren der Erkrankung können sich bei etwa der Hälfte der Patienten schwere Einschränkungen der Funktionsfähigkeit einstellen [Young et al., 2000]. Weiter ergab sich für das untersuchte Kollektiv eine Wahrscheinlichkeit aus dem Erwerbsleben auszuschneiden von 5% nach dem ersten Jahr, 17% nach dem zweiten Jahr und 25% nach dem dritten Jahr der Erkrankung.

Da die Inzidenz der RA mit zunehmendem Lebensalter deutlich ansteigt, stellt sie als chronische Erkrankung bei einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung auch ein wachsendes volkswirtschaftliches Problem dar. Es ist von großer therapeutischer Bedeutung eine frühe Diagnose zu finden, so dass eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und eine Reduktion der Komorbiditäten und Gesundheitskosten erreicht werden kann.

Die RA ist eine chronische, entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die hauptsächlich die Gelenke betrifft und in ihrem schubweise progredienten Verlauf zu bleibenden schweren Gelenkveränderungen führen kann. Typischerweise präsentiert ein Patient mit RA die Symptome Schmerz, Schwellung und Steifheit der Gelenke [Visser et al., 2002]. Ebenfalls typisch ist das Vorliegen einer symmetrischen Polyarthritits [Bukhari et al., 2002], welche an den Händen

vorwiegend die Metacarpophalangealgelenke (MCP) und die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) betrifft. An den Füßen werden typischerweise die Metatarsophalangealgelenke (MTP) betroffen. Häufig wird die Umgebung des Gelenkes in den entzündlichen Prozess miteinbezogen. So bestehen regelmäßig Tenosynovitiden und Bursitiden. Begleitend zur Gelenksymptomatik können allgemeine Malaise und Kraftlosigkeit auftreten. Weitere extraartikuläre Manifestationen wie z.B. Pleuritiden, Perikarditiden und periphere Neuropathien bestehen nur selten und unabhängig von den Gelenksymptomen.

Die Prognose ist individuell unterschiedlich und gegenwärtig für den einzelnen Patienten nur unzureichend abzuschätzen. Die Erkrankungsintensität variiert dabei individuell im gesamten Spektrum zwischen selbstlimitierend auf der einen und schwersten Gelenkdestruktionen bis hin zum völligen Funktionsverlust der Gelenke auf der anderen Seite. Etwa 2/3 der Patienten mit einer diagnostizierten RA tragen ein hohes Risiko für eine progrediente Gelenkdestruktion und entwickeln im Verlauf von 5 Jahren eine wesentliche Funktionseinschränkung [Machold et al., 2002; van Zeben et al., 1994; Wiles et al., 2000; Lindqvist et al., 2002]. Ca. 1/3 der Patienten haben einen milden Verlauf ohne fortschreitende Zerstörung der Gelenke [Bukhari et al., 2003]. Weiterhin ist davon auszugehen, dass nach 20 Jahren Krankheitsdauer ungefähr 80 % der Patienten mit RA eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Funktionsverlust erleiden [Scott et al., 1987]. Darüber hinaus besteht für Patienten mit RA eine signifikant erhöhte Mortalität [Wolfe et al., 1994] mit einer im Durchschnitt um 3 bis 10 Jahre verringerten Lebenserwartung [Alamanos et al. 2001]. Die wichtigste Todesursache sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, für die durch die hohe rheumatische Entzündungsaktivität ein erhöhtes Risiko mitbedingt wird [Book et al., 2005; Gonzalez-Gay et al., 2007].

Eine persistierende RA führt zu typischen Gelenkveränderungen, die, wenn auch in interindividuell unterschiedlichem Ausmaß, eine funktionelle Einschränkung für den Patienten bedeuten. Als typische Gelenkveränderung für die fortgeschrittene RA sind Schwanenhals- und Knopflochdeformität zu nennen, sowie die 90°/90°- Deformierung des Daumens und die ulnare Deviation der Finger. Ebenso kann es im Verlauf zur volaren Subluxation des Handgelenkes mit Stufenbildung und zur sogenannten Bajonettstellung, der Dislokation des distalen Endes von Radius und Ulna kommen. Bei schwerem Verlauf reicht die Zerstörung der Gelenke bis hin zu Ankylosen und Mutilationen.

Den klinisch bekannten Veränderungen der Gelenke entspricht der radiologische Aspekt einer Arthritis mit einer gelenknahen Osteoporose als frühes, aber nicht obligates Zeichen. Die typisch erosiven Veränderungen, wie Usuren und Pseudozysten, können häufig bereits in frühen Krankheitsstadien an den Metacarpal- und Metatarsalköpfchen und distalen Ende der Ulna

gefunden werden. Weitere Zeichen sind die Gelenkspaltverschmälerung der betroffenen Gelenke, in schweren Fällen Ankylosen und Fehlstellungen. Auch wenn die RA nicht typischerweise die Wirbelsäule befällt gibt es doch in ca. 30% der Fälle eine Beteiligung der Halswirbelsäule. Die häufigste Komplikation der zervikalen Arthritis ist die atlantoaxiale Subluxation, seltener eine Spondylarthritis oder eine Diszitis.

Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) wurden 1987 entwickelt, um für klinische Studien Patienten mit einer bereits bestehenden RA auszuwählen. Diese Kriterien wurden durch Vertreter des ECR und der European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 grundlegend überarbeitet.

Von den ursprünglichen 7 ACR-Kriterien (s. Abbildung 1) müssen mindestens 4 erfüllt sein, um ein arthritisches Krankheitsbild als RA zu klassifizieren. Durch ihre weite Verbreitung und hohe Akzeptanz werden diese Kriterien häufig fälschlicherweise als Diagnosekriterien bezeichnet. Problematisch für die Diagnose einer beginnenden RA ist, dass die einzelnen Punkte dieser Kriterien eine unterschiedliche Qualität im Hinblick auf das Stadium der Erkrankung haben. Einerseits können Morgensteifigkeit und Gelenkschwellung auch Zeichen der frühen RA sein, Rheumaknoten und vor allem Knochenveränderungen treten dagegen oft erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf und persistieren dann meist. Streng nach den ACR-Kriterien beurteilt, kann eine beginnende RA demnach unter Umständen nicht als eine solche klassifiziert werden.

Zeichen und Symptome	Kommentare / Ausführungen
Morgensteifigkeit	> 1 h für > 6 Wochen
Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen	Schwellung oder Erguss > 6 Wochen
Arthritis an Hand- oder Fingergelenken	Mind. 1 MCP- oder PIP-Gelenk > 6 Wochen
Symmetrische Arthritis (gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion)	mindestens eine Region > 6 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • MCP-Gelenke • PIP-Gelenke • Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und MTP
Subkutane Rheumaknoten	objektiv beobachtete subkutane Knoten
Rheumafaktornachweis	mit einer Methode, deren positiver Nachweis unter 5% in einer normalen Kontrollgruppe liegt
Radiologische Veränderungen	typische Veränderungen der dorso-volaren Aufnahme von Hand und Handgelenk

Abbildung 1:ACR Kriterien zur Klassifikation der RA 1987

Um diesem Problem zu begegnen wurden die ACR/EULAR Kriterien 2010 erarbeitet, welche der frühen Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für eine persistierende oder erosive Arthritis gerechter werden sollen.

Von diesen insgesamt sechs Kriterien werden zwei als Voraussetzung dafür angesehen in einem zweiten Schritt einen Summenscore aus den übrigen vier Kriterien anzuwenden. Für Patienten mit gesicherter Synovialitis, im Sinne einer durch einen erfahrenen Untersucher bestätigten Gelenkschwellung, in mindestens einem Gelenk, welche nicht durch eine andere Erkrankung besser zu erklären ist, wird der nachfolgende Summenscore angewendet (s. Abbildung 2).

Bei einem Score von mindestens sechs Punkten wird das Krankheitsbild einer RA zugeordnet [Aletaha D et al. 2010].

ACR Kriterium	Punkte
Gelenkbeteiligung	
Mittlere bzw. große Gelenke:	
• 1 Gelenk betroffen	0
• > 1 nicht symmetrisches Gelenk	1
• > 1 symmetrisches Gelenk	1
Kleine Gelenke:	
• 1 - 3 kleine Gelenke betroffen	2
• 4 – 10 kleine Gelenke betroffen	3
• > 10 Gelenke (inkl. kleine) betroffen	5
Serologie	
• weder RF noch CCP positiv	0
• mind. 1 Test niedrig-positiv	2
• mind. 1 Test hoch-positiv	3
Akute- Phase- Proteine	
• weder CRP noch BSG abnormal	0
• sowohl CRP als auch BSG abnormal	1
Dauer der Synovitis	
• < 6 Wochen	0
• > 6 Wochen	1

Abbildung 2: 2010 Klassifikationskriterien für die RA nach ACR/EULAR

1.2 Die frühe RA

Die Früharthritis stellt sich bei Patienten, in Abgrenzung zum klassischen Bild der etablierten RA mit symmetrischer Polyarthrit der Finger- und Handgelenke, häufig als undifferenzierte Arthritis dar. Jede Gelenkschwellung, insbesondere der MCP- und PIP-, sowie der MTP-Gelenke ist, auch wenn asymmetrisch, verdächtig auf das Vorliegen einer frühen RA. In einem solchen Fall spricht man von einer Früharthritis oder frühen undifferenzierten Arthritis. 40 bis 50 % der Patienten mit einer Früharthritis erfahren eine spontane Besserung. Ein Drittel entwickelt

eine RA [Schett 2008]. Klinische Faktoren, die auf einen chronischen und erosiven Verlauf einer Früharthritiden hinweisen können sind [Visser et al., 2002]:

- Morgensteifigkeit von über 1 Stunde
- Befall von mindestens drei Gelenken
- bilateraler Druckschmerz der MTP- Gelenke
- Symptombdauer länger als sechs Wochen
- RF- Positivität
- Positivität für CCP- Antikörper
- Erhöhtes CRP
- Knöchelne Erosionen bei Erstvorstellung

Die Notwendigkeit der frühen Identifikation einer RA wiederum ergibt sich aus den Betrachtungen des Krankheitsverlaufes, hier besonders hinsichtlich des Zeitpunktes zu dem die bleibenden Schäden an den betroffenen Gelenken auftreten. Das Konzept des „Window of opportunity“ basiert auf folgenden Zusammenhängen: Einerseits fand man in Langzeitstudien, dass bereits nach 2 Jahren 90% der RA Patienten erosive Veränderungen der betroffenen Gelenke hatten [Quinn M und Emery P 2003]. Auf der anderen Seite zeigte sich, dass die Zahl der Erosionen von RA Patienten signifikant mit der Krankheitsdauer bis zur Ersttherapie assoziiert ist [Jansen et al., 2001] und dass der frühe Einsatz von DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs) innerhalb der ersten 6 Monate nicht nur das Risiko für einen schweren Funktionsverlust halbiert [Wiles et al., 2001] sondern auch die Aussicht auf eine Krankheitsremission signifikant um das 3 fache verbessert [Mottonen et al., 2002]. Insgesamt wurde deutlich, dass DMARDs die radiologisch fassbare Progression der Gelenkerstörung hemmen [Jones et al., 2003]. Die BeSt-Studie zeigte darüberhinaus die Überlegenheit einer frühen Kombinationstherapie (mit Infliximab oder Prednisolon) gegenüber den bisherigen, sequentiellen Therapieschemata [Goekoop-Ruiterman et al., 2008].

Diese Ergebnisse machten deutlich, dass die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung in den ersten Monaten nach Symptombeginn besonders hoch ist und dass es gerade diese Zeit ist, in der eine geeignete DMARD-Therapie einen guten Einfluss auf den langfristigen Verlauf der Erkrankung hat. Das Konzept des „Window of opportunity“ beinhaltet die mit einem weiteren Schlagwort belegte Therapiestrategie „Hit hard and early“. Aus diesem Umstand leitete sich der Wunsch ab die rheumatoide Arthritis möglichst früh diagnostizieren zu können, um sie wiederum früh einer geeigneten Therapie zuzuführen und damit ihren möglicherweise schweren

Verlauf günstig beeinflussen zu können. Besonders von einer solch frühen Diagnose und Therapieeinleitung innerhalb der ersten 6 Monate profitieren die 2/3 der RA Patienten mit einem hohen Risiko für einen Funktionsverlust [Lard et al., 2002]. Ein weiteres Argument für die frühe Identifizierung und Behandlung von Patienten mit RA wurde in einer Studie geliefert, in der gezeigt wurde, dass eine konsequente und intensive Therapie mit DMARDs (z.B. Methotrexat) zu einer Verminderung des Mortalitätsrisikos gegenüber nicht entsprechend behandelten RA-Patienten führt [Krause et al., 2000; Choi et al., 2002; Jacobsson et al., 2007].

Diagnose der frühen RA

Seit 2004 liegt eine interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) mit dem Titel „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ vor. In erster Linie richtet sich die Leitlinie an die Primärärzte in der Versorgung von RA Patienten, also an Hausärzte, hausärztliche Internisten und Orthopäden um an der Schnittstelle von Primärärzten zu Rheumatologen eine Verbesserung der Organisationsabläufe zu bewirken. Ziel der Leitlinie ist die Erhöhung des Anteils von Patienten mit einer beginnenden RA die innerhalb der ersten 3 Monate einem Rheumatologen vorgestellt werden. Hierdurch sollen wiederum möglichst viele Patienten von der frühen Einleitung einer eventuell notwendigen antirheumatischen Basistherapie innerhalb der ersten 3 Monate nach Krankheitsbeginn profitieren [Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis, M. Schneider].

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zum Management der frühen RA empfiehlt die Diagnosestellung in erster Linie durch eine rheumatologisch ausgerichtete Anamnese und körperliche Untersuchung. Technische und laborchemische diagnostische Verfahren werden nur zielgerichtet und ergänzend empfohlen.

Sowohl die Anamnese, als auch die körperliche Untersuchung orientieren sich an den Leitsymptomen Schmerz, Gelenkschwellung und Steifheit der Gelenke gemäß der oben erläuterten ACR Kriterien.

Anamnestisch richtungsweisend für die frühe RA ist dabei eine Morgensteifigkeit der betroffenen Gelenke von länger als 60 Minuten und eine Schwellung in mehr als zwei Gelenken, sowie Gelenkschmerzen und ein allgemeines Krankheitsgefühl [Visser et al., 2002]. Bestehen die genannten Symptome mindestens sechs Wochen, empfiehlt die DGRh eine Vorstellung bei einem Rheumatologen unter der Verdachtsdiagnose frühe RA.

Die körperliche Untersuchung dient zusätzlich dem Ausschluss anderer Ursachen für die bestehenden Beschwerden, also z.B. dem Ausschluss von polyartikulären Arthrosen [Bukhari et al., 2002]. Serologische Entzündungsparameter wie die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

(BSG), besonders das C-Reaktive-Protein (CRP) spiegeln die Krankheitsaktivität bei RA-Patienten wider. Das Vorliegen eines serologischen Entzündungsparameters ist zwar einerseits höchst unspezifisch für das Bestehen einer RA, andererseits macht das Fehlen eines solchen Entzündungsmarkers eine floride RA im Umkehrschluss eher unwahrscheinlich.

Neben BSG und CRP empfiehlt die DGRh die Anfertigung eines Blutbildes, um eine eventuell vorliegende Entzündungsanämie als weiteren Anhalt für eine chronische Entzündungsaktivität heranziehen zu können.

Bleiben die genannten Untersuchungen unauffällig gibt die Leitlinie eine Überarbeitung der Verdachtsdiagnose zu bedenken. Nur bei anhaltendem klinischen Verdacht auf eine RA sollen demnach spezifischere laborchemische Marker herangezogen werden [*Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis, M. Schneider, 2. Überarbeitete Auflage, Steinkopff Verlag Darmstadt 2007*].

Die Anti-Citrullin-AK, Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP), sind ein solcher für die frühe RA mit bis zu 80% sensitiver Marker. Ihr Vorteil gegenüber anderen Markern wie z.B. dem IgM-Rheumafaktor, welcher mit bis zu 86% noch sensitiver für die frühe RA ist, liegt in der hohen Spezifität des CCP von bis zu 97%. Die Spezifität des IgM-Rheumafaktors liegt zum Vergleich bei 84% für die frühe RA. Darüberhinaus erlaubt die Verwendung des CCP auch die Diagnosestellung Rheumafaktor negativer Verlaufsformen der RA [*Saraux et al., 2002; Bas et al 2002; van Boekel et al., 2002; Lindqvist et al., 2005; van Gaalen et al., 2004; Kastbom et al., 2004; Berglin et al., 2006; Nell et al., 2005; Ronnelid et al., 2005*]. Ein weiterer Vorteil der Bestimmung des CCP-Status liegt in der prognostischen Aussagekraft begründet. CCP-Antikörper sind assoziiert mit persistierender und erosiver Arthritis [*van Gaalen et al., 2004; Vliet Vlieland et al., 1997*]. Die Bestimmung anderer Autoimmunantikörper bietet die Möglichkeit andere klinisch ähnlich verlaufende rheumatologische Krankheitsbilder nachzuweisen oder auszuschließen. Differentialdiagnostisch bedeutend sind Kollagenosen, auszuschließen durch den fehlenden Nachweis von Antinukleären Antikörpern (ANA) und Vaskulitiden, welche serologisch durch das Vorliegen von Antineutrophilen-Cytoplasma-Antikörpern (ANCA) in Erscheinung treten. Nicht zu vernachlässigen ist bei begründetem Verdacht die Bestimmung des HLA-B27, einem genetischen Merkmal und Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer Spondylarthritis. Hinsichtlich der bildgebenden Verfahren empfiehlt die Kommission bildgebender Verfahren der DGRh die Röntgenaufnahme beider Hände und Füße als Standard für alle Patienten bei Erstvorstellung mit Verdacht auf RA. Die Röntgenaufnahme der Hände und Füße ist auch in solchen Fällen als sinnvoll zu betrachten, in denen aufgrund der geringen Entzündungsaktivität oder der kurzen Krankheitsdauer noch nicht

mit Erosionen gerechnet werden kann. Auf diese Weise wird ein röntgenologischer Ausgangsbefund erstellt, welcher insbesondere für die Verlaufsbeurteilung genutzt werden kann [Interdisziplinäre Leitlinie 2007]. Die Sonographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches besonders durch seine Verfügbarkeit und schnelle Durchführbarkeit eine gute Ergänzung zur klinischen Untersuchung darstellt. Mittels der Sonographie kann der Nachweis von Gelenkergüssen, entzündlicher Proliferationen der Synovialis und knöchernen Erosionen durchgeführt werden, zu beachten ist hierbei jedoch eine gewisse Untersucherabhängigkeit [Interdisziplinäre Leitlinie 2007]. Mittels konventioneller Röntgentechnik können die frühen Veränderungen einer beginnenden RA, namentlich Synovialitis und Knochenmarködem nicht erfasst werden [Conaghan et al., 2003]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aktuell das einzige bildgebende Verfahren, das ein solches Knochenmarködem als Prädiktor für die Entstehung erosiver Veränderungen erfassen kann [Savnik et al., 2001; McQueen et al., 1999; McQueen et al., 2003; Palosaari et al., 2006; Haavardsholm et al., 2008; Hetland et al., 2009]. Zusätzlich wurde gezeigt, dass die MRT eine zuverlässige Methode zur Erkennung von knöchernen Erosionen ist. Letztere können in der MRT-Untersuchung im Mittel 2 Jahre früher abgebildet werden als im konventionellen Röntgen [Ostergaard et al., 2003]. Eine weitere bildgebende Technik stellt die Skelettszintigraphie dar. Ihr gelingt ein unspezifischer Nachweis von Zonen gesteigerten Knochenstoffwechsels und die Darstellung deren Verteilungsmusters. [Interdisziplinäre Leitlinie 2007].

Therapie

Die Versorgung von Patienten mit RA soll möglichst von Beginn an in Form einer koordinierten, problemorientierten, multidisziplinären Behandlung erfolgen. Hierzu gehören neben der medikamentösen Therapie sicher auch die physiotherapeutische Betreuung sowie die Patientenschulung [Vliet Vlieland et al., 1996; Tjhuis et al., 2002]. Das Ziel der medikamentösen Therapie lautet Remission im Sinne einer dauerhaft kontrollierten Krankheitsaktivität. Für die medikamentöse Therapie der RA stehen dabei unterschiedliche Wirkstoffklassen zur Verfügung.

NSAR ist ein Überbegriff für Medikamente, welche das an Entzündungsvorgängen und Schmerzvermittlung beteiligte Enzym Cyclooxygenase (COX) hemmen. Präparate, die bei der RA zum Einsatz kommen sind z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Indometacin. Diese vermindern die Gelenkschmerzen der RA und erhöhen die Mobilität durch Verringerung der Gelenksteife. Der Krankheitsverlauf wird durch NSAR jedoch nicht beeinflusst [Furst 1994;

Brooks und Day 1991]. Limitierend für die Therapie mit NSAR sind die zahlreichen Nebenwirkungen der Substanzen. Im Vordergrund steht dabei die gastrointestinale Toxizität [*Wolfe et al., 1994; Fries et al., 1990*]. Ebenfalls zu den NSAR gehört die Gruppe der Coxibe, Substanzen, die selektiv das Isoenzym COX-2 hemmen. Stellvertretend als Beispiele für diese Medikamentengruppe sind Etoricoxib, Rofecoxib und Celecoxib zu nennen.

Unter DMARDs versteht man eine Gruppe von Medikamenten, welche in den Krankheitsverlauf der RA grundlegend krankheitsmodifizierend eingreifen. Diese auch als „Basistherapeutika“ bezeichneten Medikamente sollen in erster Linie der Gelenkzerstörung vorbeugen, bzw. das Fortschreiten der Zerstörung verzögern und somit die RA zum Stillstand bringen. Bei Absetzen der Basistherapie ist mit einer erhöhten Rezidivrate zu rechnen [*ten Wolde et al., 1996*] [*Gotzsche et al., 1996*]. Die Latenz vom Einnahmebeginn bis zum Wirkungseintritt liegt je nach Wirkstoff zwischen 4-16 Wochen. Als Basistherapeutika stehen zur Verfügung z.B. Methotrexat (MTX), Leflunomid, Sulphasalazin (SSZ), Chloroquin, Cyclosporin (CSA), Hydroxychloroquin (HCQ), parenterales Gold und Auranofin. Die im Ersteinsatz am häufigsten verwendete Substanz ist MTX. In einer randomisierten Studie erreichten rund 40 % der mit einer MTX-Monotherapie beginnenden Patienten das Therapieziel Remission [*Goekoop-Ruiterman et al., 2005*]. Für MTX sprechen ein relativ kurzfristiges Ansprechen und eine längerfristige Kontrolle der Erkrankung, bei akzeptabler Toxizität und niedrigen Kosten für das Medikament MTX [*Hider et al., 2006; Le et al., 2006*]. Die Therapie mit Leflunomid zeigte sich der MTX-Therapie ebenbürtig [*Gaujoux-Viala et al., 2010*]. SSZ und parenterales Gold waren effektiv in der Reduktion von Krankheitssymptomen und in der Verhinderung von Gelenkerosionen. Für CSA und HCQ konnte gezeigt werden, dass sie die Anzahl der geschwollenen Gelenke reduzieren. Andere Basistherapeutika wie z.B. Auranofin zeigten keine Überlegenheit gegenüber Placebo [*Gajoux-Viala C et al. 2010*]. Bei der Verordnung von Basistherapeutika ist darauf zu achten, dass es sich um relativ toxische Substanzen mit mannigfaltigen möglichen Nebenwirkungen handelt.

Eine weitere Wirkstoffgruppe sind die Biologika. Zu dieser Substanzgruppe zählen: Die TNF α -Inhibitoren Infliximab, Etanercept, Certolizumab, Adalimumab und Golimumab. Weiter der humane Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra und der Interleukin-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab, sowie der CD-20-Antikörper Rituximab. Der Einsatz der TNF α -Inhibitoren in Kombination mit MTX zeigte sich gegenüber der MTX-Monotherapie überlegen [*St Clair et al., 2004; Breedveld et al., 2006; Bathon et al., 2000; Weinblatt et al.,*

1999; Moreland et al., 1999]. Der guten Wirksamkeit der TNF α -Inhibitoren bei der frühen RA steht ein erhöhtes Infektionsrisiko als unerwünschte Wirkung gegenüber. Es zeigte sich, dass schwere Infektionen zwar selten auftreten, im Einzelfall jedoch ein lebensgefährliches Ausmaß erreichen können [Bongartz et al., 2006; Listing et al., 2005].

Eine begleitend zu den DMARDs durchgeführte Cortison-Therapie vereinigt eine entzündungshemmende und symptomlindernde Wirkung mit einem raschen Wirkungseintritt. Der symptomatische Effekt der Cortison-Therapie ist dem von NSARs überlegen [Gotzsche et al., 1998]. Der rasche Wirkungseintritt der Cortison-Gabe erlaubt die Überbrückung der langen Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt der DMARD-Therapie. Somit ist bei allen DMARDs die zusätzliche Gabe einer Cortison-Therapie in niedriger bis mittlerer Dosierung geeignet (5-20 mg Prednisonäquivalent), die Krankheitsaktivität bis zum Erreichen der Wirkung zu unterdrücken [Boers et al., 1997; Gotzsche et al., 1998; Kirwan et al., 1995]. Neben dem symptomatischen Effekt konnte für eine orale Cortisontherapie auch eine signifikante Verzögerung der radiologisch sichtbaren Gelenkzerstörung gezeigt werden [van Everdingen et al., 2002; Kirwan 1995; Hickling et al., 1998; Svensson et al., 2005]. Bei der Einleitung einer Cortison-Therapie sind jedoch auch die unerwünschten Wirkungen zu berücksichtigen. Eine große Kohortenstudie beschrieb eine Abnahme der Knochendichte mit einer Verdoppelung des Frakturrisikos bei einer mittleren Cortison-Dosis von 5mg täglich und einer Therapiedauer von 4 Jahren [Baltzan et al., 1999].

Die aktuellen Therapie-Empfehlung des EULAR für die RA empfehlen folgendes Vorgehen (s. Abbildung 3) [Smolen et al., 2010]:

Die Behandlung mit DMARDs sollte bei Diagnosestellung der RA beginnen.

Bis zum Erreichen einer Remission, sollte die Therapie unter strenger Überwachung durch den Rheumatologen alle ein bis drei Monate angepasst werden. Präparat der ersten Wahl ist MTX, bei Kontraindikationen für MTX die alternativen Wirkstoffe Leflunomid, SSZ oder parenterales Gold. Insbesondere für DMARD naive Patienten sollte dabei eine DMARD- Monotherapie (ggf. zusätzlich niedrig dosiertes Glukokortikoide) einer initialen DMARD- Kombinationstherapie vorgezogen werden. Ausnahmen können DMARD naive Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität und entsprechend hohem Risiko eines schweren, erosiven Krankheitsverlauf bilden, welche von einer initialen Kombinationstherapie aus MTX und Biologikum profitieren können. Glukokortikoide in niedriger Dosierung als initialer Kombinationspartner einer DMARD- Monotherapie mit großem klinischen Benefit, sollten möglichst rasch ausgeschlichen werden. Wird mit der DMARD-Monotherapie das Therapieziel nicht erreicht, ist das weitere Vorgehen

abhängig von Risikofaktoren für einen erosiven Krankheitsverlauf. Hierzu gehören: RF-Positivität, Positivität für CCP-Antikörper, hohe Werte des DAS, hohe entzündliche Aktivität mit hohem CRP und BSG und schließlich bereits früh aufgetretene knöcherne Erosionen. Liegen diese Faktoren vor, wird die zusätzliche Gabe von TNF-Inhibitoren, namentlich der Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab empfohlen. Bei niedrigem Risiko sollte ein Wechsel auf ein anderes synthetisches DMARD vorgenommen werden. Patienten, die wiederum therapierefraktär unter TNF- Inhibitoren sind, sollten ein anderes Biologikum (z.B. Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab) erhalten.

Befindet sich ein Patient in dauerhafter Remission, so kann bei einer Kombinationstherapie das Absetzen des Biologikums unter Fortführung von MTX erwogen werden. Weiter kann auch bei Remission unter einer DMARD-Monotherapie eine vorsichtige Dosisreduktion erwogen werden.

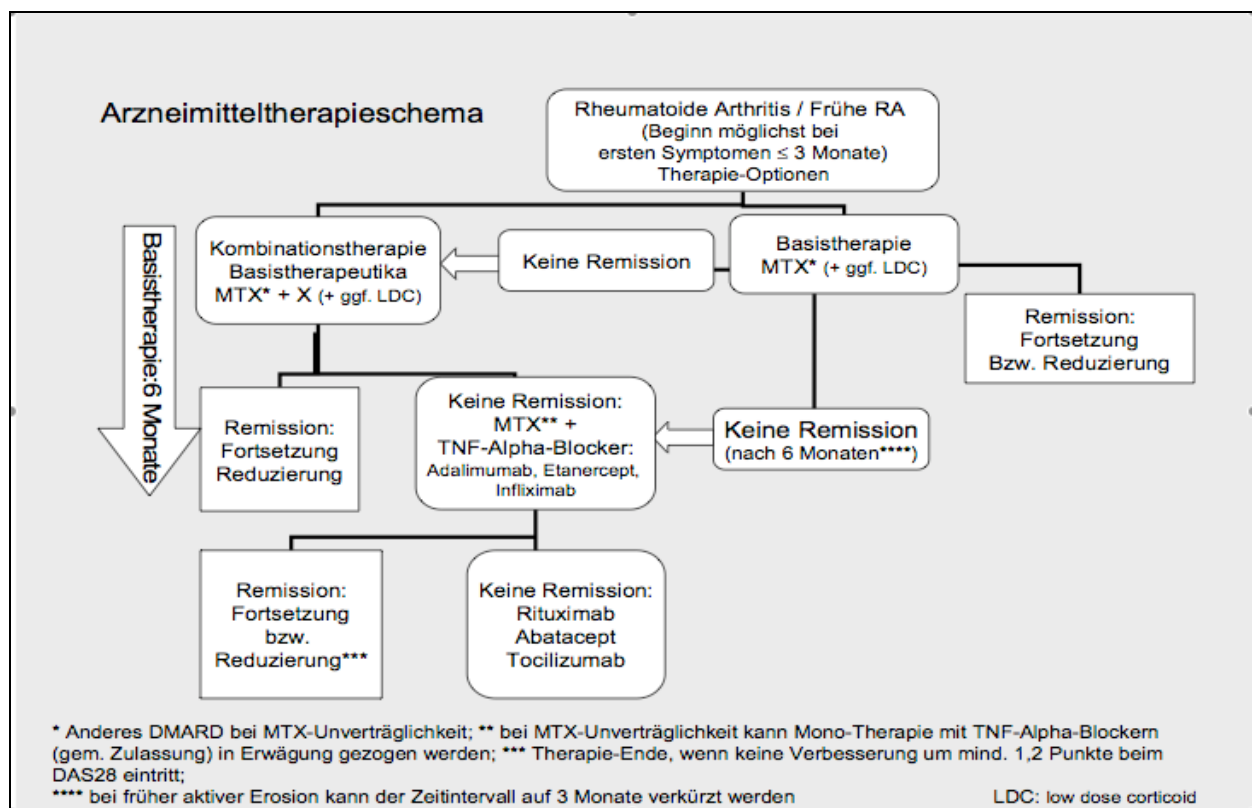


Abbildung 3: Therapeutischer Algorithmus RA EULAR nach Smolen et al., 2010

1.3 Rheumatologische Versorgungsstruktur

Die BRD verfügt laut Arztregister der Kassenärztlichen Bundesvereinigung über 674 internistische Rheumatologen. Das in der BRD ein deutliches Versorgungsdefizit bei lediglich einem internistischem Rheumatologen auf 150000 Einwohnern besteht ist offenkundig. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. fordert, basierend auf epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz von abklärungs- und behandlungsbedürftiger Krankheiten, sowie anhand von Annahmen über die jährlich notwendigen Kontakthäufigkeiten und deren jeweilige mittlere Dauer, dass für die Versorgung von 100.000 Einwohnern 2 internistische Rheumatologen. Dass die Dichte der Rheumatologischen Versorgung direkt mit der wünschenswert frühen Behandlung von RA-Patienten zusammenhängt, konnte in einer französischen Studie mit 812 RA-Patienten gezeigt werden [Fautrel B et al. 2010]. Weiter konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten, der in dem vom EULAR empfohlenen Zeitraum durch einen Rheumatologen betreut wurde, signifikant mit der Versorgungsdichte korrelierte.

Die stationäre Versorgung akut und chronisch Rheumakranker wird in Deutschland in 88 Krankenhäusern mit insgesamt 4.188 Betten, von denen 3267 (78%) auf die internistische Rheumatologie entfallen, gewährleistet. Die Versorgungsdichte ist ähnlich der Situation in der ambulanten Versorgung, in den einzelnen Bundesländern unterschiedlich. So finden sich in Bremen 131,8 Betten pro 1 Millionen Einwohner und beispielsweise in Sachsen nur 9 Betten pro 1 Millionen Einwohner. Die DGRh empfiehlt in ihrem aktuellen Memorandum ein Verhältnis von 50 akutrheumatologischen Betten pro 1 Millionen Einwohner und erachtet dieses Verhältnis für bedarfsdeckend [Kommission Versorgung der DGRh: Memorandum: Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland, Juni 2008,S.76].

Die Erkennung einer ERE und die Überweisung zu einem Facharzt obliegt zu einem Großteil den Hausärzten und Allgemeinmediziner, welche damit das entscheidende Instrument zu einer frühen Diagnose und frühen gezielten Therapie innerhalb des oben erwähnten „Window of opportunity“ in den Händen halten. Auf der anderen Seite führt die mangelhafte Verankerung der Rheumatologie in der ärztlichen Ausbildung dazu, dass gerade Hausärzte häufig rheumatologisch wenig qualifiziert sind und ihrer großen Verantwortung nicht gerecht werden können. Dieser Umstand führt dazu, dass eine Vielzahl von Patienten mit einer entzündlich rheumatologischen Erkrankung nicht oder erst sehr spät einem Rheumatologen vorgestellt

werden [Zink A et al 1995]. Im Jahre 1998 betrug der Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und Erstvorstellung bei einem Rheumatologen im Mittel 1,6 Jahre. Bei 14 % aller Patienten mit RA erfolgte die Erstvorstellung bei einem Rheumatologen sogar erst nach 5 Jahren Krankheitsdauer [Zink et al., 2001]. Aus neueren Ergebnissen der KD weiß man, dass sich nur maximal 25% der Patienten mit einer RA in rheumatologischer Betreuung befinden. Die übrigen 75% werden ausschließlich hausärztlich betreut. Dabei kommt ca. die Hälfte der Betroffenen während des gesamten Krankheitsverlaufs niemals in Kontakt zu einem Rheumatologen. Entscheidend ist, dass es zwischen fachärztlich und hausärztlich betreuten RA Patienten entscheidende Unterschiede hinsichtlich der Therapie gibt. Erhalten 90% der rheumatologisch mitbetreuten Patienten eine den Krankheitsverlauf günstig beeinflussende Basistherapie, so sind es unter den ausschließlich hausärztlich versorgten nur rund 40% und das Versäumnis bezüglich des möglichen Therapieeffekts groß [Hülsemann et al., 2007]. Seit 1992 existieren regionale Zusammenschlüsse, die Rheumazentren, in denen sich die Fachambulanzen und Facharztpraxen um eine Universitätsklinik gruppieren. Zusammengefasst sind die Rheumazentren in der Arbeitsgemeinschaft der regional kooperativen Rheumazentren (AGRZ) der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, welche sich die Ergänzung und Verbesserung der Betreuung chronisch Rheumakrankter zum Ziel gesetzt hat. Eine zentrale Aufgabe der aktuell 29 Rheumazentren ist die Kerndokumentation (KD), welche vom Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin entwickelt wurde und seit 1993 bundeseinheitlich durchgeführt wird.

Düsseldorf gehört zum Bezirk des Rheumazentrum Rhein- Ruhr. Im Stadtgebiet Düsseldorf selbst gibt es gegenwärtig zwei rheumatologische Praxen. Hinzu kommen sieben Kliniken mit dort tätigen Rheumatologen oder eigenen rheumatologischen Fachabteilungen im Großraum Düsseldorf. Gegenwärtig werden in vier von diesen Einrichtungen spezielle Früharthritissprechstunden zur Früherkennung der RA angeboten [http://www.rheumanet.org/Wegweisersuche/wegweiser_suche.aspx].

In Deutschland wurden erstmals in den 90er Jahren in Hannover und Düsseldorf Sprechstunden eingerichtet, welche den Schwerpunkt auf die Erkennung der frühen RA legten. Damals wie heute stellt die Abgrenzung der frühen RA zu anderen ähnlich imponierenden, jedoch selbst limitierenden Krankheitsbildern die zentrale Herausforderung dieser Sprechstunden dar. Besonders erschwert wird die Diagnose einer frühen RA durch die undifferenzierten Symptome zu Beginn der Erkrankung. Der in den letzten Jahren durch zahlreiche Therapiestudien bekannt gewordene große Einfluss einer rechtzeitigen Basistherapie auf den Krankheitsverlauf der RA, hat die frühe Diagnose der RA erneut in den Focus der Bemühungen zur Verbesserung der

rheumatologischen Versorgung gerückt. Die Arbeitsgruppe „Frühdiagnose und integrierte Versorgung“ der regional kooperativen Rheumazentren ist bestrebt flächendeckend Früharthritissprechstunden einzurichten, um die immer noch defizitäre Versorgungssituation in Deutschland zu verbessern. Durch das aktuelle Konzept des „Window of Opportunity“ werden an die moderne Früharthritissprechstunde zwei wesentliche Anforderungen gestellt. Zum einen soll mit der Einrichtung einer solchen Sprechstunde eine Struktur geschaffen werden, welche den Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten von Frühsymptomen einer RA und der Erstvorstellung bei einem Rheumatologen deutlich verkürzt. So wurde im Vergleich einer Frühsprechstunde mit einer regulären rheumatologischen Ambulanz gezeigt, dass die Latenzzeit bis zur Vorstellung bei einem Rheumatologen um durchschnittlich 3 Monate verkürzt werden kann [Van der Horst-Bruinsma et al., 1998].

Zum anderen soll, wird eine frühe RA diagnostiziert, eine schnelle Anbindung der Patienten und die Einleitung einer geeigneten Basistherapie erfolgen. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, bedarf es einer überlegten Planung der Struktur einer solchen Sprechstunde. Das Angebot sollte einerseits möglichst breit zugänglich sein, andererseits muss das Patientenkollektiv für die Früharthritissprechstunde effektiv vorselektiert werden. Besonders hinsichtlich der Selektion sind Kriterien gefragt, welche es den überweisenden Ärzten ermöglichen Risikopatienten einfach und zuverlässig zu erkennen. Um den Anspruch einer frühen Therapieeinleitung konsequent erfüllen zu können, sollten neben Terminen für die Erstvorstellung auch Zeitkontingente zur Therapieüberwachung vorgehalten werden, was zu erhöhten Belastungen der rheumatologischen Ambulanzen durch Wiedervorstellungen führt. Nicht zuletzt muss der Ablauf der Sprechstunde selbst, die Untersuchung und die anschließende weiterführende laborchemische und apparative Diagnostik geeignet sein die Erkennung einer frühen RA gemäß der Leitlinie der DGRh zu gewährleisten. Um die vorgennanten Leistungen zu erbringen stellen Quinn und Emery 6 zentrale Forderungen an eine Früharthritissprechstunde. Dazu gehören: ein schneller Zugang im Sinne einer kurzfristigen Terminvergabe, ein vollständig durchführbares diagnostisches Spektrum inkl. aller wichtigen Laborparameter und Prognoseabschätzung mittels dieser, die Möglichkeit einer frühen therapeutischen Intervention, Vernetzung mit und Anbindung an verwandte Heilberufe, wie z.B. Physiotherapeuten, eine ausreichende Patientenschulung und die Möglichkeit einer kurzfristigen Wiedervorstellung [Quinn et al., 2005].

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit analysiert die Sprechstunde zur Früherkennung der RA der Universitätsklinik Düsseldorf. Die in der Sprechstunde erhobenen Untersuchungs- und Laborbefunde sowie das in der Sprechstunde zur Anwendung gekommene Telefoninterview und der RheumaCheck-Fragebogen werden auf Prädiktoren für das Vorliegen einer ERE, respektive einer RA untersucht. Darüberhinaus sollen auch protektive Faktoren für das Vorliegen einer ERE identifiziert werden. Ziel ist die Bestimmung von Faktoren, welche in einem Früharthritissprechstundenkollektiv die Identifikation von Patienten mit einem Risiko für eine ERE, bzw. RA ermöglichen, um bestehende Abläufe in der Früherkennung der RA zu verbessern.

2 Material und Methoden

2.1 Die Früharthritissprechstunde Düsseldorf

Die Anmeldung der Patienten für die Früharthritissprechstunde erfolgt für zuweisende Ärzte (Allgemeinmediziner und andere) über einen Anmeldebogen per Fax. Dieser Anmeldebogen, samt einer die Früharthritissprechstunde erläuternden Broschüre (s. Anhang Abbildung 1), wurde durch eine Mitarbeiterin des Rheumazentrums Rhein-Ruhr auf Anfrage an die Ärzte per Post oder Fax versandt. Das Faxformular erfragte von den überweisenden Ärzten die persönlichen Daten der Patienten, eine Verdachtsdiagnose, die Laborwerte für CRP, BSG und RF und die verlangten Einschlusskriterien für die Vergabe eines Termins in der Früharthritissprechstunde (s. Anhang Abbildung 2). Die Einschlusskriterien waren gemäß der Leitlinie der DGRh zum Management der frühen RA

- eine Gelenkschwellung in mindestens 2 Gelenken und
- eine Krankheitsdauer zwischen mindestens 6 Wochen und maximal 6 Monaten

Nach Eingang des ausgefüllten Faxformulars wurden die Patienten durch eine Mitarbeiterin des Rheumazentrums telefonisch kontaktiert. In diesem Gespräch wurde dem Patienten ein kurzfristiger Termin innerhalb von ein bis zwei Wochen vorgeschlagen und eine Telefonanamnese nach einem standardisierten Fragenkatalog erhoben.

Die Früharthritissprechstunde fand zum Zeitpunkt der Erhebung jeweils einmal wöchentlich in der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf statt. Am Vorstellungstag wurden die Patienten gebeten folgende Fragebögen auszufüllen:

- den RheumaCheck
- eine Einverständniserklärung zur Behandlung im Rahmen der Früharthritissprechstunde

Die ergänzende spezifisch rheumatologische Anamnese und Untersuchung erfolgte durch einen Arzt für Rheumatologie. Für die gesamte Konsultation, inklusive eventueller Blutentnahme und Erstellen eines Kurzbriefes für den zuweisenden Arzt wurden zunächst 20 Minuten vorgesehen. Die rheumatologische Untersuchung wurde mit Documed elektronisch dokumentiert.

Die Patienten erhielten nach Abschluss der Untersuchung einen Kurzarztbrief mit einer vorläufigen Verdachtsdiagnose und einer Empfehlung für das weitere Vorgehen. In Fällen, in denen eine umgehende stationäre Weiterbehandlung oder eine Wiedervorstellung, z.B. zur Einleitung einer Basistherapie angezeigt war, wurde dies ebenfalls über die Früharthritissprechstunde koordiniert.

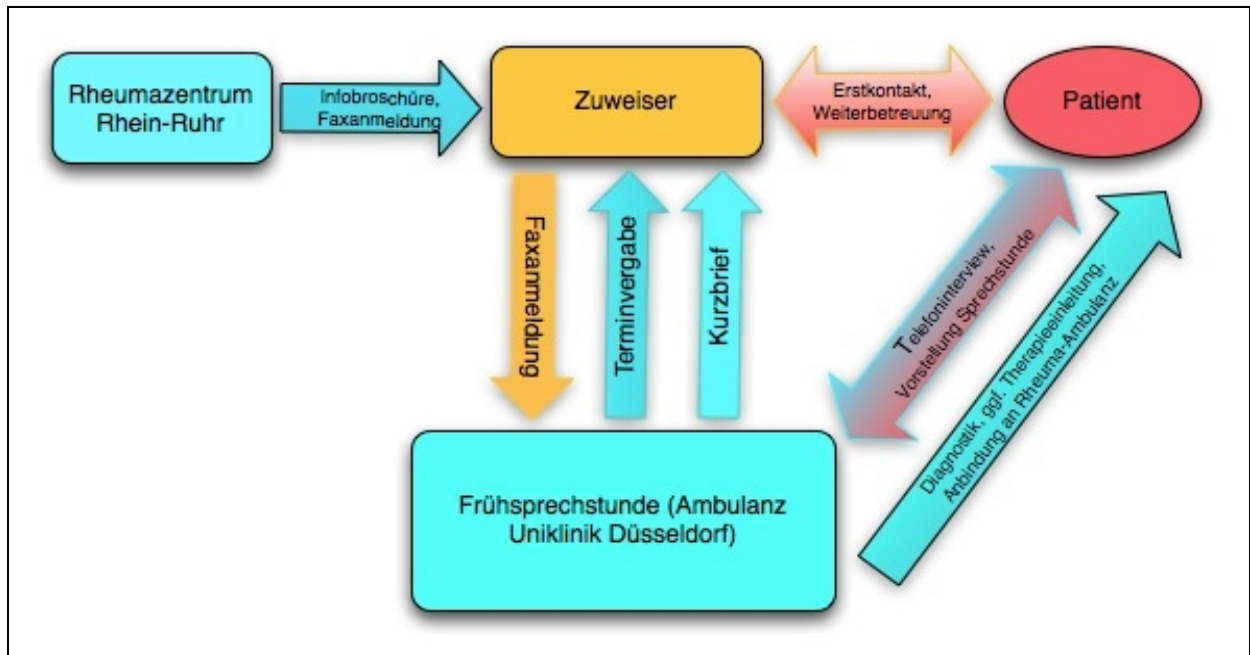


Abbildung 4: Ablauf der Früharthritissprechstunde

2.2 Datenerhebung

Die in und um die Früharthritissprechstunde herum erhobenen Daten wurden wie folgt dokumentiert. Die Befunde aus Anamnese, Untersuchung und Labortests wurden am Tag der Vorstellung des Patienten in der Früharthritissprechstunde, bzw. bei Vorliegen der Laborwerte in Documed eingetragen. Am Ende des untersuchten Zeitraumes wurden die Daten aus Documed in die Datenbank der Kerndokumentation (KD) der kooperativen Rheumazentren übernommen und von dort für SPSS exportiert. Fehlende Daten wurden nach Möglichkeit retrospektiv aus den archivierten Patientenakten ergänzt.

Die ausgefüllten RheumaCheck-Fragebögen (Papierform) wurden von der Case-Managerin der Früharthritissprechstunde in eine elektronische Form überführt und ebenfalls in der Datenbank der KD gespeichert. Auch für die RC-Daten die Ergänzung fehlender Werte aus den Patientenakten. Die bei den standardisierten Telefoninterviews erhaltenen Antworten wurden direkt in Excel eingepflegt. Es erfolgte der Import der entstandenen Excel-Tabelle in die angelegte SPSS-Datenbank, welche für die durchgeführten Analysen die Grundlage bot.

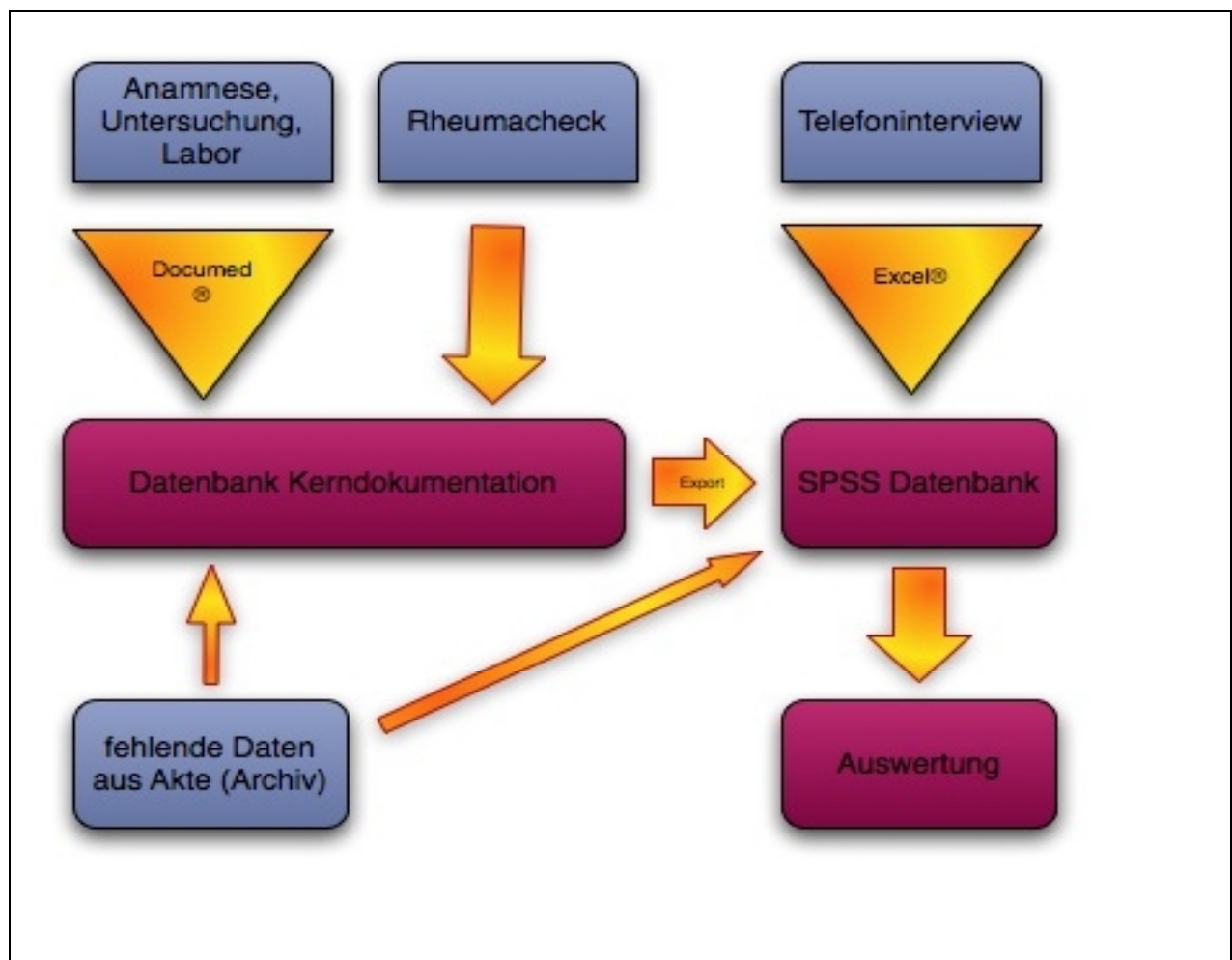


Abbildung 5: Erhebung und Dokumentation der Daten in der Früharthritissprechstunde

Dokumentation der Daten: DocuMed.rh

Für die elektronische Dokumentation der Patienten der Früharthritissprechstunde bedienen wir uns der Software DocuMed.rh. DocuMed.rh wurde von der EDV-Entwicklergruppe des Kompetenznetz Rheuma in Düsseldorf in einem BMBF geförderten Projekt speziell für die Dokumentation von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen entwickelt. Seit 2005 wird die gesamte Kerndokumentation (KD) des Kompetenznetz Rheuma über DocuMed.rh verwaltet. Um eine doppelte Dokumentation in Praxen zu vermeiden unterstützt DocuMed.rh die Abrechnung nach den Vorgaben der EBM2000plus. Das Programm erlaubt neben der Verwaltung der Stammdaten der Patienten die Dokumentation von Therapie, Bildgebenden Befunden und Haupt- und Nebendiagnosen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Langzeitdokumentation von Krankheitsaktivität und Therapieüberwachung. Hierzu finden sich die folgenden rheumatologischen Assessments in elektronischer Form:

DAS28, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ ACR Damage Index), BVAS (Birmingham VAsculitis Activity Index), FFbH HAQSF12 (Short Form 12 Health Survey), SF36 (Short Form 36 Health Survey), SCL-90-R (Symptom Checkliste SCL-90-Revised), DLQI (Dermatology Life Quality Index), EQ-5D (EuroQol), PASI (Psoriasis Area and Severity Index), PsARC (Psoriasis Arthritis Response Criteria).

DocuMed.rh berechnet die entsprechenden Werte für die Fragebögen automatisch aus den eingepflegten Daten und bietet die Möglichkeit ihren zeitlichen Verlauf darzustellen. Alle dokumentierten Daten werden durch DocuMed.rh in standardisierter Form gespeichert. Dies erlaubt den Austausch und die Zusammenlegung der Daten innerhalb des Kompetenznetz Rheuma, wie z.B. zur Auswertung der Kerndokumentation durch das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ). Auch für andere Forschungszwecke können die Daten aus DocuMed.rh für alle gängigen Statistik- und Windowsanwendungen exportiert werden. Für die Früharthritissprechstunde wurde ein gesonderter Früharthritissprechstundenbogen integriert. Folgende DocuMed.rh- Formulare wurden für die Dokumentation der Früharthritissprechstunde verwendet:

- Früharthritissprechstundenbogen
- Therapiebogen
- Rheumatologische Hauptdiagnose
- DAS28
- Rheumalabor

Als zusätzliche Funktion bietet DocuMed.rh die automatische Erstellung von Arztbriefen mit Hilfe von Textbausteinen aus den in den Früharthritissprechstundebogen eingegebenen anamnestischen Daten und Befunden der körperlichen Untersuchung. Diese Möglichkeit wurde für die Erstellung des Kurzarztbriefes genutzt, den jeder Patient im Rahmen der Früharthritissprechstunde für den überweisenden Arzt erhielt.

Instrumente der Datenerhebung

Im Rahmen der Früharthritissprechstunde wurden validierte Instrumente eingesetzt, um die Krankheitsaktivität der Patienten zu messen (DAS28), Symptome zu erfassen (wie z.B. Gelenkschwellung) oder um das Vorliegen eines erhöhten Risikos für eine ERE zu ermitteln (RC). Teilweise füllten die Patienten diese in Form von Fragebögen selbst aus, andere wie zum Beispiel der DAS28 wurden durch den Untersucher elektronisch dokumentiert. Nachfolgend werden die verwendeten Instrumente beschrieben. Eine Version aller Fragebögen findet sich im Anhang.

Disease Activity Score 28 (DAS28)

Der DAS28 (s. Anhang Abbildung 4) ist ein validierter Score für die Beurteilung der Krankheitsaktivität von Patienten mit einer RA. Mittels eines Gelenkmannequins, welches die Möglichkeit bietet 28 Gelenke hinsichtlich einer Schwellung oder Schmerzhaftigkeit zu dokumentieren, wird die Anzahl der betroffenen Gelenke (28 joint-count) bestimmt. Zusätzlich umfasst der DAS28 die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-Reaktives-Protein (CRP) und den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten gemessen auf einer visuellen Analogskala von 1 „Sehr gut“ bis 10 „Schlecht“. Aus den beschriebenen Daten können unterschiedliche DAS28 Scores berechnet werden, je nachdem ob der Wert für das CRP berücksichtigt wird oder nicht. Der klassische DAS28 umfasst jedoch die Anzahl der betroffenen Gelenke, die BSG und den Gesundheitszustand. Ein DAS28-Score <3.2 entspricht der Stufe „inaktiv“ hinsichtlich der Krankheitsaktivität. Ein Wert >5.1 deutet auf eine „sehr aktive“ Erkrankung hin.

Der RheumaCheck Fragebogen

Der RC (s. Anhang Abbildung 6) ist ein Patientenfragebogen, der auf der Basis des amerikanischen Connective Tissue Disease Screening Questionnaire (CSQ) als Screeninginstrument entwickelt wurde, um Patienten, die ein erhöhtes Risiko für ein ERE haben frühzeitig zu identifizieren.

Der RheumaCheck umfasst 30 Fragen, welche jeweils mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind. Die Fragen umfassen das Symptomspektrum unterschiedlicher ERE, darunter: Systemischer Lupus erythematoses (SLE), rheumatoide Arthritis (RA), systemische Sklerodermie (PSS), sowie Dermato- und Polymyositis (DM/PM), Sjögren-Syndrom, Raynaud-Syndrom und

Mischkollagenosen (MCTD). Zusätzlich erfasst werden Patientenangaben zu Alter, Geschlecht, abgeschlossener Schulbildung und bestimmte eventuell vorhandenen Begleiterkrankungen wie Herzkrankheiten, Apoplex oder Neoplasien erhoben. Mittels eines Algorithmus wird ein Risikoscore für das Vorliegen einer ERE ermittelt. In einer etwa 1500 Patienten umfassenden Studie konnte für den RheumaCheck eine Sensitivität von 77,6 % und eine Spezifität von 79,9% ermittelt werden. Der positive prädiktive Wert lag bei 72,5% und der negative prädiktive Wert bei 84,0%. Auswertungen hinsichtlich der Sensitivität für nicht-entzündliche, degenerative Gelenkerkrankungen und Spondyloarthritis ergaben niedrige Werte [Richter et al., 2008].

Telefoninterview

Vor Vorstellung in der Früharthritissprechstunde wurde von einer Mitarbeiterin des Rheumazentrums ein standardisiertes Telefoninterview durchgeführt (s. Anhang Abb. 3), welches gezielt Symptomgruppen verschiedener ERE, aber auch degenerativer Erkrankungen abfragte. Darüber hinaus enthielt das Interview Fragen zur Familienanamnese, Vorerkrankungen und der Einnahme von Medikamenten.

Eine schriftliche Version der durchgeführten Telefonanamnese wurde bei der Erstvorstellung des betreffenden Patienten dem untersuchenden Rheumatologen zur Verfügung gestellt, um einen schnellen, jedoch umfassenden Überblick über den Patienten zu ermöglichen.

2.3 Patientenkollektiv

Die Dokumentation der Früharthritissprechstunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf umfasst den Zeitraum vom 7.6.2006 bis zum 2.5.2007. In dieser Zeit wurden insgesamt 89 Patienten in der Sprechstunde gesehen (s. Abbildung 6). Zum Zeitpunkt der Erhebung lagen Daten von insgesamt 87 Patienten vor. Die zur Anwendung gebrachten Untersuchungen und insbesondere die erhobenen Laborparameter waren bewusst nicht standardisiert, sondern den individuellen Bedürfnissen der Patienten angepasst. Hierdurch ergaben sich unterschiedliche Grundgesamtheiten für die statistischen Analysen. Bei 28 der 87 Patienten konnten die Daten des RC nicht erhoben werden (Fragebogen nicht ausgefüllt, keine Einwilligung zur Verwendung erteilt oder Daten nicht dokumentiert). Die Studienpopulation bei der Auswertung des RC hinsichtlich möglicher Assoziationen der Einzelitems mit dem primären Endpunkt der Studie, der Diagnose einer RA, umfasste daher 59 Patienten.

Die Datenbank des Telefoninterviews enthielt 74 vollständige Datensätze. 15 Patienten wurden aufgrund fehlender Werte (kein Interview erwünscht, telefonisch nicht erreichbar) nicht in die Auswertung einbezogen.

Für die Betrachtung der in Documed abgelegten Ergebnisse der Labortests und der Untersuchungsbefunde entstanden wiederum unterschiedlich große Studienpopulationen. Gründe hierfür waren entweder nicht durchgeführte Tests, unvollständige Dokumentation, bzw. fehlende Einwilligung des Patienten zur Verwendung der Daten.

Die folgende Grafik zeigt die den einzelnen Analysen zugrunde liegenden Teilpopulationen.

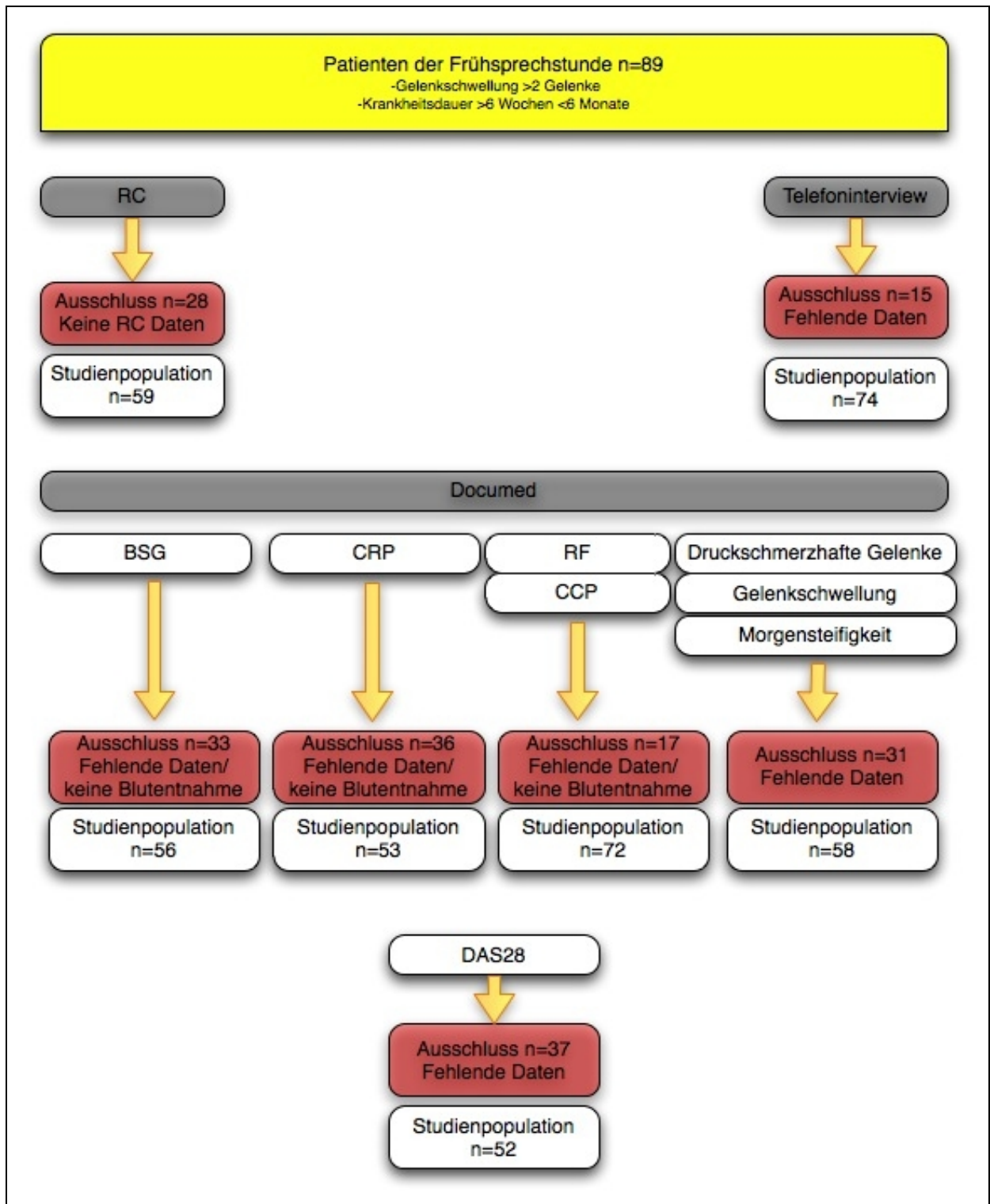


Abbildung 6: Teilpopulationen der statistischen Analysen

2.4 Statistische Methoden

Für die Darstellung epidemiologischer Daten der Patientenpopulation und der Verteilung anderer Variablen (Diagnosen, Verdachtsdiagnosen, Latenzzeiten, etc.) wurden Häufigkeiten und Mittelwerte mit SPSS berechnet. Anschließend wurden Tabellen und Diagramme mit SPSS oder Excel erstellt.

Für Auswertung des Telefoninterviews wurde mittels Vierfeldertafeln die Prävalenz der RA in den itemspezifischen Subgruppen ermittelt. Die Überprüfung der Signifikanz der gefundenen Gruppenunterschiede wurde in SPSS mit Fisher's exaktem Test zu einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

Nach Korrekturen wurden die Daten von 59 Patienten aus der Früharthritis-Sprechstunde in SAS eingelesen, aufbereitet, auf Plausibilität kontrolliert und deskriptiv dargestellt. Die Patienten, für die alle Items des RC-Scores fehlten, sind von der Auswertung ausgeschlossen worden.

Diese 28 Patienten wurden deskriptiv und mit elementaren statistischen Tests (Fisher's exakter Test, t-Test) mit den 59 Patienten der Studienpopulation verglichen.

Nach der Deskription der Patientencharakteristika wurden Vierfeldertafeln und Fisher's exakte Tests berechnet, um Assoziationen zwischen den Einzelitems des RC-Fragebogens und RA zu untersuchen. Zu den RA-Prävalenzen in den itemspezifischen Subgruppen wurden 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Zur Detektion weiterer Prädiktoren für das Vorliegen einer RA wurden ergänzend Odds-Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen für die Items berechnet. Die Daten wurden wiederum mit SPSS und Excel in Tabellen und Diagrammen zusammengefasst.

Die über das Dokumentationssystem Documed in die Auswertung eingeflossenen Daten (Untersuchungsbefunde, Laborwerte, DAS28-Score) wurden zunächst einer deskriptiven Statistik in SPSS unterzogen. Es wurden Mittelwerte der betreffenden Variablen für einzelne Diagnosegruppen berechnet und anschließend ein Mittelwertvergleich mit Hilfe des Student-T-Tests zu einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Die Ergebnisse wiederum wurden in Tabellen und Diagrammen für eine bessere Darstellung aufbereitet.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung des Anmeldeformulars für die Früharthritissprechstunde

Einschlusskriterien der Früharthritissprechstunde

Das Patientenkollektiv (n=74) wurde dahingehend untersucht, ob die Einschlusskriterien für die Früharthritissprechstunde zum Anmeldezeitpunkt erfüllt waren oder nicht. Hierbei wurde berücksichtigt ob der einweisende Arzt auf dem Anmeldebogen die entsprechenden Kriterien angegeben hatte. Nicht differenziert werden konnte, ob keines oder nur eines der Kriterien erfüllt wurde.

Bei 53 Patienten (71,6%) waren die Einschlusskriterien erfüllt. 18 Patienten (24,3%) kamen in der Sprechstunde zur Vorstellung ohne die Kriterien, bzw. ohne alle geforderten Kriterien erfüllt zu haben. Diese Patienten wurden aufgrund von Zusatzinformationen des überweisenden Arztes, welche eine Vorstellung dringlich erscheinen liesen, eingeschlossen. Drei Patienten (Notfälle) wurden ohne Anmeldeformular, nach einfacher telefonischer Anmeldung, einbestellt.

Latenzzeiten

Der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung in der Früharthritissprechstunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf betrug im Gesamtkollektiv durchschnittlich 14,7 Wochen (Median=15 Wochen). Der kürzeste errechnete Zeitraum betrug 2 Wochen, der längste 36 Wochen. Zwei Extremwerte (43 und 82 Wochen) wurden nicht berücksichtigt, da sie durch Non-Compliance auf Patientenseite zu Stande kamen.

Nach Eingang der Faxanmeldung konnte den Patienten im Durchschnitt ein Vorstellungstermin innerhalb von 17,9 Tagen (Median=14 Tage) angeboten werden. Insgesamt fünf Patienten lehnten den vorgeschlagenen Termin ab und wurden entsprechend nach längeren Intervallen (47, 56, 83, 86 und 156 Tage) in der Früharthritissprechstunde gesehen. Patienten bei denen im späteren Verlauf eine RA diagnostiziert werden konnte, wurden durchschnittlich 8,5 Tage (Median=8 Tage) nach Anmeldung in der Sprechstunde gesehen. Die minimale Warteperiode nach Anmeldung für diese Patienten betrug 3 Tage, die maximale 13 Tage. Einer der RA Patienten lehnte eine kurzfristige Vorstellung ab und wurde erst nach 38 Tagen in der Früharthritissprechstunde vorstellig.

Verdachtsdiagnosen der überweisenden Ärzte

Nachfolgend werden die auf dem Anmeldeformular, durch die zuweisenden Ärzte angegebenen Verdachtsdiagnosen analysiert und dann später mit in der Früharthritissprechstunde durch einen Rheumatologen gestellten Diagnosen verglichen.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so wurde durch die einweisenden Ärzte insgesamt in 36 Fällen (54%) die Verdachtsdiagnose einer RA angegeben. 25% aller Patienten (n=17) erhielt die Einweisungsdiagnose „Rheumatische Erkrankung“. Je 6% der Patienten wurden mit der Diagnose einer „Polyarthritits“ oder einer „Reaktiven/ Postinfektiösen Arthritis“ übermittelt. Weitere Verdachtsdiagnosen waren „Psoriasisarthritis“ (4%), „Altersarthritis“ (3%) und je 1% der Patienten erhielten die Verdachtsdiagnose „Unklare Arthritis“ oder „Schmerzen unklarer Ursache“.

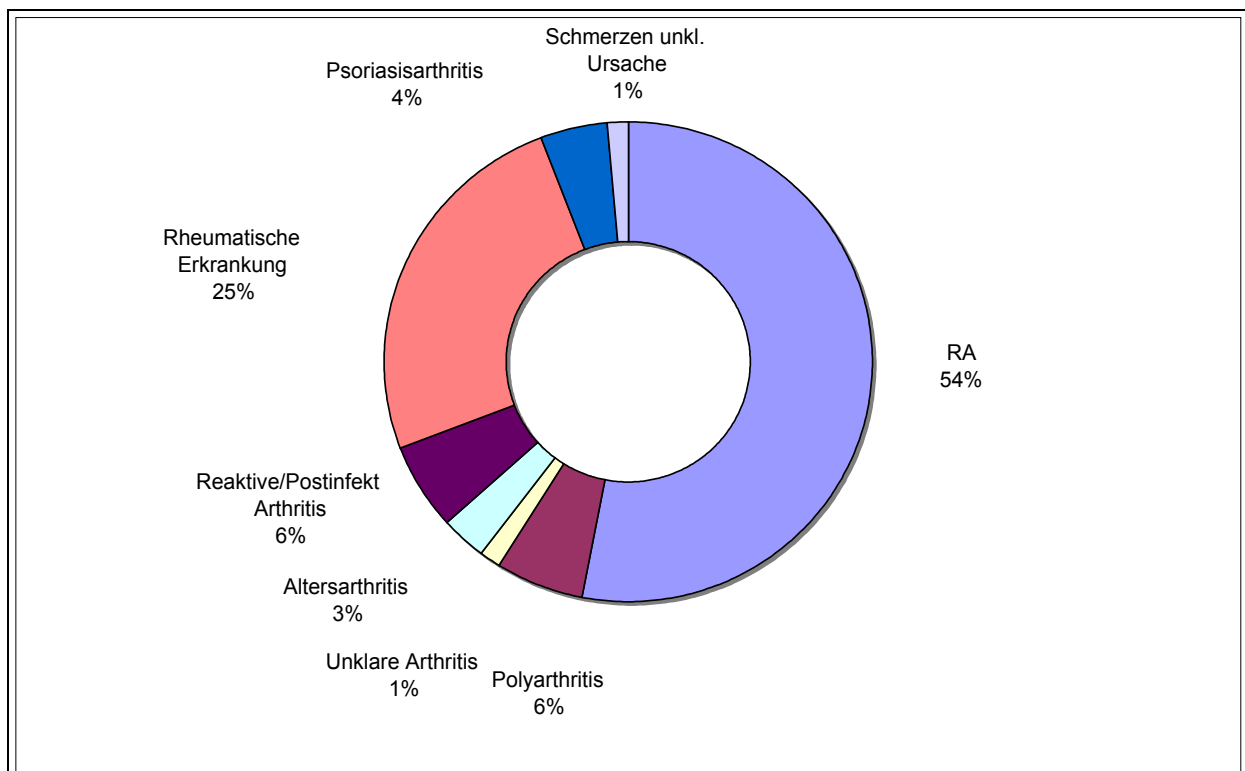


Abbildung 7: Verteilung der Verdachtsdiagnosen des Gesamtkollektivs

In der Gruppe der Patienten, die in der Früharthritissprechstunde die Diagnose einer RA erhielten wurde durch die einweisenden Ärzte in 46,2% (n=6) der Fälle die Verdachtsdiagnose einer RA gestellt. Jeweils 15% der Patienten erhielten die Einweisungsdiagnosen „undifferenzierten Polyarthritits“ oder „Unklare Arthritis“, bzw. bei 15% der Patienten wurde überhaupt keine Verdachtsdiagnose übermittelt. In 8% der Fälle wurde die Verdachtsdiagnose „Altersarthritis“ geäußert.

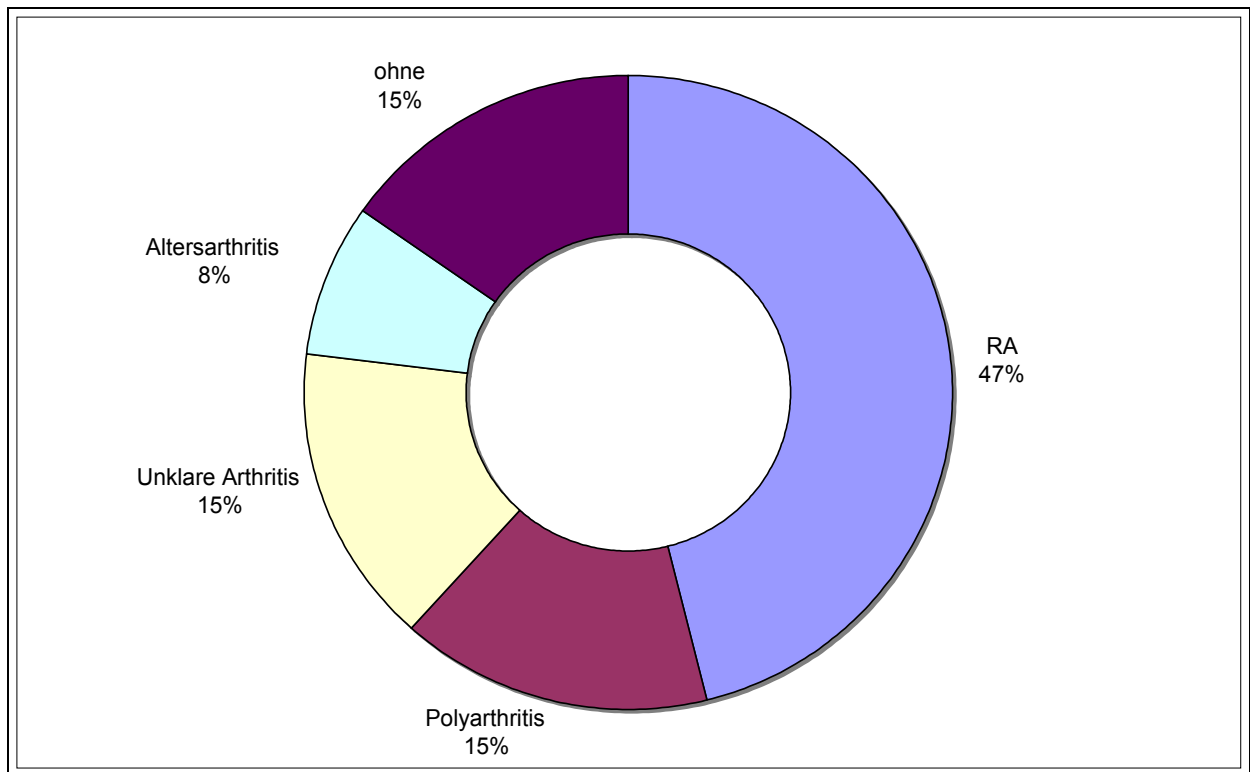


Abbildung 8: Verteilung der Verdachtsdiagnosen bei Patienten mit einer RA

Vergleicht man die gestellten Verdachtsdiagnosen mit den in der Früharthritissprechstunde erhobenen Diagnosen, so wird deutlich, dass die Einweisungsdiagnose einer RA nur in 16,7% der Fälle zutreffend war.

Assoziationen der Items der Telefonanamnese mit RA

Bei der Untersuchung der mittels des Telefoninterviews erhobenen Items auf eine Assoziation mit dem Endpunkt RA fand sich nur ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Für das Item „Geschwollene Gelenke“ betrug die Prävalenz der RA in der Subgruppe, welche eine entsprechende Symptomatik angab 22%, in der Subgruppe ohne Gelenkschwellung dagegen 0%. Dieser Gruppenunterschied war mit $p=0,015$ zu einem Signifikanzniveau von 0,05 signifikant. Alle übrigen gefundenen Unterschiede bezüglich der RA-Prävalenz (s. Abbildung 10) in den itemspezifischen Subgruppen waren statistisch nicht signifikant.

Variable	Wert	d	PrävRA%	p
Schmerzhafte Gelenke	1	10	14,5	0,397
	0	1	33,3	
Müdigkeit, Schlappeheit, Malaise	1	7	13,5	0,485
	0	4	20	
Geschwollene Gelenke	1	11	22	0,015*
	0	0	0	
Morgensteifigkeit	1	6	12,8	0,497
	0	5	20	
Sensibilitätsstörungen, Missempfindungen	1	7	18,9	0,516
	0	4	11,4	
starkes nächtliches Schwitzen mit Wechsel der Kleidung	1	4	12,1	0,533
	0	7	17,9	
Verschleiß der Wirbelsäule	1	6	20	0,508
	0	5	11,9	
Finger bei Kälte blau, weiß	1	5	17,9	0,742
	0	6	14	
Fehlstellung der Wirbelsäule	1	7	26,9	0,084
	0	4	8,7	
Augentrockenheit, Mundtrockenheit (Sicca)	1	5	18,5	0,736
	0	6	13,3	
Sehnenscheidenentzündung	1	4	16	1
	0	7	14,9	
Muskelschmerzen, Lähmungen, Muskelschwäche	1	3	12,5	0,741
	0	8	16,7	
Diclofenac	1	6	26,1	0,156
	0	5	10,2	
Gewichtsverlust	1	6	27,3	0,08
	0	5	10	
Haarausfall	1	1	4,8	0,158
	0	10	19,6	

Abbildung 10: Assoziationen der Items der Telefonanamnese mit RA

Wert= Wert der Variablen (1= ja; 0= nein), d= Anzahl der Fälle von RA, Präv RA= Prävalenz von RA in der Subgruppe; p= p-Wert nach Fisher's exaktem Test, *= signifikant

Variable	Wert	d	PrävRA%	p
Rückenschmerzen	1	1	5	0,27
	0	10	19,2	
Anlaufschmerz	1	1	5,3	0,267
	0	10	18,9	
Lichtempfindlichkeit	1	2	11,1	0,719
	0	9	16,7	
Familienanamnese Polyarthrit, M. Bechterew	1	3	18,8	0,699
	0	8	14,3	
plötzliche Verschlechterung des Augenlichtes	1	3	21,4	0,438
	0	8	13,8	
neue Kopfschmerzen	1	2	15,4	1
	0	9	15,3	
Familienanamnese Psoriasis	1	1	7,1	0,679
	0	10	17,2	
Aphten	1	1	7,7	0,676
	0	10	16,9	
Ibuprofen	1	1	7,7	0,676
	0	10	16,9	
Schuppenflechte	1	1	8,3	0,677
	0	10	16,7	
Harnwegsinfekt	1	1	9,1	1
	0	10	16,4	
Virusinfekt	1	2	20	0,644
	0	9	14,5	
Asthma	1	1	9,1	1
	0	10	16,4	
Augenentzündung	1	0	0	0,337
	0	11	17,5	
Paracetamol	1	2	25	0,599
	0	9	14,1	
blaue, schmerzhaftige Knoten unter der Haut	1	0	0	0,585
	0	11	16,9	
borkiger Schnupfen	1	1	14,3	1
	0	10	15,4	
Coxibe	1	0	0	0,581
	0	11	16,7	
Fieber	1	2	40	0,165
	0	9	13,4	
Röntgen der Hände und Füße	1	1	20	0,575
	0	10	14,9	

Abbildung 10: Assoziationen der Items der Telefonanamnese mit RA: Fortsetzung

Variable	Wert	d	PrävRA%	p
nächtlicher Rückenschmerz	1	1	25	0,493
	0	10	14,7	
Lymphknotenschwellung	1	0	0	1
	0	11	16,2	
Kortison Tabletten	1	2	50	0,108
	0	9	13,2	
Blutige Durchfälle, M.Crohn	1	1	33,3	0,397
	0	10	14,5	
Herzbeutelentzündung, Rippenfellentzündung	1	0	0	1
	0	11	15,9	
Kortisonspritze	1	1	33,3	0,397
	0	10	14,5	
Bluthusten	1	0	0	1
	0	11	15,5	
Morphin	1	0	0	1
	0	11	15,5	

Abbildung 10: Assoziationen der Items der Telefonanamnese mit RA: Fortsetzung

3.3 Auswertung des Rheumacheck Fragebogens

Beschreibung der Studienpopulation

Das Patientengesamtkollektiv (n=59, s. Abbildung 6) setzte sich aus 16 männlichen (27,12%) und 43 (72,88%) weiblichen Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 50,4 Jahre (Median = 51). Der jüngste Patient war 19, der älteste 81 Jahre alt.

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der in der Studienpopulation gestellten Diagnosen. Die häufigste gefundene Diagnose ist mit 38% (n=22) die degenerative Gelenkerkrankung. 10% der Patienten (n=6) wiesen eine RA auf.

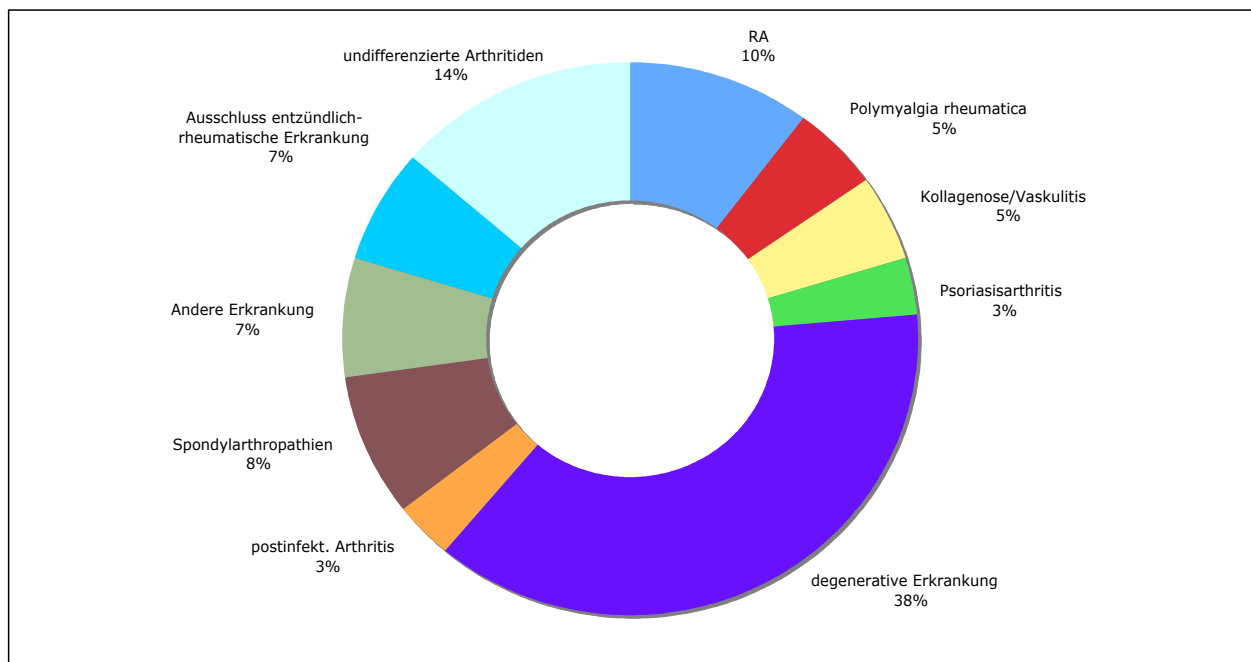


Abbildung 11: Diagnosen der Studienpopulation

Entsprechend der gestellten Diagnosen lässt sich die Studienpopulation in Patienten mit einer ERE und in Patienten ohne eine solche einteilen. 28 Patienten (47,46%) wiesen eine ERE auf. 31 Patienten (52,54%) fielen in die Gruppe ohne ERE.

Die häufigste dokumentierte Nebendiagnose war die Schilddrüsenerkrankung (nicht differenziert in Hypo- oder Hyperthyreose) mit 16 Patienten. 10 Patienten gaben an an einer Depression zu leiden. Es fanden sich 9 Patienten die an einer Herzerkrankung (nicht näher bezeichnet) litten. Jeweils 6 Patienten wiesen nebenbefundlich ein Asthma, bzw eine COPD auf. Ein Diabetes mellitus konnte anamnestisch bei 4 Patienten festgestellt werden. Bei jeweils einem Patienten fand sich in der Vorgeschichte eine chronische Niereninsuffizienz und ein Schlaganfall.

Deskription der nicht eingeschlossenen Patienten

Die Gruppe der nicht eingeschlossenen Patienten unterschied sich, wie aus den beiden folgenden Abbildungen hervorgeht hinsichtlich des Alters ($p=0,754$) und des Geschlechts ($p=1,0$) nicht signifikant von der Studienpopulation.

	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Studienpopulation	59	50,4	15,1	19	81
Nicht eingeschlossene Patienten	28	51,5	18,7	18	80

Abbildung 12: Altersverteilung der Studienpopulation und der nicht eingeschlossenen Pat.

	Frauen (n)	Prozent	Männer (n)	Prozent
Studienpopulation	43	72,88	16	27,12
Nicht eingeschlossene Patienten	20	71,43	8	28,57

Abbildung 13: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation und der nicht eingeschlossenen Pat.

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der in der Gruppe der ausgeschlossenen Patienten gefundenen Diagnosen.

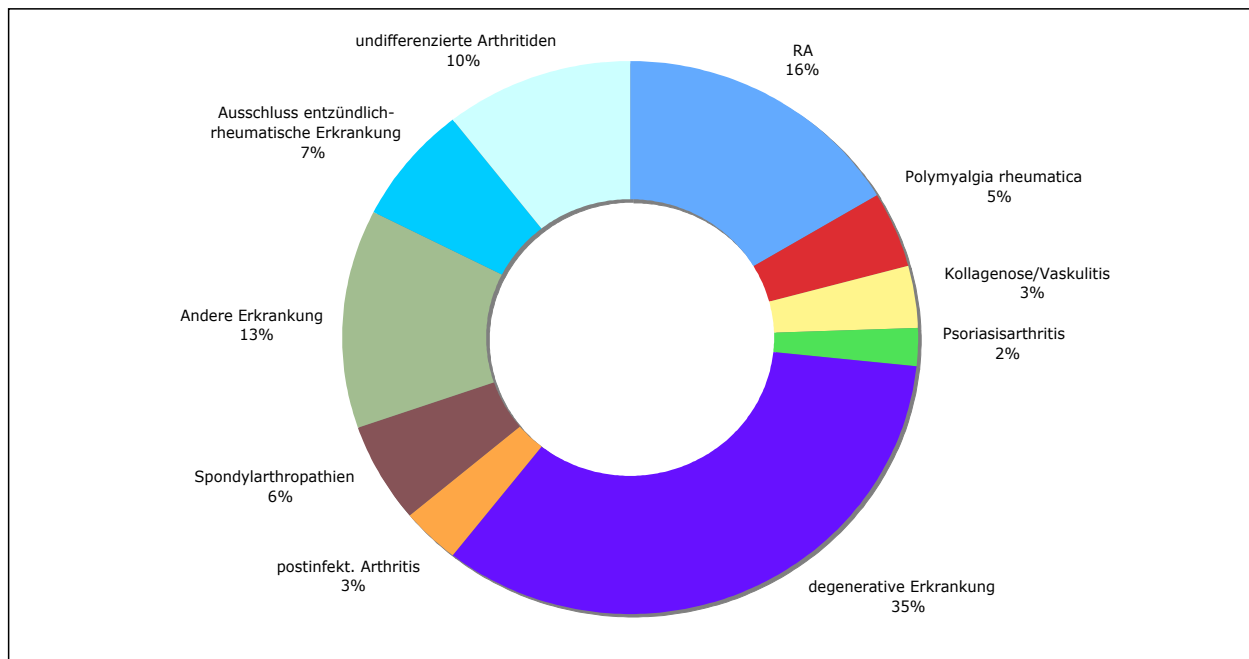


Abbildung 14: Verteilung der Diagnosen der ausgeschlossenen Patienten

Der Unterschied zwischen der Studienpopulation und der Gruppe der ausgeschlossenen Patienten in der Verteilung der Diagnosen war nicht signifikant ($p= 0,0543$).

Unter den ausgeschlossenen Patienten fanden sich 11 Patienten (40,74%) mit einer ERE und 16 Patienten (59,26%) mit einer nicht entzündlichen Erkrankung. Auch in dieser Hinsicht

unterschied sich die Gruppe der ausgeschlossenen Patienten nicht von der Studienpopulation (p= 0, 644).

Häufigkeiten der Einzelitems des RC in der untersuchten Population

Das am häufigsten vorliegende Item war „Mundtrockenheit“. 26 von 59 Patienten (44,1%) gaben an unter Mundtrockenheit zu leiden. 20 Patienten (33,9%) beantworteten auch die Frage nach dem Vorliegen eines Sicca-Syndromes positiv. Ein weiteres häufig zu findendes Item war „Hautverdickungen distal“ mit 24 Patienten (40,7%). Die aus den ACR-Kriterien übernommenen, RA spezifischen Items „Gelenkschwellung“ und „Morgensteifigkeit“ fanden sich mit 22 Patienten (Gelenkschwellung) und 20 Patienten (Morgensteifigkeit) ebenfalls relativ häufig. Die Abbildung 15 zeigt die Patientenantworten auf die einzelnen Items und deren Häufigkeiten.

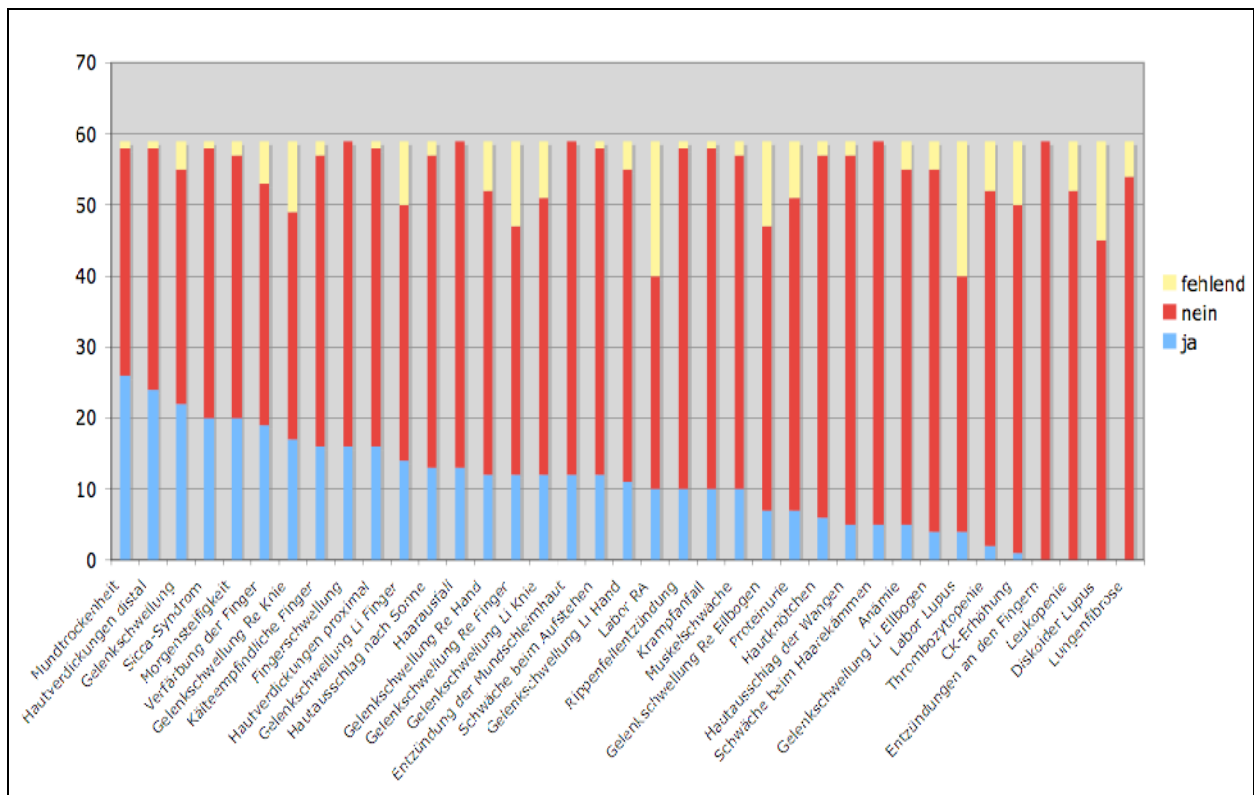


Abbildung 15: Häufigkeiten der Items des RC

Assoziationen zwischen den Einzelitems des RC und RA

Für folgende Items des RC konnte eine höhere Prävalenz der RA in jenen Subgruppen gefunden werden, in denen das betreffende Item vorlag (Wert=1).

- Gelenkschwellung
- Morgensteifigkeit
- Gelenkschwellung der linken Hand
- Gelenkschwellung der rechten Hand
- Gelenkschwellung linker Finger
- Gelenkschwellung rechter Finger
- Gelenkschwellung linkes Knie
- Kälteempfindlichkeit der Finger
- Verfärbung der Finger
- Hautausschlag der Wangen
- Fingerschwellung
- Hautverdickungen distal
- Schwäche beim Aufstehen
- Mundtrockenheit
- Anämie
- Proteinurie

Die höchste Prävalenz für die RA fand sich mit 27,3% in der Subgruppe derjenigen Patienten welche eine Gelenkschwellung der linken Hand angegeben hatten. Weitere hohe Werte fanden sich für die Items Gelenkschwellung rechter Finger, kälteempfindliche Finger und Verfärbung der Finger mit jeweils einer Prävalenz von 25% für die RA in dieser Subgruppe. Die Signifikanz dieser Gruppenunterschiede konnte für die Items „Kälteempfindliche Finger“ mit $p=0.046$ und „Verfärbung der Finger“ mit $p=0.004$ gezeigt werden. Nur für „Kälteempfindliche Finger“ und „Verfärbung der Finger“ ergeben sich demnach signifikante Assoziationen zur Zielvariablen RA. Wenn diese Variable jeweils vorliegt (Wert=1), dann ist die Prävalenz von RA deutlich höher im Vergleich dazu, wenn der jeweilige Faktor nicht vorliegt (Wert=0).

Alle übrigen Unterschiede in den Subgruppen bezüglich der Prävalenz der RA waren statistisch nicht signifikant.

Variable	Wert	n	d	Prävalenz RA	untere Grenze	obere Grenze	p-Wert
Gelenkschwellung	0	33	3	9,1	1,9	24,3	0,674
	1	22	3	13,6	2,9	34,9	0,674
Morgensteifigkeit	0	37	3	8,1	1,7	21,9	0,654
	1	20	3	15	3,2	37,9	0,654
Gelenkschwellung linke Hand	0	44	3	6,8	1,4	18,7	0,087
	1	11	3	27,3	6	61	0,087
Gelenkschwellung rechte Hand	0	40	4	10	2,8	23,7	0,612
	1	12	2	16,7	2,1	48,4	0,612
Gelenkschwellung linker Finger	0	36	3	8,3	1,8	22,5	0,331
	1	14	3	21,4	4,7	50,8	0,331
Gelenkschwellung rechter Finger	0	35	3	8,6	1,8	23,1	0,164
	1	12	3	25	5,5	57,2	0,164
Gelenkschwellung linkes Knie	0	39	4	10,3	2,9	24,2	0,616
	1	12	2	16,7	2,1	48,4	0,616
Kälteempfindliche Finger	0	41	2	4,9	0,6	16,5	0,046
	1	16	4	25	7,3	52,4	0,046
Verfärbung der Finger	0	32	0	0	0	10,9	0,004
	1	24	6	25	9,8	46,7	0,004
Hautausschlag der Wangen	0	52	5	9,6	3,2	21	0,439
	1	5	1	20	0,5	71,6	0,439
Fingerschwellung	0	43	3	7	1,5	19,1	0,33
	1	16	3	18,8	4	45,6	0,33
Hautverdickungen distal	0	34	3	8,8	1,9	23,7	0,684
	1	24	3	12,5	2,7	32,4	0,684
Schwäche beim Aufstehen	0	46	4	8,7	2,4	20,8	0,594
	1	12	2	16,7	2,1	48,4	0,594

Abbildung 16: Items mit höheren Prävalenzen für RA

Wert= Wert der Variablen (0=nein;1=ja), n= Anzahl der Pat. in der Subgruppe, d= Anzahl der Pat. mit RA in der Subgruppe, Prävalenz RA= Prävalenz für RA in der Subgruppe, untere Grenze= untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, obere Grenze= obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls, p-Wert= p-Wert aus Fisher's exaktem Test

Variable	Wert	n	d	Prävalenz RA	unter Grenze	obere Grenze	p-Wert
Mundtrockenheit	0	32	3	9,4	2	25	1
	1	26	3	11,5	2,4	30,2	1
Anämie	0	50	4	8	2,2	19,2	0,391
	1	5	1	20	0,5	71,6	0,391
Proteinurie	0	44	3	6,8	1,4	18,7	0,457
	1	7	1	14,3	0,4	57,9	0,457

Abbildung 16 : Items mit höheren Prävalenzen für RA: Fortsetzung

Bei Vorliegen folgender Items war die Prävalenz der RA in den Subgruppen geringer als bei nicht Vorliegen:

- Hautknötchen
- Gelenkschwellung linker Ellbogen
- Gelenkschwellung rechter Ellbogen
- Gelenkschwellung rechtes Knie
- Labor RA
- Labor Lupus
- Entzündungen der Mundschleimhaut
- Hautausschlag nach Sonne
- Rippenfellentzündung
- Haarausfall
- Krampfanfall
- Hautverdickungen proximal
- Entzündungen an den Fingern
- Muskelschwäche
- Schwäche beim Haarekämmen
- Sicca-Syndrom
- Leukopenie
- Thrombozytopenie
- Diskoider Lupus
- Lungenfibrose
- CK-Erhöhung

Die gefundenen Unterschiede der Prävalenzen der RA in den Subgruppen waren nicht signifikant. Die nachstehende Abbildung 17 zeigt die Werte für die Prävalenz der RA, sowie die entsprechenden p-Werte und die dazu gehörigen 95%-Konfidenzintervalle.

Variable	Wert	n	d	Prävalenz RA	untere Grenze	obere Grenze	p-Wert
Hautknötchen	0	51	6	11,8	4,4	23,9	1
	1	6	0	0	0	45,9	1
Gelenkschwellung linker Ellbogen	0	51	6	11,8	4,4	23,9	1
	1	4	0	0	0	60,2	1
Gelenkschwellung rechter Ellbogen	0	40	5	12,5	4,2	26,8	1
	1	7	0	0	0	41	1
Gelenkschwellung rechtes Knie	0	32	4	12,5	3,5	29	1
	1	17	2	11,8	1,5	36,4	1
Labor RA	0	30	3	10	2,1	26,5	1
	1	10	1	10	0,3	44,5	1
Labor Lupus	0	36	4	11,1	3,1	26,1	1
	1	4	0	0	0	60,2	1
Entzündung der Mundschleimhaut	0	47	6	12,8	4,8	25,7	0,33
	1	12	0	0	0	26,5	0,33
Hautausschlag nach Sonne	0	44	6	13,6	5,2	27,4	0,319
	1	13	0	0	0	24,7	0,319
Rippenfellentzündung	0	48	5	10,4	3,5	22,7	1
	1	10	1	10	0,3	44,5	1
Haarausfall	0	46	5	10,9	3,6	23,6	1
	1	13	1	7,7	0,2	36	1
Krampfanfall	0	48	5	10,4	3,5	22,7	1
	1	10	1	10	0,3	44,5	1
Hautverdickungen proximal	0	42	5	11,9	4	25,6	1
	1	16	1	6,3	0,2	30,2	1
Entzündungen an den Fingern	0	59	6	10,2	3,8	20,8	0,684
	1	0					
Muskelschwäche	0	47	5	10,6	3,5	23,1	1
	1	10	1	10	0,3	44,5	1
Schwäche beim Haarekämmen	0	54	6	11,1	4,2	22,6	1
	1	5	0	0	0	52,2	1
Sicca-Syndrom	0	38	4	10,5	2,9	24,8	1
	1	20	2	10	1,2	31,7	1
Leukopenie	0	52	5	9,6	3,2	21	0,391
	1	0					
Thrombozytopenie	0	50	5	10	3,3	21,8	1
	1	2	0	0	0	84,2	1
Diskoider Lupus	0	45	4	8,9	2,5	21,2	0,457
	1	0					
Lungenfibrose	0	54	5	9,3	3,1	20,3	0,457
	1	0					
CK-Erhöhung	0	49	5	10,2	3,4	22,2	1
	1	1	0	0	0	97,5	1

Abbildung 17: Items mit geringeren Prävalenzen für RA

Negative Prädiktoren für das Vorliegen einer RA

In den folgenden Itemsgruppen fand sich bei Vorliegen des entsprechenden Merkmals (Wert=1) eine RA-Prävalenz von 0%:

- Hautknötchen
- Gelenkschwellung linker Ellbogen
- Gelenkschwellung rechter Ellbogen
- Labor Lupus
- Entzündungen der Mundschleimhaut
- Hautausschlag nach Sonne
- Schwäche beim Haarekämmen
- Thrombozytopenie
- CK-Erhöhung

Für keines dieser Items war der Zusammenhang als negativer Prädiktor für das Vorliegen einer RA statistisch signifikant. Das Item „Verfärbung der Finger“ bot in der Subgruppe, in der das Merkmal nicht auftrat (Wert=0) eine RA-Prävalenz von 0%. Dass, das Fehlen einer „Verfärbung der Finger“ ein potentieller negativer Prädiktor für das Vorliegen einer RA in dem untersuchten Patientenkollektiv ist, war statistisch nicht signifikant.

Um unter den Fragen des RC weitere negative Prädiktoren zu identifizieren, wurden die Odds-Ratios der itemspezifischen Subgruppen für das Vorliegen einer RA berechnet. Wobei hierbei jene Items als negative Prädiktoren interessant sind, welche kleine Werte für die Odds-Ratios aufweisen. Die folgende Abbildung 18 zeigt die berechneten Odds-Ratios und die 95%-Konfidenzintervalle.

Variable	OR	untere Grenze	obere Grenze
Hautverdickungen proximal	0,49	0,05	4,58
Haarausfall	0,68	0,07	6,43
Labor RA	0,93	0,15	5,7
Muskelschwäche	0,93	0,1	8,98
Sicca-Syndrom	0,94	0,16	5,66
Rippenfellentzündung	0,96	0,1	9,19
Krampfanfall	0,96	0,1	9,19
Kälteempfindliche Finger	1	0,09	10,87
Gelenkschwellung linke Hand	1,13	0,19	6,85
Mundtrockenheit	1,26	0,23	6,84
Hautverdickungen distal	1,48	0,27	8,03
Gelenkschwellung	1,58	0,29	8,65
Gelenkschwellung rechtes Knie	1,75	0,28	10,99
Gelenkschwellung linker Finger	1,8	0,29	11,29
Morgensteifigkeit	2	0,36	10,98
Schwäche beim Aufstehen	2,1	0,34	13,12
Proteinurie	2,28	0,2	25,61
Hautausschlag nach Sonne	2,35	0,22	25,32
Anämie	2,88	0,26	32,26
Gelenkschwellung rechter Finger	3	0,53	17,09
Fingerschwellung	3,08	0,55	17,15
Gelenkschwellung linkes Knie	3,56	0,61	20,73
Gelenkschwellung rechte Hand	5,13	0,87	30,1
Hautausschlag der Wangen	6,5	1,06	39,98

Abbildung 18: Odds-Ratios für die Items des RC

OR= Odds Ratio für das Vorliegen einer RA, untere Grenze= untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls, obere Grenze= obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Prävalenz der RA beträgt bei Vorliegen des Items „Hautverdickungen proximal“ 6,3%, bei nicht Vorliegen 11,9%. Die zugehörige Odds-Ratio beträgt 0,49. Der gleiche Zusammenhang zeigt sich für das Item „Haarausfall“ (Prävalenz für die RA bei Vorliegen des Merkmals 7,7%, bei nicht Vorliegen 10,9%) mit einer Odds-Ratio von 0,68. Für diese Items wurde bei Vorliegen eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für den Endpunkt RA gefunden, als bei nicht Vorliegen des Merkmals. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang als negative Prädiktoren konnte nicht gezeigt werden.

3.4 Auswertung in der Früharthritissprechstunde erhobener Befunde

Laborparameter

BSG

Bei 56 Patienten in der Früharthritissprechstunde wurde der Laborwert BSG n.W. bestimmt (s. Abbildung 6). 18 Patienten (32,1%) wiesen einen erhöhten BSG-Wert (Normwerte: < 30 mm für Frauen < 20 mm für Männer), 38 (67,9%) eine normwertige BSG auf. Das Minimum lag dabei bei 2 mm/h, das Maximum bei 90 mm. Der Mittelwert für alle Patienten lag bei 25,61 mm (Standardabweichung $\sigma= 24,350$). In der Gruppe der Patienten ohne entzündliche Erkrankung (n=27) war die BSG bei 23 Patienten (85,2%) im Normbereich, bzw. bei 4 (14,8%) Patienten erhöht. Das arithmetische Mittel lag bei 16,3 mm ($\sigma= 18,30$). Der Mittelwert für die Gruppe der Patienten mit einer entzündlich- rheumatischen Erkrankung (n=29) betrug dagegen 34,07 mm ($\sigma= 26,75$). Hier wurde bei 14 (48,3%) Patienten eine erhöhte BSG und bei 15 (51,7%) Patienten eine normale BSG gemessen. In der Gruppe der Patienten mit RA (n=9) waren 55,6% der BSG-Messwerte im Normbereich. Die übrigen 4 Patienten (44,4%) wiesen eine erhöhte BSG auf. Es fand sich ein Minimum von 6 mm/h und ein Maximum von 90 mm bei einem Mittelwert von 36,6 mm ($\sigma= 29,36$). Bei Betrachtung aller unterschiedlichen Diagnosegruppen fand sich der höchste gemessene Mittelwert für die BSG in der Gruppe der Kollagenosen und Vaskulitiden (n=2) und betrug hier 55 mm/h. Der kleinste Mittelwert fand sich in der Gruppe der Patienten mit der verschlüsselten Diagnose Ausschluss einer ERE (n=5). Die im Mittelwertvergleich gefundenen Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit ERE und Patienten ohne ERE war auf einem Niveau von <0,01 signifikant [p= 0,006; 95%-Konfidenzintervall (5,40; 30,14)]. Dagegen fand sich, im Vergleich der Mittelwerte der Patienten bei denen eine RA diagnostiziert wurde und denen, welche die Diagnose „Ausschluss einer ERE“ erhielten, bezüglich der BSG

n.W. kein signifikanter Gruppenunterschied [$p= 0,172$; 95%-Konfidenzintervall (-10,33; 51,66)]. Alle gemessenen Mittelwerte verteilt auf Diagnosegruppen können nachfolgender Tabelle entnommen werden.

Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
RA	36,67	9	29,360	6	90
PMR	34,00	3	15,875	22	52
Kollagenose/Vaskuliti s	55,00	2	49,497	20	90
Degenerative Erkrankung	15,07	15	11,949	2	40
Postinfekt Arthritis	16,67	3	13,614	6	32
Spondyloathropathie	24,00	5	13,038	4	36
Andere	17,67	6	33,548	2	86
Ausschluss einer ERE	16,00	5	15,100	6	42
Undifferenzierte Arthritiden	38,00	8	30,928	6	88
Gesamt	25,50	56	24,555	2	90

Abbildung 19: Mittelwerte für BSG in mm/h n.W.

CRP

Bei 53 Patienten wurde der Entzündungsparameter CRP in mg/dl (Normwert: <0,3 mg/dl) bestimmt (s. Abbildung 6). Für alle Patienten lag, bei einem Minimum von 0 mg/dl und einem Maximum von 15,4 mg/dl, das arithmetische Mittel bei 1,82 mg/dl ($\sigma = 2,77$). Folgende Verteilung für das Gesamtkollektiv, bzw. für unten genannte Subgruppen ergab sich bei der qualitativen Auswertung der Daten für das CRP (s. Abbildung 20).

	CRP positiv	CRP negativ
Gesamtpopulation	90,57%	9,43%
Patienten ohne ERE	88,46%	11,54%
Patienten mit ERE	92,59%	7,41%

Abbildung 20: Verteilung CRP qualitativ in den Subgruppen

In der Gruppe der Patienten mit der Diagnose einer ERE (n=27) betrug der Mittelwert 2,43 mg/dl ($\sigma = 3,26$). Bei den nicht entzündlichen Patienten (n=26) lag er bei 1,18 mg/dl ($\sigma = 2,01$). Der Unterschied der Mittelwerte der beiden vorgenannten Gruppen war dabei allerdings nicht signifikant [p=0,101; 95%-Konfidenzintervall (2,52; 2,75)]. Alle Patienten mit einer RA (n=9) hatten einen erhöhten Wert für das CRP und im Mittel betrug dieser 2,77 mg/dl ($\sigma = 2,77$). Die Gruppe der Patienten mit der Diagnose „Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung“ (n=4) wies einen Mittelwert von 1,06 mg/dl auf ($\sigma = 1,46$). Diesem Gruppenunterschied konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden [p= 0,168; 95%-Konfidenzintervall (8,67; 4,35)].

Rheumafaktor

Von 72 Patienten (s. Abbildung 6) wiesen 11 einen positiven Rheumafaktor auf (15,3%). Die Prävalenz der RA betrug in der Subgruppe mit positivem RF 54,5%, in der Subgruppe ohne RF dagegen 6,6%. In der untersuchten Population war dieser Gruppenunterschied mit $p < 0.001$ in Fisher's exaktem Test statistisch signifikant. Die Sensitivität für den RF betrug 60%, die Spezifität 92 %.

CCP

Insgesamt 8 Patienten (11%) des untersuchten Kollektivs (s. Abbildung 6) waren CCP positiv. Die Prävalenz für die RA in der Subgruppe der CCP positiven Patienten war mit 87,5% deutlich höher als in der CCP negativen Subgruppe (Prävalenz der RA 6,2%). Mit $p < 0,001$ war dieser Gruppenunterschied und damit die Assoziation der CCP-Positivität mit dem Vorliegen einer RA statistisch signifikant. Die Sensitivität des CCP betrug in unserem Kollektiv 64%, die Spezifität 98%.

Gelenksymptomatik

Druckschmerzhaftige Gelenke

Bei der Vorstellung in der Früharthritissprechstunde wiesen 72,41% der Patienten druckschmerzhaftige Gelenke auf. Es fanden sich über das dokumentierte Gesamtkollektiv ($n=58$, s. auch Abbildung 6) im Mittel 5,7 druckschmerzhaftige Gelenke pro untersuchten Patienten (Minimum =0, Maximum = 38, $\sigma= 8,55$). In der Diagnosegruppe „ERE“ ($n=29$) waren bei 86,21% und im Mittel dann 7,5 druckschmerzhaftige Gelenke pro Patient zu finden. Für Patienten ohne ERE ($n=28$), von denen 57,14% druckschmerzhaftige Gelenke in der Untersuchung boten, lag der Mittelwert mit 3,14 deutlich darunter. Dieser Mittelwertunterschied war mit $p= 0,046$; 95%-Konfidenzintervall (0,08; 8,60) zu einem Niveau von $<0,05$ signifikant. Patienten mit der späteren Diagnose einer RA wiesen zu 66,67% und im Mittel 10,22 druckdolente Gelenke auf (Min= 0, Max= 25, $\sigma= 10,77$) und unterschieden sich in diesem Merkmal signifikant [$p= 0,034$; 95%-Konfidenzintervall (0,90; 17,54)] von der Gruppe „Ausschluss einer ERE“. Alle weiteren Mittelwerte, gestaffelt nach Diagnosegruppen, finden sich in Abb. 21.

Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
RA	10,22	9	10,768	0	25
PMR	11,33	3	16,166	2	30
Koll/Vask	11,00	2	12,728	2	20
Degenerative Erkrankung	5,00	15	9,614	0	38
Postinfekt Arthritis	8,00	3	4,000	4	12
Spondyloarthropathie	2,80	5	1,483	1	5
Andere	,86	7	1,574	0	4
Ausschluss einer ERE	1,00	5	1,414	0	3
undiff. Arthritiden	4,13	8	4,941	0	12
Gesamt	5,35	57	8,269	0	38

Abbildung 21: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke nach Diagnosen

Gelenkschwellung

Betrachtet man die bei der Untersuchung in der Früharthritissprechstunde dokumentierte Anzahl an geschwollenen Gelenken, so präsentierten sich die Patienten (n=58) im Mittel mit 2,97 geschwollenen Gelenken (Min= 0, Max= 25, $\sigma= 5,76$).

Bei 41,38% aller dokumentierten Patienten (Population s. Abbildung 6) konnte mindestens ein geschwollenes Gelenk gefunden werden. Die Verteilung in den nachstehend besprochenen Subgruppen zeigen folgende Abbildungen. In der Subgruppe der Patienten mit ERE fand sich bei 68,97% der Patienten eine Gelenkschwellung. Die in dieser Gruppe enthaltenen Patienten mit der Diagnose einer RA zeigten zu 55,56% ein geschwollenes Gelenk. Patienten ohne ERE hatten nur in 14,29% der Fälle eine Gelenkschwellung vorzuweisen.

Patienten mit einer ERE (n=29) zeigten 5,34 geschwollene Gelenke ($\sigma= 7,07$), Patienten ohne ERE (n=28) dagegen nur 0,61 geschwollene Gelenke im Mittel ($\sigma= 2,47$). Dieser Gruppenunterschied war im Student T-Test signifikant [p= 0,002; 95%-Konfidenzintervall (1,91; 7,57)]. Für Patienten mit einer RA (n=9) betrug der Mittelwert 8,22 ($\sigma= 9,8$) geschwollene Gelenke bei Vorstellung in der Früharthritissprechstunde und im Mittelwertvergleich unterschied sich dieser signifikant [p= 0,036; 95%-Konfidenzintervall (0,68; 15,75)] von der Gruppe „Ausschluss einer ERE“. Alle Mittelwerte können der nachfolgenden Abb. 22 entnommen werden.

Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
RA	8,22	9	9,808	0	25
PMR	3,00	3	2,646	1	6
Koll/Vask	13,50	2	4,950	10	17
Degenerative Erkrankung	1,00	15	3,338	0	13
Postinfekt Arthritis	5,00	3	4,583	0	9
Spondyloarthropathie	1,00	5	0,707	0	2
Andere	0,00	7	0,000	0	0
Ausschluss einer ERE	0,00	5	0,000	0	0
undiff. Arthritiden	3,38	8	5,502	0	16
Gesamt	3,02	57	5,805	0	25

Abbildung 22: Anzahl der geschwollenen Gelenke nach Diagnosegruppen

Morgensteifigkeit

Bei 37 Patienten wurde die Morgensteifigkeit der Fingergelenke in Minuten dokumentiert (s. Abbildung 6). Insgesamt klagten 48,65% aller Patienten über eine <60 Minuten anhaltende Morgensteifigkeit der Fingergelenke. Im Mittel betrug diese 68,51 min (Min= 0 min, Max= 360 min, σ = 83,96). Der Mittelwert in der Gruppe der ERE- Patienten (n=17), darunter berichteten 64,71% von morgendlicher Steifheit der Fingergelenke, lag bei 92,94 min (σ = 87,16); in der Gruppe der Patienten ohne ERE bei 47,63 min (σ = 79,39). Der Unterschied dieser beiden Gruppen war mit $p= 0,112$; 95%-Konfidenzintervall (-11,1; 101,72) nicht signifikant. RA Patienten wiesen im Mittel eine Morgensteifigkeit der Fingergelenke von 122 min (σ = 67,97) auf, wobei in dieser Gruppe 80% der Patienten eine Morgensteifigkeit angaben. Der Mittelwertvergleich mit der Gruppe „Ausschluss einer ERE“ zeigte hier einen signifikanten [$p= 0,048$; 95%-Konfidenzintervall (1,38; 167,62)] Unterschied. Weitere Mittelwerte finden sich in der Abb. 23.

Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
RA	122,00	5	67,971	50	200
PMR	60,00	1		60	60
Koll/Vask	60,00	1		60	60
Degenerative Erkrankung	74,44	9	109,557	0	360
Postinfekt Arthritis	110,00	3	75,498	30	180
Spondyloarthropathie	10,00	2	,000	10	10
Anderer	14,17	6	23,327	0	60
Ausschluss einer ERE	37,50	4	19,365	15	60
undiff. Arthritiden	100,00	5	132,665	0	320
Gesamt	69,03	36	85,095	0	360

Abbildung 23: Morgensteifigkeit der Fingergelenke nach Diagnosegruppen

DAS-28

Bei n=52 Patienten wurde bei Vorstellung in der Früharthritissprechstunde ein DAS28 dokumentiert (s. Abbildung 6). Der Mittelwert für den DAS28 lag bei 2,90 für alle dokumentierten Patienten (Min= 1,2, Max= 6,60, σ = 1,40). Für die Gruppe der ERE- Patienten (n=26) betrug der Mittelwert 3,90 (σ = 1,44) und 2,2 (σ = 8,96) für die Gruppe der Patienten ohne ERE (n=26). Der Cut-Off (95. Perzentile der Gesunden) für diese Unterscheidung betrug 3,7. Die qualitative Verteilung des DAS28 für das Gesamtkollektiv und die beiden vorgenannten Subgruppen ist Abb. 24 zu entnehmen.

	DAS28 positiv	
Gesamtpopulation	32,69%	
Patienten mit ERE	57,69%	
Patienten ohne ERE	7,69%	

Abbildung 24: Verteilung DAS28 qualitativ in Subgruppen

Im Student T-Test konnte die Signifikanz dieses Gruppenunterschiedes zu einem Niveau von $<0,001$ gezeigt werden. In der Gruppe der RA Patienten (n=9) war der DAS28 bei 55,56% der Patienten $>3,2$ und betrug im Mittel 3,98 (σ = 1,89). Im Vergleich der RA Patienten mit der Gruppe Ausschluss einer ERE konnte ein signifikanter Gruppenunterschied der Mittelwerte (p =

0,010) gefunden werden. Der Cut-Off des DAS für diese Unterscheidung lag bei 2,5. Weitere Werte liefert Abb. 25.

Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum
RA	3,99	9	1,90	1,90	6,60
PMR	4,10	3	1,90	2,70	6,20
Koll/Vask	4,15	2	3,54	3,90	4,40
Degenerative Erkrankung	2,29	14	9,90	1,40	5,30
Postinfekt Arthritis	4,60	2	2,83	4,40	4,80
Spondyloathropathie	2,66	5	7,99	2,00	3,80
Andere	2,22	6	1,03	1,30	4,00
Ausschluss einer ERE	1,86	5	5,6	1,20	2,50
undiff. Arthritiden	2,83	6	6,83	2,30	3,80
Gesamt	2,90	52	1,40	1,20	6,60

Abbildung 25: DAS28 nach Diagnosegruppen

3.5 Anbindung der Patienten an die rheumatologische Ambulanz

14 von 39 (35,9%) der Patienten mit ERE wurden zum Erhebungszeitpunkt (Dezember 2008) weiterhin in der Rheumaambulanz der Uniklinik Düsseldorf betreut. Im betrachteten Zeitraum (von Juli 2006 bis Dezember 2008) hatte ein Patient mit ERE durchschnittlich drei Wiedervorstellungen. Acht Patienten dieser Gruppe hatten keine Wiedervorstellung (20,5%). Sieben von 13 (53,8%) Patienten mit RA befanden sich zum Erhebungszeitpunkt mit durchschnittlich 3,4 Wiedervorstellungen weiterhin in Betreuung der Rheumaambulanz der Uniklinik Düsseldorf. Drei RA-Patienten nahmen keinen erneuten Vorstellungstermin in Anspruch.

4 Diskussion

Ein entscheidendes Kriterium für den Verlauf und die Langzeitprognose eines Patienten/einer Patientin mit entzündlicher Gelenkerkrankung ist die frühe Diagnose mit nachfolgender frühest möglicher spezifischer Therapie. Dies ist vor allem für die RA gezeigt.

Die von uns durchgeführte Früharthritissprechstunde der Uniklinik Düsseldorf diente der Erkennung von ERE, insbesondere der RA. Eingeladen und untersucht wurden Patienten mit mindestens zwei geschwollenen Gelenken und einer Krankheitsdauer von mindestens sechs Wochen, jedoch weniger sechs Monaten. 47,5% der untersuchten Patienten erhielten die Diagnose einer ERE, 10% die Diagnose einer RA.

Unser Ziel war es aus den erhobenen Anamneseparametern sowie Labor- und Untersuchungsbefunden prädiktive und protektive Faktoren für das Vorliegen eines Risikos für eine ERE, bzw. RA zu detektieren. Der betrachtete Endpunkt war dabei jeweils die Diagnosestellung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

Ein vergleichbares Ziel hatten EULAR und ACR bei der Entwicklung der neuen Klassifikationskriterien für die RA. Sie haben dafür 2073 Patienten aus 6 Frühkohorten analysiert und als Endpunkt die Notwendigkeit des Einsatzes von MTX gewählt.

In unserem Frühkollektiv ist die Anzahl der bei Untersuchung druckschmerzhaften Gelenke ein Differenzierungskriterium für Patienten mit der Diagnose einer ERE und Patienten ohne ERE ($p=0,046$). Der Cut-Off für diese Unterscheidung lag bei 9 druckschmerzhaften Gelenken. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die durchschnittliche Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke in der Gruppe der RA Patienten signifikant höher war als in der Gruppe der Patienten ohne ERE und somit auch zwischen diesen Gruppen differenzieren konnte ($p=0,034$). Eine Bestätigung dieses Ergebnisses sehen wir in der, den neuen ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die RA zu Grunde liegenden Auswertung von Früharthritiskohorten, da auch in dieser für die Druckschmerzhaftigkeit der MCP- und PIP- Gelenke sowie des Handgelenkes ein signifikanter Zusammenhang mit dem gewählten Endpunkt gezeigt werden konnte. Die Druckschmerzhaftigkeit der MTP- und Sprunggelenke zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Initiation einer DMARD- Therapie [Funovits et al., 2010]. In der im Anschluss an die multivariate Faktorenanalyse mit den beschriebenen Ergebnissen durchgeführten zweiten Phase zur Erstellung der Klassifikationskriterien wurden Faktoren, darunter auch die Druckschmerzhaftigkeit unterschiedlicher Gelenkregionen, durch eine Expertengruppe nach der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer RA bei Vorliegen eines

Faktors gewichtet. Fingergelenke (ohne DIP- Gelenke und Daumensattelgelenk), Handgelenke und MTP- Gelenke (ohne MTP- I- Gelenk) wurden zu der Kategorie „Kleine Gelenke“ zusammengefasst und von der Kategorie „Große Gelenke“ differenziert, zu denen das Hüft-, Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenk gezählt wurden. Die endgültigen Klassifikationskriterien unterscheiden demnach letztendlich zwischen einer Beteiligung großer und kleiner Gelenke, wobei die kleinen Gelenke eine stärkere Gewichtung (2 bis 3) erhielten als große Gelenke (0 bis 1,5) [Neogi et al., 2010]. In unserer Auswertung wurde bezüglich der Druckschmerzhaftigkeit nicht zwischen einer Beteiligung großer und kleiner Gelenke differenziert.

Für den Faktor Gelenkschwellung konnten wir in der Auswertung der durch einen erfahrenen Untersucher erhobenen Untersuchungsbefunde zeigen, dass er zwischen Patienten mit ERE und Patienten ohne ERE einerseits ($p < 0,001$), bzw. Patienten mit der Diagnose RA und solchen ohne ERE differenzieren konnte ($p = 0,036$). In der Analyse für die ACR/EULAR Kriterien wurde für die Gelenkschwellung der MCP-, PIP-, MTP- und Handgelenke ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit der Klassifikation eines Krankheitsbildes als RA mit entsprechender Therapieeinleitung gefunden [Funovits et al., 2010]. Die Faktoren Druckschmerzhaftigkeit eines Gelenkes und Gelenkschwellung wurden für die Aufnahme in die endgültigen Klassifikationskriterien zu der Kategorie Gelenkbeteiligung zusammengefasst. Eine durch einen erfahrenen Untersucher erhobene Gelenkschwellung in mindestens einem Gelenk, welche nicht durch eine andere Erkrankung besser zu erklären ist, wird als Korrelat einer klinischen Sinovialitis für die Anwendung der Klassifikationskriterien für die RA vorausgesetzt. Patienten mit Arthralgien in Abwesenheit einer Sinovialitis dürfen entsprechend nicht nach den Kriterien für die RA klassifiziert werden [Aletaha et al., 2010]. Ergänzend konnten wir in der Auswertung unserer Telefonanamnese zeigen, dass auch die anamnestisch, z.B. telefonisch geäußerte Gelenkschwellung als Kriterium herangezogen werden kann, um zwischen Patienten mit einer RA und solchen ohne ERE zu unterscheiden ($p = 0,015$). Ein möglicher Vorteil dieses Ergebnisses ist, dass die Einbindung der Frage nach Gelenkschwellung in ein durch eine Hilfskraft durchgeführtes telefonisches Interview im Vorfeld einer Sprechstunde zur besseren Selektion von Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine ERE beitragen kann und damit hilft die Ressourcen einer Frühsprechstunde zu schonen. Abgesehen von einem vergleichsweise aufwändigen Telefoninterview erscheint die Aufnahme der Gelenkschwellung als Kriterium in einen Fragebogen zur Erkennung eines Risikos für eine ERE wünschenswert. In der Auswertung der Einzelitems des RC- Fragebogen konnten wir jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Gelenkschwellung mit einer erhöhten Prävalenz der RA zeigen ($p = 0,674$).

In unserem Kollektiv konnte als weiteres Kriterium die Morgensteifigkeit der Fingergelenke

zwischen Patienten mit RA und solchen ohne ERE differenzieren ($p= 0,048$). Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu dem der Arbeitsgruppe des ACR/EULAR. Zwar wiesen insgesamt 38,5% aller Patienten des ACR/EULAR- Früharthritiskollektives eine Morgensteifigkeit >1 Stunde auf, jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Einleitung einer Basistherapie, also der Klassifikation des Krankheitsbildes als RA gezeigt werden [Funovits et al., 2010]. Morgensteifigkeit wurde demnach nicht in die aktuellen Klassifikationskriterien für die RA aufgenommen. Eine Erklärung liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Wahl der Endpunkte der Auswertungen. Die Morgensteifigkeit ist ein klassischerweise der RA zugewiesenes Symptom ist, welches für den einzelnen Untersucher unter Umständen ein wichtiger Baustein für das Stellen der Diagnose RA darstellt. Dieser Umstand bestätigt sich darin, dass 80% unserer RA Patienten eine Morgensteifigkeit angaben. Die Auswertung des ACR/ EULAR untersuchte ein größeres Kollektiv, in denen sich der untersucherabhängige Endpunkt auf viele Untersucher verteilte. Darüber hinaus war das Kriterium Morgensteifigkeit nicht in allen untersuchten Kohorten erfasst, so z.B. in der mit 544 Patienten zweitgrößten, norwegischen Frühkohorte [Funovits et al., 2010].

Ein anderes Teilergebnis des ACR/EULAR bezüglich der Morgensteifigkeit sehen wir in unserer Arbeit wiederum bestätigt. Das Kriterium Morgensteifigkeit konnte in unserem Kollektiv nicht zwischen Patienten mit ERE im Allgemeinen und Patienten ohne ERE unterscheiden ($p= 0,112$). Festzuhalten bleibt, dass das Kriterium Morgensteifigkeit in unserem Kollektiv mit der Diagnose einer RA assoziiert war, die externe Validität dieses Ergebnisses aufgrund der Untersucherabhängigkeit jedoch als eingeschränkt zu bezeichnen ist und im Widerspruch zu Auswertungen an größeren Kollektiven steht.

Ergänzend zur Anamnese und Untersuchung wurden in unserer Frühsprechstunde Laborwerte für BSG und CRP bestimmt. Weder für die BSG noch für den CRP-Wert konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Diagnose einer RA gezeigt werden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu dem der Arbeitsgruppe des ECR/EULAR, welche sowohl für die BSG als auch für das CRP einen signifikanten Zusammenhang zu dem gewählten Endpunkt nachweisen konnten [Funovits J et al. 2010]. Die Gewichtung dieser Parameter im Vergleich zur Serologie oder Gelenkbeteiligung fiel jedoch geringer aus [Neogi et al., 2010]. Zusammengefasst zu der Kategorie Akute-Phase-Parameter wurden BSG und CRP in die ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die RA aufgenommen [Aletaha et al., 2010]. Als mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz der von uns durchaus erhobenen Gruppenunterschiede mit deutlich höheren Mittelwerten für BSG und CRP in der Gruppe der RA Patienten ist der geringe Stichprobenumfang der beiden Gruppen anzuführen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass

gerade erhöhte Entzündungsparameter zu der Entscheidung des behandelnden Arztes ein DMARD einzusetzen entscheidend beiträgt und demnach der Endpunkt für die Entwicklung der Klassifikationskriterien, bezüglich dieses Teilergebnisses, verzerrt ist. Für die Unterscheidung zwischen Patienten mit ERE und ohne ERE konnten wir einen signifikanten Zusammenhang mit dem BSG-Wert zeigen ($p= 0,006$). Neben der Identifikation von RA Patienten dient die Früharthritissprechstunde der Einschätzung der Schwere des zu erwartenden Krankheitsverlaufes [Quinn M, Emery P 2005]. Auch aus diesem Grunde sehen wir trotz unseres Ergebnisses in CRP und BSG als Surrogatparameter für eine systemische Entzündungsreaktion, wichtige Prognose- und Verlaufparameter, deren Einsatz in der Frühsprechstunde berechtigt ist.

Als für die RA spezifischere laborchemische Marker wurden in unserem Kollektiv der RF und das CCP bestimmt. Wir konnten zeigen, dass bei Vorliegen eines positiven RF die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RA signifikant erhöht war. 60% unserer RA-Patienten hatten einen positiven RF. Dieser Wert lag über dem von Fautrel et al gefundenen Wert von 45,8 % RF positiven Patienten mit früher RA [Fautrel et al., 2010]. In unserer Untersuchung betrug die Sensitivität des RF 60%, die Spezifität 92 %. Diese Werte entsprechen in etwa denen von Saraux A et al, die eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 93% ermittelten [Saraux et al., 2002].

Für CCP Antikörper konnten wir zeigen, dass in unserem Kollektiv bei Vorliegen eines positiven Tests auf CCP die Wahrscheinlichkeit einer RA erhöht war. Unter unseren RA-Patienten waren 64% CCP positiv. Fautrel et al. fanden dagegen in ihrem Kollektiv nur 38,8 % CCP positive RA-Patienten [Fautrel et al., 2010]. Die Sensitivität des CCP betrug in unserer Auswertung 64%, die Spezifität 98%. Diese Werte bestätigen die vielfach nachgewiesene hohe Spezifität des CCP für die RA [Saraux et al., 2002; Bas et al., 2002; van Boekel et al., 2002; Lindqvist et al.; 2005; van Gaalen et al., 2004; Kastbom et al., 2004; Berglin et al., 2006; Nell et al., 2005; Ronnelid et al., 2005]. Eine weitere Bestätigung unserer Ergebnisse findet sich in der Aufnahme des CCP und des RF in die neuen Klassifikationskriterien für die RA. Die Arbeitsgruppe des ACR/EULAR zeigte für das CCP und für den RF nicht nur einen signifikanten Zusammenhang mit der Einleitung einer DMARD-Therapie, sondern fanden darüber hinaus in einer Entscheidungsbaumanalyse (Endpunkt: DMARD-Therapie) die größte Trennschärfe zwischen der Kategorie „seronegativ“ und „seropositiv“ [Funovits et al., 2010]. Die Gewichtung der Serologie im Vergleich zur Gelenksymptomatik und insbesondere zu der Kategorie Akute-Phase-Parameter zeigte erneut die Stärke des Zusammenhangs zwischen positiver Serologie und der Einleitung einer Basistherapie, wobei im Sinne einer positiven Korrelation für eine niedrig positive Serologie eine geringere Gewichtung gezeigt wurde als für eine hoch positive Serologie

[Neogi et al., 2010]. Dieser Zusammenhang blieb in unserer Untersuchung unberücksichtigt. Unsere Arbeit bestätigt, dass CCP und auch RF in einem Früharthritissprechstundenkollektiv wichtige Bausteine für die Diagnosestellung einer frühen RA darstellen. Wir teilen die Auffassung, dass der RF und das CCP in das von Quinn et al geforderte volle diagnostische Spektrum einer Frühsprechstunde gehören [Quinn et al., 2005].

Die Krankheitsdauer, definiert als Zeitraum zwischen anamnestisch ermitteltem Auftreten von ersten Gelenksymptomen bis zur Vorstellung, der Patienten, die die Diagnose einer RA erhielten war mit durchschnittlich 14,7 Wochen (3,8 Monate) identisch mit der aller Untersuchten. Wir konnten demnach keinen Zusammenhang zwischen Symptombdauer und dem Risiko für die Entwicklung einer RA zeigen. In der Frühkohorte, welche für die Erstellung der ACR/EULAR Klassifikationskriterien herangezogen wurde, wurde für eine Symptombdauer zwischen >6 und <12 Wochen ein stärkerer Zusammenhang mit der Notwendigkeit der Einleitung einer MTX-Therapie gezeigt als für eine Krankheitsdauer von >12 Wochen [Funovits et al., 2010]. In der zweiten Phase der Auswertung konnte die Symptombdauer in drei Kategorien (< 4 Wochen, 4 bis 8 Wochen und >8 Wochen) mit steigender Gewichtung betreffend die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer RA eingeteilt. Diese Aufteilung wurde aufgrund der Feststellung, dass die Expertenrunde für die Entscheidung zwischen höherer oder geringerer Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer RA eher den Mittelpunkt der Kategorie „Symptombdauer 4 bis 8 Wochen“ wählten, für die Aufnahme in die endgültigen Klassifikationskriterien in die beiden Kategorien „<6 Wochen“ und mit entsprechend höherer Gewichtung „>6 Wochen“ vereinfacht [Neogi et al., 2010]. Die Symptombdauer des Gesamtkollektivs betrug durchschnittlich 4,9 Monate, in den Unterkohorten zwischen 1,2 und 7,2 Monaten, und somit durchaus mit unserem Kollektiv vergleichbar. Einen Erklärungsansatz für den fehlenden Zusammenhang in unserem Kollektiv bietet die von der des ACR/EULAR abweichende Definition der Krankheitsdauer. Während in der Auswertung für die Klassifikationskriterien das Intervall zwischen anamnestisch berichtetem ersten Auftreten von Symptomen (Schmerzen, Druckschmerz, Schwellung) in einem zum Zeitpunkt der Untersuchung durch einen erfahrenen Untersucher beteiligtem Gelenk berücksichtigt wurde, wurde in unserer Analyse der Beginn jeglicher Gelenksymptome berücksichtigt. Die durch uns erfassten Gelenkbeschwerden sind demnach mit geringer Sicherheit einer Synovialitis zuzuordnen, was einen Gruppenunterschied zwischen Patienten mit einer entzündlichen Gelenkerkrankung und solchen ohne weniger wahrscheinlich macht.

Als weiteres Instrument zur Selektion von Risikopatienten für eine RA setzten wir den RC-Fragebogen ein. Der RC ist für die Detektion eines Risikos für eine ERE gut validiert [Richter et al., 2008]. Um jedoch zukünftig Fragebögen speziell für die Erfordernisse einer

Frühsprechstunde gestalten zu können, widmete sich unsere Auswertung der Frage, ob einzelne Items des RC als Prädiktor (Vorliegen einer RA), bzw. protektiver Faktor (Nicht Vorliegen einer RA) in einem Früharthritissprechstunden-Kollektiv dienen. Für die Variablen „Kälteempfindliche Finger“ ($p= 0,046$) und „Verfärbung der Finger“ ($p= 0,004$) konnten wir einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen einer RA zeigen. Da es sich bei den beiden beschriebenen Kriterien um solche handelt, die klassischerweise zum Symptomenkomplex der Kollagenosen gezählt werden, ist dieses Ergebnis auf den ersten Blick verwunderlich. Andererseits sind die genannten Symptome charakteristisch für das Raynaudsyndrom, welches mit einer Häufigkeit von, je nach Angabe, 2,7 – 17,6% bei RA Patienten zu finden ist [Grassi et al., 1994; Saraux et al., 1996]. Die Prüfung der Aufnahme von „Kälteempfindlichkeit der Finger“ und „Verfärbungen der Finger“ als Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit einem RA-Risiko an größeren Kollektiven erscheint nach unseren Ergebnissen sinnvoll. In der Auswertung des ACR/EULAR zur Erstellung der Klassifikationskriterien für die RA wurden diese Kriterien nicht untersucht.

Die Auswertung des RC bezüglich negativer Prädiktoren für das Vorliegen einer RA lieferte für einzelne fragenspezifische Subgruppen niedrigere Prävalenzen für RA (z.B. „Hautknötchen“, „Gelenkschwellung Ellenbogen“, „Entzündungen der Mundschleimhaut“, „Hautausschlag nach Sonne“, „Schwäche beim Haarekämmen“, „Thrombozytopenie“, etc.). Eine Erklärung liefert die genauere Betrachtung der betreffenden Fragen, da diese Symptomenkomplexen anderer ERE als der RA entstammten und entsprechend zur Detektion eines Risikos für Kollagenosen und Vaskulitiden in den RC aufgenommen wurden. Da für diese potentiellen negativen Prädiktoren zudem keine statistische Signifikanz gezeigt werden konnte, muss als Ergebnis festgehalten werden, dass wir in unserer Auswertung des RC keine zuverlässigen protektiven Faktoren (negative Prädiktoren für RA) identifizieren konnten. Die Kriterien „einseitige Schwellung des Sprunggelenkes“ und „beidseitige Schwellung des Sprunggelenkes“, für die in der multivariaten Analyse des ACR/EULAR ein protektiver Zusammenhang für die Einleitung einer Basistherapie gezeigt werden konnte [Funovits et al., 2010], wurden in unserer Analyse nicht betrachtet.

Bei der Untersuchung unserer Patienten haben wir für die Dokumentation der druckschmerzhaften Gelenke, der Gelenkschwellung und der Morgensteifigkeit, sowie der Laborwerte für BSG und CRP auf das elektronische Formular (Gelenkmannequin) des DAS-28 zurückgegriffen. Bei der Auswertung der DAS-28 Scores konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der RA Patienten, bzw. auch die Gruppe aller Patienten mit einer ERE im Durchschnitt höhere Scores aufwies als Patienten ohne ERE. Diese Gruppenunterschiede waren statistisch signifikant. Der Mittelwert für den DAS-28 Score lag in der Gruppe unserer RA-Patienten bei 4.

Der DAS-28 Score war in unserem Kollektiv zur Unterscheidung zwischen Patienten mit einer RA und Patienten ohne ERE (Grenzwert DAS-28 Score= 2,5) befähigt ($p= 0,01$). In erster Betrachtung ist dieser Umstand nicht verwunderlich, da die einzelnen in den Score eingehenden Items (Gelenkschwellung, Druckschmerzhaftigkeit, Morgensteifigkeit, CRP, BSG) ihrerseits einzeln unterschiedlich stark mit dem Vorliegen einer ERE, bzw. einer RA in unserem Kollektiv assoziiert waren. Üblicherweise wird in der Höhe des DAS-28 Scores, welches ausschließlich für die RA validiert wurde, jedoch ein Instrument zur Überwachung der Krankheitsaktivität verstanden. Für den Fall, dass in zukünftigen Untersuchungen Grenzwerte bestimmt würden, die eine Unterscheidung zwischen den beschriebenen Gruppen erlauben, wäre der DAS-28 als ein, in Frühsprechstunden zur Diagnose einer RA ergänzend heranzuziehender Score vorstellbar.

Fautrel et al fanden in ihrem Kollektiv mit 812 RA-Patienten einen etwas höheren Mittelwert von 5,2 [Fautrel 2010]. Im internationalen Vergleich war die Krankheitsaktivität unserer RA-Patienten demnach etwas geringer.

Zugewiesene Patienten mit dem Verdacht auf eine RA konnten durchschnittlich innerhalb von 17,9 Tagen von einem Arzt für Rheumatologie gesehen werden. Die Gruppe der Patienten, bei der eine RA diagnostiziert wurde, erhielt durchschnittlich nach 8,5 Tagen einen Termin. Dass Patienten mit der späteren Diagnose einer RA früher von einem Rheumatologen gesehen werden als solche mit anderen Diagnosen, konnte analog zu unserer Arbeit von einer kanadischen Arbeitsgruppe erhoben werden. Patienten mit einer inflammatorischen Arthritis wurden durchschnittlich eine Woche früher durch einen Rheumatologen untersucht [Qian et al. 2010]. In einer französischen Früharthritiskohorte wurden Patienten mit einer frühen RA, die von einem Hausarzt an den Rheumatologen überwiesenen Patienten wurden nach durchschnittlich 78,2 Tagen vorstellig [Fautrel et al., 2010]. Demnach war die durch die Terminvergabe verursachte Latenz unserer Sprechstunde im internationalen Vergleich deutlich geringer. Bei durchschnittlich 14,7 Wochen zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung in unserer Sprechstunde einerseits und einer durchschnittlichen Wartezeit ab dem Tag der Anmeldung von 17,9 Tagen, bzw. 8,5 Tagen für RA-Patienten andererseits, wird deutlich, dass die Verzögerung bis zur Vorstellung bei einem Rheumatologen hauptsächlich auf Seiten des Patienten, bzw. der primär versorgenden Ärzte zustande kamen und nicht durch einen erschwerten Zugang unserer Frühsprechstunde verursacht wurde. Das die Vorstellung bei einem Rheumatologen maßgeblich durch eine zögerliche Überweisung durch primärversorgende Ärzte verzögert wird, konnte in einer anderen Arbeit bereits gezeigt werden [Potter et al., 2002]. Eine Untersuchung mit 169 RA-Patienten in Birmingham, England aus dem Jahr 2007 erhob eine durchschnittliche Latenz zwischen dem Aufsuchen eines Arztes der Primärversorgung (Hausarzt) und der Vorstellung bei

einem Rheumatologen von 3 Wochen [Kumar et al., 2007]. Auch in dieser Arbeit sehen wir unsere Ergebnisse bestätigt. Im internationalen Vergleich mit Ergebnissen einer französischen Arbeitsgruppe, welche für RA Patienten durchschnittlich 58,3 Tage von dem Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome bis zur Untersuchung durch einen Rheumatologen erhoben [Fautrel B, Benhamou M 2010] war die in unserer modellhaften Früharthritissprechstunde erreichte Latenzzeit deutlich kürzer. Unserer Ansicht nach konnte mit unserer Terminvergabepraxis der zentralen Forderung nach einer raschen Diagnosesicherung [Quinn et al., 2005] mit der Möglichkeit einer frühen Basistherapieeinleitung im Sinne des Konzeptes vom „Window of Opportunity“ entsprochen werden.

Das wesentliche Ziel unserer Frühsprechstunde war die frühe Erkennung von RA-Patienten in Kooperation mit unseren Zuweisern, um so die Grundlage für eine leitliniengemäße frühe Therapieeinleitung und eine entsprechend frühe Verringerung der Krankheitsaktivität, bzw. frühe Remission zu schaffen. Mit der in unserem Modell einer Früharthritissprechstunde verwirklichten schnellen Terminvergabe und Diagnosestellung sehen wir dieses Ziel erreicht und unseren Arbeitsablauf für eine leitliniengemäße rheumatologische Betreuung von RA Patienten als geeignet an. Das von uns eingesetzte diagnostische Spektrum aus Anamnese (Morgensteifigkeit), klinischer Untersuchung (Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke, Gelenkschwellung) und labortechnischen Parametern (BSG, CRP, RF und CCP) konnten wir als zur raschen Diagnosesicherung befähigt und für den Zweck von Früharthritissprechstunden hinreichend geeignet zeigen. Die Aufnahme der Kategorien Gelenkbeteiligung, Akute-Phase-Parameter und Serologie in die neuen Klassifikationskriterien des ACR/EULAR für die RA konnten wir an unserem Früharthritissprechstunden Kollektiv nachvollziehen und die Wertigkeit der einzelnen Kriterien belegen. Der Nutzen des von uns angewandten Konzeptes einer Früharthritissprechstunde, in der der Zugang ausschließlich mittels Überweisung durch einen kooperierenden Arzt möglich war, muss im Vergleich zu anderen Ansätzen der Früherkennung erwogen werden. Kampagnen wie z.B. der RheumaCheck-Express verfolgen einen aktiven Ansatz um das Bewusstsein für Symptome z.B. einer RA in der Bevölkerung zu steigern und gleichzeitig mittels eines geeigneten Screeninginstrumentes (z.B. RC) Risikopatienten vor Ort zu erfassen und an eine Betreuung durch einen Rheumatologen anzubinden. So konnten in der Rheumacheck-Express Kampagne innerhalb von 5 Wochen unter 2616 Besuchern 176 Patienten mit Verdacht auf eine RA selektiert werden. Diese Patienten wurden kooperierenden Rheumatologen zugewiesen, die in 54 Fällen eine RA diagnostizierten [Heinert et al., 2010]. Ein solcher aktiver Ansatz ist im Vergleich mit dem von uns angewandten passiven Angebot einer

Frühsprechstunde mit weit höherem Aufwand verbunden, verspricht jedoch die Entdeckung potentiell unerkannt bleibender Erkrankungsfälle und eine Verkürzung der oben vielfach diskutierten Latenzzeiten bis zur Vorstellung in einer rheumatologischen Fachambulanz.

5 Zusammenfassung

Entscheidend für den Verlauf und die Langzeitprognose der Rheumatoiden Arthritis (RA) sind die frühe Diagnose und Einleitung einer spezifischen Therapie. Die zur Früherkennung der RA eingerichtete Sprechstunde des Universitätsklinikums Düsseldorf wird in der vorliegenden Arbeit analysiert.

Eingeschlossen wurden 89 Patienten mit einer Schwellung in mindestens zwei Gelenken und einer Krankheitsdauer von mindestens sechs Wochen, jedoch weniger sechs Monaten.

Die erhobenen Anamneseparameter sowie Labor- und Untersuchungsbefunde wurden auf prädiktive und protektive Faktoren für das Vorliegen eines Risikos für einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung (ERE), bzw. RA untersucht. Der Endpunkt der Auswertung entsprach der Diagnosestellung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

47,5% der untersuchten Patienten erhielten die Diagnose ERE, 10% die Diagnose einer RA. Kriterien, die zwischen Patienten mit einer ERE und Patienten ohne ERE unterscheiden konnten, waren a) die Anzahl der bei Untersuchung druckschmerzhaften Gelenke ($p=0,046$), b) die durch einen erfahrenen Untersucher erhobene Anzahl der geschwollenen Gelenke ($p<0,001$) und c) die Höhe der BSG ($p=0,006$). Prädiktiv für die Diagnose RA waren a) ein positiver RF (Sensitivität 60%/ Spezifität 92%; $p<0,001$), b) ein positiver CCP AK-Test (Sensitivität 64%/ Spezifität 98%; $p<0,001$), c) die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ($p=0,034$), d) die durch einen erfahrenen Untersucher erhobene Anzahl der geschwollenen Gelenke ($p=0,036$), e) die im Telefoninterview angegebene Anzahl der geschwollenen Gelenke ($p=0,015$), f) die Dauer der Morgensteifigkeit der Fingergelenke ($p=0,048$), g) die Angabe „Kälteempfindliche Finger“ ($p=0,046$) und h) „Verfärbung der Finger“ ($p=0,004$) im RC- Fragebogen und i) die Höhe des DAS-28 Scores ($p=0,01$). Für die Werte BSG und CRP, sowie die Symptombdauer (durchschnittlich 14,7 Wochen) konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Diagnose RA gezeigt werden. In der Auswertung des RC bezüglich negativer Prädiktoren für das Vorliegen einer RA konnten keine statistisch signifikanten Kriterien identifiziert werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt die diagnostische Wertigkeit der Kategorien Gelenkbeteiligung, Akute-Phase-Parameter (BSG, CRP) und Serologie (RF, CCP) und bestätigt deren Aufnahme in die neuen Klassifikationskriterien des ACR/ EULAR für die RA. Darüber hinaus konnte der diagnostische Nutzen der anamnestisch erhobenen Morgensteifigkeit, einer telefonischen Befragung (Gelenkschwellung) und der Höhe des DAS28-Scores gezeigt werden. Das Modell des Universitätsklinikum Düsseldorf sehen wir für das wesentliche Ziel einer Frühsprechstunde, die frühe Erkennung von RA-Patienten, als geeignet an.

6 Abkürzungsverzeichnis

σ :	Standardabweichung
Abb:	Abbildung
ACR:	American College of Rheumatology
AGRZ:	Arbeitsgemeinschaft der regional kooperativen Rheumazentren
AK:	Antikörper
AMM:	Antimalariamittel
ANA:	Antinukleäre Antikörper
ANCA:	Antineutrophilen-Cytoplasma Antikörper
ARAMIS:	Aging Medical Information System
BMI:	Body Mass Index
BSG:	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCP:	Cyclic citrullinated Peptide
CRP:	C-reaktives Protein
CSA:	Cyclosporin A
DAS28:	Disease Activity Score basierend auf der Untersuchung von 28 Gelenken
DGRh:	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP:	Distale Interphalangealgelenke
DMARD:	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DRFZ:	Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin
ERE:	Entzündlich-rheumatische Erkrankung
FFBH:	Funktionsfragebogen Hannover
HCQ:	Hydroxychloroquin
HLA-B27:	Histokompatibilitätsantigen der Klasse B27
IgM:	Immunglobulin der Klasse M
KD:	Kerndokumentation
Koll:	Kollagenosen
LEF:	Leflunomid

Max:	Maximum
MCP:	Metacarpophalangealgelenke
Min:	Minimum
MRT:	Magnetresonanztomografie
MTX:	Methotrexat
n:	Anzahl
NSAR:	Nichtsteroidale Antirheumatika
PIP:	Proximale Interphalangealgelenke
PMR:	Polymyalgia Rheumatica
PPI:	Protonenpumpenhemmer
RA:	Rheumatoide Arthritis
RC:	Rheumacheck
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPSS:	SPSS Statistics, ein Statistikprogramm
SSZ:	Sulfasalazin
Tab:	Tabelle
TNF α :	Tumornekrosefaktor α
Vask:	Vaskulitiden

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:ACR Kriterien zur Klassifikation der RA 1987	9
Abbildung 2: Klassifikationskriterien RA nach ACR/EULAR	10
Abbildung 3: Therapeutischer Algorithmus RA EULAR nach J Smolen et al. 2010	17
Abbildung 4: Ablauf der Früharthritissprechstunde	23
Abbildung 5: Erhebung und Dokumentation der Daten in der Früharthritissprechstunde	24
Abbildung 6: Teilpopulationen der statistischen Analysen	29
Abbildung 7: Verteilung der Verdachtsdiagnosen des Gesamtkollektivs	32
Abbildung 8: Verteilung der Verdachtsdiagnosen bei Patienten mit einer RA	33
Abbildung 9: Häufigkeiten der Angaben in der Telefonanamnese	34
Abbildung 10: Assoziationen der Items der Telefonanamnese mit RA	36
Abbildung 11: Diagnosen der Studienpopulation	39
Abbildung 12: Altersverteilung der Studienpopulation und der nicht eingeschlossenen Pat.	40
Abbildung 13: Geschlechtsverteilung der Studienpopulation und der nicht eingeschl. Pat.	40
Abbildung 14: Verteilung der Diagnosen der ausgeschlossenen Patienten	40
Abbildung 15: Häufigkeiten der Items des RC	41
Abbildung 16: Items mit höheren Prävalenzen für RA	43
Abbildung 17: Items mit geringeren Prävalenzen für RA	46
Abbildung 18: Odds-Ratios für die Items des RC	48
Abbildung 19: Mittelwerte für BSG in mm/h n.W.	50
Abbildung 20: Verteilung CRP qualitativ in den Subgruppen	51
Abbildung 21: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke nach Diagnosen	53
Abbildung 22: Anzahl der geschwollenen Gelenke nach DiagnosegruppenMorgensteifigkeit	54
Abbildung 23: Morgensteifigkeit der Fingergelenke nach Diagnosegruppen	55
Abbildung 24: Verteilung DAS28 qualitativ in Subgruppen	55
Abbildung 25: DAS28 nach Diagnosegruppen	56
Anhang Abbildung 1: Arzt-Flyer	84
Anhang Abbildung 2: FAX-Anmeldeformular	85
Anhang Abbildung 3: Fragebogen Telefonanamnese	86
Anhang Abbildung 4: DAS-28 Ansicht in Documed	89
Anhang Abbildung 5: Labor Ansicht in Documed	90
Anhang Abbildung 6: RheumaCheck Fragebogen	91

8 Literaturverzeichnis

- Alamanos Y, Drosos AA: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4:130-136
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010 69 : 1580-1588
- Amos RA, Constable T J, Crockson RA et al. Rheumatoid arthritis: relationship of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates and radiographic change. *British Medical Journal* 1977; 1: 195–197
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 88; 31:315-324
- Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR: Hip fractures attributable to corticosteroid use. Study of Osteoporotic Fractures Group. *Lancet* 99;353:1327
- Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR: Hip fractures attributable to corticosteroid use. Study of Osteoporotic Fractures Group. *Lancet* 99;353:1327
- Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA: Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:809-14
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-1593
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-1593
- Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4):453-458

- Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003; 3:525-534
- Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003; 3:525-534
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BA, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJ.: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 97;350:309-318
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19):2275-2285
- Book C, Saxne T, Jacobsson L: Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005; 31:669-678
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van VR et al: The PREMIERE study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1):10-13
- Brooks PM, Day RO: Nonsteroidal antiinflammatory drugs –differences and similarities. *N Engl J Med* 91;324:1716-25
- Bruhlmann P, Stucki G, Michel BA: Evaluation of a German version of the physical dimensions of the Health Assessment Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 94; 21:1245-1249
- Buckley CD, Amft N, Bradfield PF, Pilling D, Ross E, Arenzana-Seisdedos F, Amara A, Curnow SJ, Lord JM, Scheel-Toellner D, et al.: Persistent induction of the chemokine receptor CXCR4 by TGF-beta 1 on synovial T cells contributes to their accumulation within the rheumatoid synovium. *J Immunol* 2000, 165:3423-3429
- Buckley CD, Pilling D, Lord JM, Akbar AN., Scheel-Toellner D, Salmon M: Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends Immunol* 2001, 22:199-204
- Bukhari m, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ: Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a

- primary care-based inception cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:246-252.
- Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ: Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: Results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:46-53
- Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbo WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:64–71
- Devlin J, Gough A, Huissoon A et al. The acute phase and function in early RA. CRP levels correlate with functional outcome. *Journal of Rheumatology* 1997; 24: 9–13
- Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon M, Gabriel SE: Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year-period. *Arthritis and Rheum* 2002 46:625-31
- Fautrel B, Benhamou M, Foltz V, Rincheval N, Rat AC, Combe B, Berenbaum F, Bourgeois P, Guillemin F: Early referral to the rheumatologist for early arthritis patients: evidence for suboptimal care. Results from the ESPOIR cohort; *Rheumatology* 2010;49:147-155
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 90 ;33:1449-61
- Fex E, Eberhardt K & Saxne T . Tissue derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36: 1161–1165
- Firestein GS, Zvaifler NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis?: II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* 2002, 46:298-308
- Freistein M: Evaluation einer universitären Früharthritis-Sprechstunde, Dissertation aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie, Rheumatologie und Diabetologie 2006
- Fries JF, Spitz PW, Williams CA, Bloch DA, Singh G, Hubert HB: A toxicity index for comparison of side effects among different drugs. *Arthritis Rheum* 90;33:121-30
- Funovits J, Aletaha D, Byberk V, et al.: The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Methodological Report Phase 1. *Ann Rheum Dis* 2010 69:1589-1595

- Furst DE: Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, Nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 94;37:1-9
- Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R et al.: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-1009
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van ZD, Kerstens PJ, Hazes JM et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11):3381-3390
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Ronday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2 Suppl):S126-35
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopes-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrua C, Miranda-Filloo JA, Ollier WE, Martin J, Llorca J: HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57:125-132
- Gotzsche PC, Hansen M, Stoltenberg M, Svendsen A, Beier J, Faarvang KL, Wangel M, Rydgren L, Halberg P, Juncker P, Andersen V, Hansen TM, Endahl L: Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand JRheumatol* 96;25:194-9
- Gotzsche PC, Johansen HK: Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 98;316:811-818
- Gough AKS, Lilley J, Eyre S et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23–27
- Grassi W, Blasetti P, Core P, Cervini C (1994) Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 33:139–141
- Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67: 794–800

- Heinert J, Iking-Konert C, Blumenroth M, Sander O, Richter J, Schneider M: Novel approach for the early detection of inflammatory rheumatic diseases in the population using a mobile screening unit. *Z Rheumatol*. 2010 Oct;69(8):743-8
- Hetland ML, Ejbjerg BJ, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009;68:384–90
- Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR: Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *Br JRheumatol* 98;37:930-6
- Hider SL, Silma AJ, Bunn D, Manning S, Symmons DP, Lunt M. Comparing the long term clinical outcome between methotrexate and sulfasalazine prescribed as the first DMARD in patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006
http://www.rheumanet.org/Wegweisersuche/wegweiser_suche.aspx
- Hülsemann JL, Mattussek S, Zeidler H: Die Bedeutung der frühen Diagnose und Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen. *Med Welt* 2005;56:390-4
- Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A: Cost-of-illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and SLE in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1175-1183
- Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis, M. Schneider, 2. Überarbeitete Auflage, Steinkopff Verlag Darmstadt 2007
- Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA: Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:924-927.
- Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, Williams LA, Camilleri JP, Plant MJ, Coles EC: A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 98;37:992-1002
- Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M: The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:6-13
- Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al. : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010

- Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1085-1089
- Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 95;333:142-6
- Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R: Response to methotrexate treatment in association with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:14-21
- Kumar K, Daley E, Carruthers DM, Situnayake D, Gordon C, Grindulis K, Buckley CD, Khattak F, Rza K: Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. *Rheumatology* 2007;46:1438-1440
- Lakomek HJ, Neeck G, Lang B, Jung J: Strukturqualität akut-internistischer rheumatologischer Kliniken – Projektgruppenarbeit des VRA. *Z Rheumatol* 2002, 61:405-414
- Landewe RB, Goei The HS, van Rijthoven AW, Breedveld FC, Dijkmans BA: A randomized, doubleblind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 94;37:637-43
- Lard LR, Boers M, Verhoeven A, Vos K, Visser H, Hazes JM, Zwinderman AH, Schreuder GM, Breedveld FC, De Vries RR, van der Linde S, Zanelli E, Huizinga TW: Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46:899-905
- Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H: Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH). *Z Rheumatol* 97; 56:144-155
- Le L, X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De BM, Fautrel B et al: Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(1):45-50
- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2):196-201
- Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K: Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:1055-1059.

- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602
- Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von HU, Stoyanova-Scholz M et al: Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11):3403-3412
- Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS: Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29:2278-2287
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 99;354:1932-1939
- Mau W, Bornemann M, Weber H, Lautenschläger J, Bernitt K, Meier M: Die Prognose der frühen chronischen Polyarthritis und ihrer beruflich-sozialen Folgen, *Z. für Rheumatol* 57:251-254 1998
- McDougall R, Sibley J, Haga M, Russell A: Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol* 94;21:1207-13
- McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1814–27
- McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999;58:156–63
- Menninger H, Herborn G, Sander O, Blehschmidt J, Rau R: A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 98;37:1060-8
- Methodenreport zur Entwicklung der Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“, www.rheumanet.org/uploads/content/m1/doc/methodenreport.pdf

- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 99;130:478-86
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 99;130:478-86
- Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, Capell HA, MacKenzie JF: Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 91;337:520
- Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, Laasonen L, Kaipainen-Seppanen O, Franzen P, Helve T, Koski J, Gripenberg-Gahmberg M, Myllykangas-Luosujarvi R, Leirisalo_Repo M: Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:894-898
- Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(12):1731-1736
- Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al.: The 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis Phase 2 Methodological Report. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2582-2591
- Newsletter Q3 2006, Information für Patienten, Ärzte und Wissenschaftler, Kompetenznetz Rheuma
- Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen- Zbinden B, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003;48:2128–31
- Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, Jartti A, Niemela RK, Karjalainen A, et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA—a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1542–8

- Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M: Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:899-894
- Pilling D, Akbar AN, Girdlestone J, Orteu CH, Borthwick NJ, Amft N, Scheel-Toellner D, Buckley CD, Salmon M: Interferon-beta mediates stromal cell rescue of T cell from apoptosis. *Eur J Immunol* 1999, 29:1041-1050
- Pinkus T, Callahan LF: Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously – predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986, 13:841-845
- Potter T, Mulherin D, Pugh M, Emery P, Quinn M, Conaghan P (2002) Early intervention with disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis: where do the delays occur? *Rheumatology (Oxf)* 41:953–955
- Qian J, Ehrmann Feldman D, Bissonauth A, Ménard HA, Panopalis P, Stein M, Lee J, Bernatsky S: A retrospective review of rheumatology referral wait times within a health centre in Quebec, Canada. *Rheumatol Int* (2010) 30:705–707
- Quinn M, Emery P, 2003 Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 21:154-157
- Quinn M, Emery P: Are early arthritis clinics necessary? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 19, No. 1, pp. 1–17, 2005
- Quinn MA, Emery P: Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):154-7
- Richter JG, Wessel E, Klimt U, Willers R, Schneider M: RheumaCheck Entwicklung und Evaluation eines deutschsprachigen Rheuma-Screening Instruments 2008
- Ronnellid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(12):1744-1749
- Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002296
- Rychlik, Reinhard: Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. , Addendum Juli 2007, Institut für Empirische Gesundheitsökonomie
- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE: Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 94;96:115-23

- Saag KG: Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. *Am.J Med* 97;103:31S-39S
- Salmon M, Scheel-Toellner D, Huisson AP, Pilling D, Shamsadeen N, Hyde H, D'Angeac AD, Bacon PA, Emery P, Akbar AN: Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium. *J Clin Invest* 1997, 99:439-446
- Saraux A, Allain J, Guedes C et al (1996) Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35(8):752-754
- Saraux A, Berthelot JM, GC GC, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P: Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:155-165
- Savnik A, Malmskov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Danneskiold-Samsøe B, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases. *J Rheumatol* 2001;28:2193-200
- Schett G: Frühe rheumatoide Arthritis. *Internist* 2008 49:263-270
- Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ: Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987, 1:1108-1111
- Silman AJ, Hochberg M: Epidemiology of the rheumatic diseases. 2nd ed. Oxford 2001: Oxford University Press
- Sokka T, Hannonen P: Utility of disease modifying antirheumatic drugs in "sawtooth" strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. *Ann Rheum Dis* 99;58:618-22
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1071-1080
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3432-3443
- Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der HD, Keller C, Hafstrom I: Lowdose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11):3371-3380

- Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M et al: The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 2002; 41(7):793-800
- Symmons DP : Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:707-722
- Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG et al: Blood transfusion, smoking and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis and Rheum* 1997; 40(11):1955-61
- ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MA, Markuse HM, Janssen M, van den Brink HR, Dijkmans BA: Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347-52
- Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J et al: Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4):757-62
- Tijhuis GJ, Zwinderman AH, Hazes JM, Van Den Hout WB, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP: A randomized comparison of care provided by a clinical nurse specialist, an inpatient team, and a day patient team in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:525-531
- van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ: Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4:87-93
- Van der Horst-Bruinsma H et al. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 1084–1088
- van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1-12
- van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):709-715
- van Jaarsveld CH, Jacobs JW, van der Veen MJ, Blaauw AA, Kruize AA, Hofman DM, Brus HL, van Albada-Kuipers GA, Heurkens AH, ter Borg EJ, Haanen HC, van Booma-

- Frankfort C, Schenk Y, Bijlsma JW: Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000;59 :468-77
- van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *Journal of Rheumatology* 1997; 24: 20-27
- van Zeben D , Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC: The severity of rheumatoid arthritis : a 6-year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J Rheumatol* 94; 21:1620-1625
- Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-365
- Vliet Vlieland TP, Breedveld FC, Hazes JM: The two-year follow-up of a randomized comparison of in-patient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. *Br JRheumatol* 97;36:82-5
- Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM,: A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis . *Br J Rheumatol* 96; 35:475-482
- Vries R, Huizinga T, Toes R Redefining the HLA and RA association: To be or not to be anti-CCP positive, *Journal of Autoimmunity* 2005; 25: 21-25
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 99;340:253-259
- Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, Harrison BJ, Silman AJ, Symmons DP: One Year followup variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol* 2000; 27:2360-2366
- Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP, Dunn G: Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1033-1042

- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481-494
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1880-99
- Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, Gallivan S, Gough A, James D, Prouse P, Williams P, Winfield J: How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:603-11
- Zink A, Epidemiology of rheumatologic health care in Germany. *Z Rheumatol* 1995;54(4):184-191
- Zink A, Listing J., Klindworth C., Zeidler H., The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(3):199-206
- Zink A, Mau W, Schneider M: Epidemiological and public health aspects of inflammatory rheumatic systemic diseases. *Internist* 2001;42(2):211-222

9 Anhang

Universitätsklinikum Düsseldorf



**KOOPERATIVES RHEUMAZENTRUM
DÜSSELDORF e.V.**

FRÜHARTHRTIS-SPRECHSTUNDE

Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Rheumatologie
Moorenstraße 5 • D - 40225 Düsseldorf

Informationen erhalten Sie im Call-Center

**Telefonnummer: 0211-811-7811
Faxnummer: 0211-811-6455**

Den Anmeldebogen für Ihre Patienten
finden Sie umseitig.

FRÜHARTHRTIS-SPRECHSTUNDE

Sehr verehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege!

eine neu aufgetretene **rheumatoide Arthritis (RA)** ist ein
medizinischer Notfall.

Unerkannt und unbehandelt ist die Prognose der Erkrankung in
vielen Fällen katastrophal. Viele Patienten werden nicht adäquat
behandelt und nur ein geringer Teil der Patienten wird von
Rheumatologen betreut. Die Versorgungssituation für RA
Patienten ist defizitär und unzumutbar. Ein erklärtes Ziel ist eine
verbesserte Koordination der Versorgung – einschließlich
Verklärung von Wartezeiten auf einen Termin von Patienten,
die akut erkrankt sind – welche an früher Diagnosestellung und
Einleitung einer angemessenen Therapie messbar wird.

Die Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie
des Universitätsklinikums Düsseldorf (Rheumazentrum
Düsseldorf: Prof. Dr. med. Matthias Schneider) eröffnet daher
ab Januar 2006 eine **FRÜHARTHRTIS-SPRECHSTUNDE**.

Hier sollen Patienten mit neu aufgetretener Arthritis betreut,
deren Diagnose schnell gesichert und eine Therapie umgehend
eingeleitet werden.

Diese Sprechstunde wird mittwochs von 14.00 – 17.00
Uhr in der Rheuma-Ambulanz des Klinikums (MNR-Klinik) unter
der Leitung von Dr. med. Benedikt Ostendorf stattfinden.

Sie können Ihre Patienten bei Verdacht auf eine
entzündliche Gelenkerkrankung, d.h.

- **Schwellung von mehr als 2 Gelenken**
- **über einen Zeitraum von mehr als 6
Wochen und kleiner 6 Monate**
(Ein weiterer Hinweis kann die Morgensteifigkeit
kleiner Gelenke länger als 1 Stunde sein)

für die **FRÜHARTHRTIS-SPRECHSTUNDE** unter der
Fax-Nr.: 0211- 811- 6455 anmelden.

Faxformulare bestellen Sie im Call-Center unter der

Telefon-Nr.: 0211- 811-7811 oder per

E-Mail: blumenroth@rheumanet.org

Die Patienten bekommen dann innerhalb kurzer Zeit
(max. 14 Tage) einen Vorstellungstermin in der
FRÜHARTHRTIS-SPRECHSTUNDE.

Noch am Untersuchungstag erhalten die Patienten einen
Kurzbrief für ihren Hausarzt, der den Befund sowie ein
Behandlungskonzept enthält.



Zusätzlich zum Angebot der **FRÜHARTHRTIS-
SPRECHSTUNDE** bieten wir Ihnen auch die Möglichkeit,
das Risiko Ihrer Patienten, von einer entzündlich-
rheumatischen Erkrankung betroffen zu sein, über einen
validierten Fragebogen (www.rheuma-check.de)
zunächst selbst abzuschätzen. Die Einschätzung und
Bewertung erfolgt durch uns (bitte den Bogen per Fax an
0211-811-6455) oder im Internet unter
www.rheuma-check.de direkt.

Telefoninterview	ja	nein	weiß nicht	Datum	welche/ wer?
<p>Name, Geburtsdatum, Adresse</p> <p>Wann haben ihre jetzigen aktuellen Beschwerden begonnen? Sind oder waren ihre Gelenke jetzt geschwollen oder schmerzhaft? Welche und wieviele Gelenke sind betroffen?</p> <p>Verändern sich die Beschwerden über den Tag? Steifigkeit? Wenn ja und wie lange? (Morgensteifigkeit)? (Anlaufschmerz) = Bei Bewegung Besserung?</p> <p>mind. 6 Wo mehr als 2 geschw. Gelenke unter 6 Monate?</p> <p>Hatten oder haben Sie Rückenschmerzen? Wenn ja: Werden Sie davon nachts wach?</p> <p>Hatten/ haben Sie Sehnenscheidenentzündungen oder -Schmerzen speziell an den Fersen?</p> <p>Haben Sie degenerative Wirbelsäulenveränderungen/ Verschleiß?</p> <p>Ist bei Ihnen eine Fehlstellung der Wirbelsäule bekannt?</p> <p>Hatten/ haben Sie Schuppenflechte (Psoriasis)?</p>					

Anhang Abbildung 3: Fragebogen Telefonanamnese

Telefoninterview	ja	nein	weiß nicht	Datum	welche/ wer?
Haben Sie offene Stellen im Mund/ weiße schmerzhafte entzündete Punkte am Zahnfleisch (Aphten)?					
Leiden Sie unter Haarausfall?					
Sind Sie lichtempfindlich?					
Haben Sie rote, aber nicht druckempfindliche Knoten unter der Haut z.B. an den Unterschenkeln?					
Werden Ihre Finger bei Kälte blau und weiß?					
Hatten/ haben sie eine chron. Darmerkrankung mit blutigen Durchfällen? (Morbus Crohn)?					
Hatten/ haben Sie Beschwerden beim Wasserlassen/ eine Harnwegsentzündung?					
Hatten/ haben Sie blutigen borkigen Schnupfen?					
Hatten Sie eine Virusinfektion?					
Hatten/ haben Sie eine Augenentzündung?					
Hatten/ haben Sie trockene Augen, wie Sand im Auge oder trockenen Mund/ keinen Speichel? Hat Ihre Sehfähigkeit plötzlich abgenommen?					
Hatten/ haben Sie Asthma?					
Hatten/ haben Sie Bluthusten?					
Hatten/ haben Sie eine Rippenfellentzündung o. Herzbeutelent?					

Anhang Abb. 2: Fragebogen Telefonanamnese Fortsetzung

Telefoninterview	ja	nein	weiß nicht	Datum	welche/ wer?
Hatten/ haben sie allgemeine Sensibilitätsstörungen/ Missempf.?					
Hatten/ haben Sie Lähmungen, Muskelschwäche oder -Schmerzen?					
Haben Sie neu aufgetretene Kopfschmerzen?					
Schwitzen Sie nachts so sehr, dass der Schlafanzug nass ist?					
Schwitzen Sie nachts so sehr, dass der Schlafanzug nass ist?					
Haben Sie an Gewicht verloren?					
Fühlen Sie sich allgemein abgeschlagen und müde?					
Hatten/ haben Sie Fieber? Wann, wie hoch?					
Sind Ihre Lymphknoten geschwollen?					
Haben Sie bereits Röntgenbilder Ihrer Hände und Füße?					
Nehmen Sie eines der folgenden Mittel: Rheumamittel: Diclofenac Ibuprofen Coxib(Arcoxia, Celebrex) Schmerzmittel: Parcetamol Morphin Cortison als Tabletten Cortison als Spritzen Gibt oder gab es in Ihrer Familie jemanden, der seit früher Jugend an Rheuma/ Polyarthritits oder Wirbelsäulenerkrankung leidet/ litt? (Morbus Bechterew)					
Schuppenflechte?					
Chronisch entzündliche Darmerkrankung/ M. Crohn					
Lupus?					
Morbus Wegener					

Anhang Abb. 2: Fragebogen Telefonanamnese Fortsetzung

DAS / RA Befundung - Testpatient, Test () *01.01.1999 LFNE: 21037 - Microsoft Internet Explorer

speichern | schließen

Ehebungsdatum: 3.01.2010

Geschlecht: weiblich (Printout)?

schlecht	neutral	schlecht
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Krankheitsaktivität (A2)?

schlecht	neutral	schlecht
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Morgensteifigkeit: min.

ESR: mm/h

CRP: mg/dl

Score:

Σ schmerzhaft. Gelenke	0	(28; 0)
Σ geschw. einer Gelenke	1	(28; 0)
DAS28 (3)		
DAS28 (4)		
DAS28 (3) CRP		
DAS28 (4) CRP		

Anhang Abbildung 4: DAS-28 Ansicht in Documed

Labor - Testpatient, Test (j) *01.01.1999 LFNE: 21537 - Microsoft Internet Explorer
 | speichern | | schließen

-Labor

Vitilencaturn

Erhebungscaturn | |

BSG mm/h

CRP mg/dl

ccP-Antikörper, Titer RE/ml

ccP-Antikörper negativ positiv

mcv-Antikörper, Titer | | RE/ml

mcv-Antikörper (miterbestimmliches Vitamin B₁₂) negativ positiv

Rheumafaktor negativ positiv keine Angabe

Anhang Abbildung 5: Labor Ansicht in Documed

„Rheumacheck“	Name, Adresse, Geburtsjahr
<ul style="list-style-type: none"> ● Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch ● Bitte beantworten Sie jede Frage 	

	nein	ja									
1. Hatten Sie jemals Gelenkschwellungen oder Rheumatismus, die länger als 3 Monate anhielten?											
2. Hatten Sie jemals eine morgendliche Gelenksteifigkeit mit einer Dauer von über einer Stunde, die insgesamt mehr als 6 Wochen anhielt?											
3. Hatten Sie jemals Knötchen oder Beulen unter der Haut im Bereich des Ellenbogens bzw. Knöchels?											
4. Hatten Sie jemals eine Schwellung in einem der folgenden Gelenke, die mehr als 6 Wochen anhielt?											
<table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">links</td> <td></td> <td style="text-align: center;">rechts</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">nein</td> <td style="text-align: center;">ja</td> <td style="text-align: center;">nein</td> <td style="text-align: center;">ja</td> </tr> </table>		links		rechts		nein	ja	nein	ja		
	links		rechts								
	nein	ja	nein	ja							
a) Handgelenk											
b) kleine Fingergelenke (aber nicht die Gelenke, an den Fingerenden (Nägel))											
c) Ellenbogen											
d) Knie											
	nein	ja									
5. Wurde schon einmal bei Ihnen eine Blutuntersuchung auf chronische Polyarthritits durchgeführt?											
5a. Wenn ja, war das Resultat:											
positiv negativ weiß nicht											
6. Wurde schon einmal bei Ihnen eine Blutuntersuchung auf „Lupus“ durchgeführt (antinukleäre Antikörper, ANA, FANA und Lupus-Zelltest)?											
6a. Wenn ja, war das Resultat:											
positiv negativ weiß nicht											
7. Sind Ihre Finger ungewöhnlich kälteempfindlich?											
8. Hatten Ihre Finger jemals ungewöhnliche Verfärbungen bei Kälte gezeigt?											
8a. Wenn ja, war die Farbe:											
weiß blau lila rot											

Waren Sie schon einmal bei einem Rheumatologen, evtl. stationär?
Beschwerden länger als 6 Monate?
Uns interessiert, ob Ihnen der Fragebogen geholfen hat.
Dürfen wir Sie in 3 Monaten wieder kontaktieren?

Wenn Sie sich entscheiden, uns Ihre persönlichen Daten zu überlassen, behandeln wir diese Informationen gemäß der geltenden Datenschutzgesetze. Ihre personenbezogenen Daten werden gemäß § 4 Abs. 1 des Datenschutzgesetzes NRW und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) gespeichert. Wir verpflichten uns, personenbezogene Daten sorgfältig, d.h. ausschließlich für die angezeigten Zwecke zu verwenden. Wir teilen niemandem Ihre Kontaktinformationen mit. Ihre Daten werden nicht für Werbezwecke verwendet. Ich bin mit der Speicherung einverstanden.

	nein	ja
Haben Sie jemals folgende Beschwerden gehabt?		
9. Entzündete Stellen im Mund, die länger als 2 Wochen bestanden?		
10. Hautausschlag im Bereich der Wangen, der länger als einen Monat bestand?		
11. Hautausschlag nach Aufenthalt in der Sonne (nicht: Sonnenbrand)?		
12. Rippenfellentzündung oder Schmerzen im Brustkorbbereich für mehrere Tage, die beim tiefen Einatmen zunahmen?		
13. ausgeprägter Haarausfall in kürzerer Zeit?		
14. Krampfanfall?		
15. geschwollene wie „aufgedunsene“ Finger für länger als einen Monat?		
16. Hautverdickungen oder Hautspannung in Armen, Beinen, Gesicht, Hals oder Körperstamm?		
17. Hautverdickungen oder Hautspannung an Fingern oder Zehen?		
18. Entzündete Stellen an den Fingerkuppen, die Narben hinterlassen haben?		
19. Muskelschwäche für länger als 3 Monate?		
20. Schwäche beim Aufstehen aus dem Sitzen für mehr als 3 Monate?		
21. Schwäche beim Haarkämmen für mehr als 3 Monate?		
22. Raus oder „sandiges“ Gefühl in den Augen?		
23. Trockenheit im Mund, die zum Aufwachen führte und das Trinken vom Wasser notwendig machte?		
Hat Ihnen ein Arzt jemals gesagt, dass Sie Folgendes haben ?		
nein	ja	
24. Anämie?		
25. Wenig weiße Blutkörperchen?		
26. Wenig Blutplättchen?		
27. Eiweiß im Urin ?		
28. Diskoider Lupus?		
29. Lungenfibrose (narbige Veränderungen der Lungen)?		
30. Hohe „CK“ (Muskelenzym)?		

Anhang Abbildung 6: RheumaCheck Fragebogen

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Doktorarbeit in seiner Abteilung, die Überlassung des Themas und die konstruktive Kritik bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Ben Ostendorf, der diese Arbeit von Anfang an in ungezählten Gesprächen und Korrekturen begleitet hat. Ihm bin ich insbesondere für seinen persönlichen Beistand, seine berufliche und wissenschaftliche Förderung sehr zu Dank verpflichtet.

Ich danke allen Mitarbeitern der Rheumatologie der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, allen voran Fr. Martina Blumenroth und Fr. Dr. med. Jutta Richter für die Unterstützung bei der Durchführung, Datenerhebung und Auswertung der Früharthritissprechstunde.

Meiner Familie und Freunden, allen voran meinem Vater und, rechtzeitig zur Fertigstellung dieser Arbeit, meiner Verlobten verdanke ich alles Übrige.

CURRICULUM VITAE

CHRISTIAN BUCHBENDER

PERSÖNLICHE ANGABEN:

Geburtsdatum:	17.11.1982
Geburtsort:	Neuss

SCHULISCHE AUSBILDUNG:

1989 – 1993	Grundschule Hoisten
1993 – 2002	Alexander-von-Humboldt Gymnasium, Neuss
05/2002	Allgemeine Hochschulreife

ZIVILDIENTST:

09/2002 – 07/2003	Berufsförderungszentrum Schlicherum e.V.
-------------------	--

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG:

2003 – 2009	Studium der Medizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
08/2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

WEITERBILDUNG:

seit 01/2010	Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
--------------	--